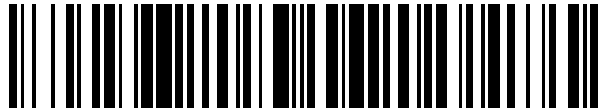


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 432**

51 Int. Cl.:

A61M 16/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2006 E 06803413 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 1937343**

54 Título: **Sistema de administración de un gas farmacéutico a un paciente**

30 Prioridad:

21.09.2005 US 231554

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

11.08.2016

73 Titular/es:

**INO THERAPEUTICS LLC (100.0%)
6 State Route 173
Clinton, NJ 08809, US**

72 Inventor/es:

**MONTGOMERY, FREDERICK, J. y
BATHE, DUNCAN, P., L.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 579 432 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

Sistema de administración de un gas farmacéutico a un paciente

5 Antecedentes

La presente invención se refiere a un sistema de administración de un gas farmacéutico a un paciente y, más en particular, a un sistema de introducción de monóxido de carbono CO u óxido de nitrógeno NO a un paciente en una cantidad predeterminada.

10

Antecedentes de la invención

La forma normal o convencional de administrar un producto farmacéutico a un paciente es prescribir la dosis en función de la cantidad de fármaco (generalmente en peso) por unidad de peso del paciente (por ejemplo, mg/kg) especificándose la dosis que va a administrarse durante un periodo de tiempo o repitiéndose a intervalos de tiempo especificados. Esto permite al usuario controlar la cantidad de fármaco y garantiza que la cantidad de fármaco que está administrándose está en proporción con el tamaño del paciente. Esto es para reducir la variabilidad de paciente a paciente en respuesta al fármaco debido al tamaño del paciente, es decir, un bebé de 7 kg no recibirá la misma cantidad de fármaco que un adulto de 80 kg.

20

Recientemente ha habido una serie de gases que han resultado tener una acción farmacéutica en seres humanos y animales. Algunos ejemplos incluyen Óxido de Nitrógeno (NO) Zapol et al US 5.485.827 y, más recientemente, Monóxido de Carbono (CO) Otterbein et al (Solicitud de Patente Publicada de los EE. UU. N.º 2003/0219496). En la solicitud de patente de Otterbein, se describe que el CO tiene una acción farmacológica en una serie de afecciones médicas que incluyen ileitis y vasculitis.

25

En estos casos, el gas monóxido de carbono tiene que administrarse a los alvéolos de los pacientes, donde puede moverse a lo largo de la membrana alveolar y al interior del torrente sanguíneo donde su acción puede tener efecto. La dosificación actual utilizada en estos casos es para que el paciente respire a una concentración especificada de CO en ppm durante un periodo de tiempo especificado. La dosificación exacta de CO para estos tratamientos es importante ya que el CO reacciona con la hemoglobina en la sangre para formar carboxihemoglobina, lo que significa que la hemoglobina ya no puede transportar oxígeno a los tejidos del cuerpo. Si se administra demasiado CO, el paciente puede mostrar los efectos tóxicos del CO por los que se conoce generalmente.

30

Hay una ventana ajustada para la administración de CO entre el nivel terapéutico y el nivel que causa carboxihemoglobina por encima de niveles seguros. Hasta la fecha, el CO se ha administrado como una concentración constante en el gas respirado por el paciente/animal durante un periodo de tiempo especificado. Por ejemplo, en la referencia 3 de la publicación de Otterbein, (Ejemplo 2 pág. 13) la dosis terapéutica administrada a ratones para el tratamiento del íleo fue de 250 ppm de CO durante 1 hora.

40

Sin embargo, este método de dosificación de CO puede asociarse a una gran variabilidad en la dosis real que está administrándose a los alvéolos del animal/ser humano. Esta variabilidad se debe a que la cantidad de CO que se está administrando al animal/paciente depende de una serie de variables que incluyen, sin limitación, el volumen tidal, la frecuencia respiratoria, la velocidad de difusión alveolar y la relación ventilación/perfusión (V/Q) del paciente.

45

La cantidad de CO administrada en los alvéolos de un paciente puede determinarse mediante la ley del gas ideal como se muestra en la siguiente ecuación:

$$N = P \cdot V / (R_u \cdot T) \quad (1)$$

50

En la que:

N es el número de moles del gas (mol)

P es la presión absoluta del gas (julio/m³)

55

V es el volumen del gas particular (m³)

R_u es la constante de gas universal, 8,315 (julios/(gmol. °K))

T es la temperatura absoluta (°K)

Si asumimos una presión atmosférica (101,315 julios/m³) y 20 °C (293 °K) como la temperatura y expresamos el volumen en mL (x10⁻⁶ m³), entonces la ecuación (1) se reduce a:

60

$$N = 4,16 \times 10^{-5} \cdot V \text{ (moles)} \quad (2)$$

La ecuación (2) puede utilizarse para calcular el número de moles de gas administrados al volumen alveolar de un paciente durante un periodo de tiempo cuando se administra una concentración especificada utilizando la siguiente ecuación:

65

$$N_{CO} = FR \cdot t \cdot C_{CO} \cdot 10^{-6} \cdot 4,16 \times 10^{-5} \cdot V_a \quad (3)$$

En la que:

- 5 C_{CO} es la concentración de CO (ppm)
 V_a es el volumen alveolar (mL)
 FR es la frecuencia respiratoria en (RPM)
 t es el tiempo en minutos (min)

10 Por ejemplo, si la dosis de CO para el ileo en seres humanos era de 250 ppm de CO durante una hora (60 minutos), el volumen alveolar es de 300 mL y la frecuencia respiratoria del paciente es 12 de respiraciones por minuto (rpm), entonces la cantidad de gas CO en moles administrada a los alvéolos del paciente durante dicho periodo sería:

$$N_{CO} = 12 \cdot 60 \cdot 250 \cdot 10^{-6} \cdot 4,16 \times 10^{-5} \cdot 300 = 2,25 \times 10^{-3} \text{ (moles)}$$

15 Esto puede convertirse a la masa de fármaco administrada (M_{CO}) utilizando el peso molecular en gramos de CO, que es 28, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$M_{CO} = N_{CO} \cdot 28 = 63 \times 10^{-3} = 63 \text{ (mg)} \quad (4)$$

20 Sin embargo, aunque esto funcione para un determinado conjunto de supuestos, la frecuencia respiratoria espontánea de un paciente puede variar ampliamente quizá entre 8 y 20 respiraciones por minuto, dependiendo de las circunstancias, y el volumen alveolar por respiración del paciente también puede variar notablemente entre aproximadamente 200 y 400 mL, dependiendo de la necesidad metabólica. Estas variables pueden tener un efecto espectacular en la cantidad de fármaco gaseoso que se administra al paciente durante el mismo periodo de tiempo. Por ejemplo, si la frecuencia respiratoria del paciente era de 8 rpm y el volumen alveolar era de 200 mL, la dosis de CO administrada a los alvéolos del paciente habría sido de 27,8 (mg). Análogamente, si la frecuencia respiratoria del paciente era de 20 rpm y el volumen alveolar era de 400 mL, entonces la dosis administrada a los alvéolos del paciente habría sido de 139,2 (mg), representando así una diferencia de cinco veces la cantidad de fármaco administrado.

35 Esto significa que, en el ejemplo de CO, la cantidad de fármaco gaseoso que recibe un paciente medida en gramos podría variar sustancialmente dependiendo del patrón de ventilación del paciente. Para una dosis basada en una concentración y tiempo constantes, el efecto de estas variables podría significar que un paciente individual podría recibir dosis mucho mayores o menores de CO en gramos y esto podría ocasionar o bien niveles de carboxihemoglobina elevados y peligrosos o dosis demasiado bajas como para ser efectivas. Aunque no todo el fármaco gaseoso administrado a los alvéolos será absorbido por el torrente sanguíneo de los cuerpos (debido a variables tales como el rendimiento cardíaco y el coeficiente de difusión del gas), controlar la cantidad administrada a los alvéolos elimina una fuente importante de variabilidad.

40 Además, es necesario administrar NO a un paciente en una cantidad predeterminada como se describe en "Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease", Nature Medicine, Volumen 8, Número 12, diciembre de 2002, páginas 1383 y sigs. Este artículo describe el uso de NO inhalado para reaccionar con hemoglobina libre de células para formar metahemoglobina en plasma y reducir así la capacidad de la hemoglobina libre de células en el plasma para consumir NO producido de forma endógena (figura 5, página 1386). La cantidad de NO administrada a la sangre del paciente tiene que ser equivalente a la cantidad de hemoglobina libre de células que hay en el plasma del paciente. La cantidad de NO administrada a una muestra de pacientes con células falciformes fue de 80 ppm de NO durante 1,5 horas. Sin embargo, hubo variabilidad en la cantidad de metahemoglobina producida en pacientes individuales, como muestran las barras de error en la Figura 4b. Por lo tanto, de forma similar al ejemplo del CO, hay que administrar una cantidad conocida de NO a un paciente para proporcionar el efecto terapéutico deseado y nuevamente es importante eliminar cualquier variabilidad de administración debido a las diferencias en el patrón respiratorio del paciente individual.

55 El documento EP 0 960 630 A2 se refiere a un aparato de terapia respiratoria que administra un volumen predeterminado de un gas terapéutico a un paciente en cada inhalación del paciente. El aparato tiene un dispositivo de detección de flujo y una válvula que se abre y se cierra para administrar el pulso al paciente. Una CPU controla el tiempo de abertura de la válvula y también utiliza el flujo al paciente determinado por el dispositivo de detección de flujo y el tiempo que la válvula está en posición abierta para determinar el volumen de gas terapéutico al paciente. Un dispositivo de entrada del usuario comunica el volumen deseado de un usuario que va a administrarse al paciente y la CPU compara el volumen deseado de entrada del usuario con el volumen calculado y ajusta el tiempo que la válvula está en la posición abierta para hacer que el aparato administre al paciente el volumen deseado exacto introducido por el usuario.

65 En consecuencia, sería ventajoso tener un sistema y método de introducción de gases farmacéuticos (tales como monóxido de carbono y óxido de nitrógeno) que permitan el control preciso de una cantidad conocida del gas

farmacéutico para su administración a los alvéolos del paciente y que no estén sujetos a cambios en función de los patrones respiratorios de los pacientes.

Sumario de la invención

5 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, que permita a un clínico determinar y controlar la cantidad del gas deseada para su administración al paciente. La cantidad deseada del gas farmacéutico para su administración al paciente se determina y después se administra independientemente de los patrones respiratorios de los pacientes. Si la prescripción se especifica como una cantidad total de fármaco, entonces la administración del gas farmacéutico termina cuando la cantidad total deseada se ha administrado al paciente.

15 De esta forma, la cantidad del gas farmacéutico se administra al paciente como una cantidad deseada conocida y dicha cantidad deseada conocida puede expresarse en diversas unidades de medición, tales como, sin limitación, el peso del fármaco en microgramos (μg), miligramos (mg), gramos (g), etc., los moles del fármaco en nanomoles (nM), micromoles (μM), milimoles (mM), moles (M), etc., o el volumen del fármaco, a una concentración conocida o presión parcial, en microlitros (μL), mililitros (mL), litros (L), etc. La cantidad deseada del gas farmacéutico también puede expresarse como una cantidad por unidad de tiempo durante un periodo de tiempo tal como mg/hora durante 20 horas.

20 El sistema incluye un medio de entrada que puede conectarse a la fuente del gas farmacéutico y administrar el gas a un paciente por medio de un dispositivo del paciente. Dicho dispositivo del paciente puede ser cualquier dispositivo que introduzca efectivamente el gas farmacéutico dentro del paciente, tal como una cánula nasal, un tubo endotraqueal, una máscara facial, etc. También hay un sistema de control de gas que controla la introducción de la cantidad de un gas farmacéutico desde la fuente de gas a través del dispositivo del paciente. Nuevamente, por tanto, el sistema proporciona una cantidad conocida de gas al paciente.

25 Propiamente dicha, la presente invención permite a un usuario ajustar una cantidad deseada de fármaco gaseoso para su administración a los alvéolos de un paciente y que el sistema administre después dicho fármaco gaseoso en múltiples respiraciones hasta que la cantidad prescrita se haya administrado.

30 El sistema puede proporcionar simplemente una alarma, visual y/o acústica, para alertar al usuario cuando la cantidad total predeterminada del gas farmacéutico se haya administrado al paciente y no termine realmente dicha administración. Propiamente dicho, se avisa al usuario de que la cantidad total deseada predeterminada administrada durante la pluralidad de respiraciones ya se ha administrado al paciente para que el usuario pueda realizar la acción adecuada, incluida una supervisión detallada del paciente.

35 Estas y otras características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto de forma más inmediata durante la siguiente descripción detallada junto con los dibujos del presente documento.

40 Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1 y 2 son vistas de un panel frontal de un aparato para llevar a cabo la presente invención que muestran distintas opciones del usuario;

45 la Figura 3 es una vista esquemática de la presente invención utilizada con un paciente que respira de forma espontánea; y

50 la Figura 4 es una vista esquemática de la presente invención utilizada con un paciente que está recibiendo respiración mediante un ventilador.

Descripción detallada de la invención

55 En la siguiente descripción detallada, se utiliza CO como el gas farmacéutico, pero la descripción también puede ser válida para NO. Haciendo referencia ahora a la Figura 1, se muestra una vista frontal de un aparato que puede utilizarse para llevar a cabo la presente invención. Como puede verse, hay un panel frontal 10 que puede ser una parte del aparato y sobre dicho panel hay botones y pantallas de ajuste de entrada que permiten al usuario ajustar y supervisar la cantidad de CO que va a administrarse al paciente.

60 El medio para determinar la cantidad deseada de CO que se va a administrar es mediante un botón 12 de ajuste de entrada apareciendo la cantidad ajustada en la pantalla 8 de ajuste. Las unidades mostradas en la Figura 1 son en miligramos por kilogramo, es decir, las unidades se miden en una dosis por kilogramo del peso corporal ideal del paciente. Junto con dicha entrada, hay otra entrada 14 a través de la cual el usuario puede introducir el peso corporal ideal del paciente en kilogramos apareciendo la cantidad también en la pantalla 8 de ajuste. Con dichas 65 entradas, el usuario puede ajustar la cantidad del gas farmacéutico a administrar al paciente en proporción al tamaño del paciente y que reduzca la variabilidad de paciente a paciente en respuesta al gas farmacéutico debido al

tamaño del paciente, es decir, no se administrará la misma cantidad del gas farmacéutico a un bebé de 7 kilogramos que a un adulto de 80 kilogramos.

5 El panel frontal 10 también tiene un monitor 6 que puede mostrar la dosis total de CO (mg) que va a administrarse (que se muestra en 16) calculada para multiplicar la dosis/kg por el peso corporal ideal del paciente en kg.

10 Una vez ajustada la cantidad deseada de fármaco gaseoso en el dispositivo, el sistema determina entonces la cantidad de gas farmacéutico que va a administrarse en cada respiración y la cantidad de tiempo y/o el número de respiraciones que harán falta para administrar la cantidad total deseada de fármaco. El monitor 6 también puede mostrar un total acumulado de la dosis administrada de CO (mg) (que se muestra en 17) a medida que se administra al paciente para que el usuario pueda supervisar el avance del tratamiento. Esto puede actualizarse cada respiración a medida que se administra más gas farmacéutico.

15 Como se ha indicado, las unidades ilustradas en la Figura 1 están en unidades métricas, sin embargo, puede verse que podrían utilizarse otras unidades de masa y volumen para llevar a cabo la presente invención, es decir, pueden utilizarse onzas y pulgadas cúbicas y otros diseños de un panel frontal como se entenderá más adelante.

20 Haciendo referencia a la Figura 2, se muestra un panel frontal 10 similar para el aparato mostrado en la Figura 1, pero que ilustra una opción de ajuste de usuario distinta. La cantidad deseada de CO que va a administrarse al paciente se prescribe como una velocidad de administración por medio del botón de ajuste de entrada 13 y está en unidades de mg/h de CO que van a administrarse. En esta opción, el dispositivo también permite ajustar la duración de tiempo (en horas) de tratamiento por medio de un botón de ajuste de entrada 15. Si es necesario, el ajuste de entrada mediante el botón de ajuste de entrada 15 podría ajustarse como continuo en los casos en que la dosis por hora se desarrolle de forma continua hasta que el usuario cambie el ajuste. Con estos ajustes de entrada, el aparato puede calcular y mostrar la cantidad deseada del gas farmacéutico que va a administrarse al paciente.

25 Asimismo, como en la Figura 1, el panel frontal 10 también tiene un monitor 6 que puede mostrar la dosis total de CO (mg) que va a administrarse (que se muestra en 16) calculada multiplicando la dosis/h por la duración de tiempo total (h). Una vez ajustada la cantidad deseada de gas farmacéutico en el dispositivo, el sistema determina la cantidad de gas farmacéutico que va a administrarse en cada respiración y la cantidad de tiempo y/o el número de respiraciones que harán falta para administrar la cantidad total deseada de fármaco. Igual que antes, el monitor 6 puede mostrar un total acumulado de la dosis administrada de CO (mg) (que se muestra en 17) a medida que se administra al paciente para que el usuario pueda supervisar el avance del tratamiento. Esto puede actualizarse cada respiración a medida que se administra más gas farmacéutico.

30 Como puede observarse, las Figuras 1 y 2 ilustran dos de las muchas opciones para ajustar la cantidad y duración deseadas de la terapia con gas farmacéutico. No se pretende que estas opciones sean exhaustivas y hay otras opciones de ajuste descritas o que pueden entenderse a partir de las descripciones detalladas que siguen a continuación.

35 Una vez ajustada la cantidad deseada de fármaco gaseoso en el dispositivo, el sistema de control de gas puede determinar entonces la cantidad de gas farmacéutico que va a administrarse en cada respiración y la cantidad de tiempo y/o el número de respiraciones que harán falta para administrar la cantidad deseada de gas farmacéutico.

40 Hay un número de enfoques diferentes que el sistema de control de gas puede utilizar para determinar la cantidad por respiración y durante cuánto tiempo administrar dicha dosis para que la cantidad deseada de gas farmacéutico se administre independientemente del patrón respiratorio del paciente:

45 a) El usuario puede ajustar la cantidad de gas farmacéutico que va a administrarse durante cada respiración (respiración M_{CO}) y el sistema de control de gas calcula el número de respiraciones ($n_{respiraciones}$) que harán falta para administrar la cantidad total de gas farmacéutico (M_{CO}), es decir,

$$n_{respiraciones} = M_{CO} / \text{respiración } M_{CO} \quad (5)$$

50 Una vez determinado el número total de respiraciones ($n_{respiraciones}$) necesario, el valor puede aparecer en el panel frontal 12 mediante la pantalla 16 para informar al usuario del número de respiraciones.

55 b) El usuario puede ajustar el número de respiraciones ($n_{respiraciones}$) que administrará la cantidad total del gas farmacéutico y el sistema calcula la cantidad por respiración (respiración M_{CO}) que va a administrarse.

$$\text{respiración } M_{CO} = M_{CO} / n_{respiraciones} \text{ (mg)} \quad (6)$$

60 Una vez determinada la cantidad por respiración (respiración M_{CO}) que va a administrarse, el valor puede aparecer en el panel frontal 10 para informar al usuario de la cantidad.

65

(c) El usuario podría ajustar la duración de tiempo durante la cual va a administrarse el tratamiento. La cantidad por respiración se determinaría entonces calculando la cantidad por minuto y después, gracias a la supervisión de la frecuencia respiratoria del paciente en respiraciones por minuto, puede calcularse la cantidad de respiraciones. Este cálculo puede repetirse después de cada respiración para que cualquier cambio en la frecuencia respiratoria del paciente no afecte a la cantidad de fármaco gaseoso global que se está administrando.

d) Si la cantidad deseada de gas farmacéutico se introdujo como una dosis por kg del peso corporal ideal del paciente ($\mu\text{g}/\text{kg}$) junto con el peso corporal ideal del paciente (kg), entonces la cantidad por respiración (respiración M_{CO}) puede determinarse como una función del peso corporal ideal del paciente (PCI), la dosis ajustada por kilogramo (M_{kg}) y la frecuencia respiratoria (FR) supervisada del paciente o combinaciones de los mismos;

respiración $M_{\text{CO}} = f(\text{PCI}, M_{\text{kg}}, \text{FR})$ y el número de respiraciones puede calcularse de la siguiente forma;

$$n_{\text{respiraciones}} = M_{\text{CO}} / \text{respiración } M_{\text{CO}} \quad (7)$$

Una vez determinados la cantidad por respiración (respiración M_{CO}) y el número de respiraciones ($n_{\text{respiraciones}}$) necesarios que van a administrarse, los valores pueden aparecer en el panel frontal 10 para informar al usuario de las cantidades que ha seleccionado el dispositivo.

e) En lugar del peso corporal ideal (PCI) del paciente, podrían introducirse la estatura y el sexo del paciente (que es el modo de determinar el PCI).

f) Si se introduce la cantidad deseada de gas farmacéutico por unidad de tiempo en el dispositivo, entonces el dispositivo puede calcular la cantidad por respiración que va a administrarse al paciente en función de la frecuencia respiratoria supervisada actual (determinada mediante el sensor impulsor de la respiración). Esta cantidad por respiración puede recalcularse después de cada respiración cuando hay disponible nueva información sobre la frecuencia respiratoria para garantizar que la cantidad por unidad de tiempo se mantiene aunque el patrón respiratorio del paciente cambie con el tiempo.

g) También hay otras formas de modificar la cantidad de gas farmacéutico administrado por respiración para garantizar que la cantidad por unidad de tiempo se mantiene aunque cambie la frecuencia respiratoria del paciente. Otro ejemplo es cuando el dispositivo tiene dos cantidades diferentes de administración por respiración, una cantidad elevada y una cantidad reducida. El dispositivo elige cuál utilizar en función de la cantidad calculada por unidad de tiempo que está administrándose durante el último número de respiraciones. Si la cantidad por unidad de tiempo es superior a la necesaria, utiliza la cantidad reducida por respiración hasta que la situación se corrige; análogamente, si queda poca cantidad por unidad de tiempo, entonces la unidad cambia a la cantidad elevada por respiración.

El dispositivo también puede tener límites programados que restrinjan los valores máximos y mínimos que pueden seleccionarse para la respiración M_{CO} para que el sistema no seleccione indebidamente valores demasiado elevados o demasiado reducidos. Estos límites pueden ajustarse para variar en función del peso corporal ideal del paciente u otro indicador del tamaño del paciente tal como la estatura del paciente, o la frecuencia respiratoria del paciente.

La información mencionada es suficiente para que el sistema de la presente invención administre la dosis al paciente y determine la cantidad por respiración, el tiempo de administración u otro parámetro con el fin de comenzar la administración de CO y finalizar dicha administración cuando la cantidad ajustada por el usuario del gas farmacéutico se haya administrado al paciente.

Volviendo ahora a la Figura 3, se muestra un esquema de un sistema que puede utilizarse para llevar a cabo la presente invención cuando el paciente está respirando de forma espontánea. Como puede verse, hay un dispositivo del paciente 18 que administra la dosis del gas farmacéutico desde el sistema 22 de administración de gas al paciente 41 a través de un conducto 19 de conducción de gas. Como se indica, el dispositivo del paciente 18 puede ser cualquiera de una variedad de dispositivos que dirija efectivamente el gas farmacéutico dentro del paciente y puede ser una cánula nasal, una máscara, un tubo endotraqueal, etc.

Con la realización de la Figura 3, hay una fuente del gas farmacéutico mediante un tanque 20 de suministro de gas que contiene el gas farmacéutico generalmente en un gas portador. Cuando el gas farmacéutico es monóxido de carbono, por ejemplo, el gas portador convencional disponible en el mercado es el aire. El suministro de monóxido de carbono y aire se proporciona en concentraciones de 3000 ppm, sin embargo, las concentraciones en el intervalo de 1000 a 5000 ppm de CO en aire también son alternativas posibles. En el caso de que NO sea el gas farmacéutico, el gas portador tradicionalmente es nitrógeno y las concentraciones típicas disponibles varían entre 100 ppm y 1600 ppm.

En consecuencia, desde el tanque 20 de suministro, hay una galga 21 de presión del tanque y un regulador 23 para reducir la presión del tanque a la presión de trabajo del sistema 22 de administración de gas. El gas farmacéutico se introduce en el sistema 22 de administración de gas a través de una entrada 24 que puede proporcionar una

conexión preparada entre dicho sistema 22 de administración y el tanque 20 de suministro a través de un conducto. El sistema 22 de administración de gas tiene un filtro 25 para garantizar que ningún contaminante pueda interferir con el funcionamiento seguro del sistema y un sensor 27 de presión para detectar si la presión de suministro es adecuada y después incluye una válvula 26 de retención de gas como un control del gas farmacéutico que entra en el sistema 22 de administración y para proporcionar control de seguridad en caso de que el sistema 22 de administración esté administrando en exceso el gas farmacéutico al paciente. En el caso de dicha administración excesiva, la válvula 26 de retención puede cerrarse inmediatamente y una alarma 42 puede sonar para alertar al usuario de que el sistema de administración de gas se ha desactivado. Propiamente dicha, la válvula 26 de retención puede ser una válvula solenoide que se maneja a partir de señales dirigidas desde una unidad central de procesamiento que incluye un microprocesador.

Más debajo de la válvula 26 de retención hay un sistema de control de flujo que controla el flujo del gas farmacéutico al paciente a través del dispositivo del paciente 18. En la realización que se muestra, el sistema de control de flujo comprende una válvula de control de flujo elevado 28 y una válvula de control de flujo reducido 30 y justo debajo de las válvulas de control de flujo elevado y reducido 28, 30, respectivamente, hay un orificio de flujo elevado 32 y un orificio de flujo reducido 34 y el objeto y uso de las válvulas de flujo elevado y reducido 28, 30 y los orificios de flujo elevado y reducido 32, 34 se explicarán más adelante. También se coloca un sensor de flujo de gas 36 en el flujo de gas farmacéutico al dispositivo del paciente 18 y, como se muestra, está debajo del sistema de control de flujo, sin embargo, el sensor de flujo de gas 36 puede colocarse de forma alternativa encima del sistema de control de flujo.

A continuación, hay un sensor impulsor 38 del paciente. Cuando el paciente inhala durante la inspiración, crea una pequeña presión subatmosférica en la nariz u otra área donde se encuentre el dispositivo del paciente 18 y, por tanto, en el propio dispositivo del paciente 18. El sensor impulsor 38 del paciente detecta esta caída de presión y proporciona una señal indicativa del inicio de la inspiración del paciente. De forma similar, cuando el paciente exhala hay una presión positiva en el dispositivo del paciente 18 y el sensor impulsor 38 del paciente detecta dicha presión positiva y proporciona una señal indicativa del inicio de la espiración. Esto no solo permite que el sensor impulsor 38 del paciente determine la frecuencia respiratoria del paciente, sino también los tiempos de inspiración y espiración.

Por último hay una CPU 40 que se comunica con el sensor impulsor 38 del paciente, las válvulas de flujo elevado y reducido 28, 30, la válvula 26 de retención de gas y otros componentes para llevar a cabo el objeto y el propósito de la presente invención. La CPU 40 puede incluir un componente de proceso tal como un microprocesador para llevar a cabo todas las soluciones a las ecuaciones que utiliza el sistema 22 de administración de gas para administrar la cantidad predeterminada del gas farmacéutico a un paciente. La CPU 40 se conecta al panel frontal 10 donde el usuario puede introducir ajustes y supervisar la terapia.

Ahora puede explicarse el uso del sistema 22 de administración de la presente invención para la respiración espontánea. Cuando el sistema 22 de administración detecta mediante el sensor impulsor 38 del paciente que ha comenzado la inspiración, hay una señal que se proporciona a la CPU 40 para administrar una dosis de un gas farmacéutico (respiración M_{CO}) dentro del flujo de gas inspiratorio del paciente, preferentemente durante la primera $\frac{1}{2}$ del ciclo inspiratorio. Esta cantidad por respiración se ha determinado en función de la cantidad deseada de gas farmacéutico que se ha ajustado en el sistema y los cálculos realizados en los apartados a) a g) descritos anteriormente.

El volumen real de gas administrado durante la respiración depende de la concentración del gas farmacéutico en el gas portador que suministra el tanque 20 de suministro. Una concentración de origen típica (C_{CO}) de CO serían 3000 ppm (intervalo entre 500 y 5000). El volumen de gas de origen (V_d) por respiración para proporcionar una dosis por respiración (respiración M_{CO}) cuando la fuente de CO es de 3000 ppm se obtiene mediante la siguiente ecuación, que combina las ecuaciones 2, 3, 4 y 6;

$$V_d = \text{respiración } M_{CO} / (28 \cdot C_{CO} \cdot 4,16 \times 10^{-11}) \quad (8)$$

En la que

$$M_{CO} = 60 \times 10^{-3} \text{ (g)}$$

$$C_{CO} = 3000 \text{ (ppm)}$$

$$n_{\text{respiraciones}} = 600$$

$$\text{Entonces } V_d = 28,6 \text{ (mL)}$$

Para administrar el volumen de gas de origen por respiración (V_d), es decir, el gas farmacéutico y el gas portador, el sistema 22 de administración abre una válvula de control de flujo, tal como una válvula de flujo elevado 28 o válvula de flujo reducido 30 para permitir el flujo del gas al paciente hasta que el volumen por respiración (V_d) se haya administrado. La presencia del orificio de flujo elevado 32 y el orificio de flujo reducido 36 limita el flujo de gas a un nivel ajustado fijo durante el periodo en que las válvulas de flujo elevado o reducido 28, 30 están abiertas de forma que el sistema 22 de administración pueda determinar el periodo de tiempo en que las válvulas de flujo elevado o reducido 28, 30 deberían abrirse para administrar el volumen por respiración (V_d) necesario. Además, como otra opción, el sensor de flujo de gas 36 puede determinar el flujo para supervisar el flujo de gas al dispositivo del paciente 18 y, por tanto, al paciente, y puede retener la correspondiente válvula de control de flujo elevado o

reducido 28, 30 cuando la cantidad deseada predeterminada de dosis de gas farmacéutico se ha administrado al paciente.

5 Como puede verse, para proporcionar un intervalo suficiente para cubrir todas las dosis posibles, el uso de múltiples válvulas de flujo, es decir, la válvula de flujo elevado 28 y la válvula de flujo reducido 30 junto con múltiples orificios correspondientes, el orificio de flujo elevado 32 y el orificio de flujo reducido 34, pueden utilizarse en paralelo para proporcionar intervalos elevados y reducidos de flujo de gas. Por ejemplo, el flujo de gas de flujo reducido a través de la válvula de flujo reducido 30 podría ajustarse a 1 L/min y el flujo de gas de flujo elevado a través de la válvula de control de flujo elevado 28 podría ajustarse a 6 L/min. El intervalo de flujo de la válvula de flujo de gas particular se selecciona para garantizar que el volumen de gas por respiración (V_d) pueda administrarse al paciente en al menos la $\frac{1}{2}$ del tiempo inspiratorio.

15 Por ejemplo, si el paciente estuviera respirando a 12 respiraciones por minuto y tuviera una relación I:E de 1:2, entonces el tiempo inspiratorio serían 1,66 segundos y medio, que serían 0,83 segundos.

El tiempo (t) que se tarda en administrar un V_d de 28 mL puede calcularse de la siguiente forma.

$$t = V_d \cdot 60 / (Q \cdot 1000) \quad (\text{seg.}) \quad (9)$$

20 Donde Q (el flujo de gas cuando la válvula de flujo elevado 28 está abierta) = 6 L/min t = 0,28 (seg.)

Por lo tanto, dicho tiempo está claramente dentro de la $\frac{1}{2}$ del tiempo inspiratorio permitido de 0,83 segundos.

25 El sistema 22 de administración también puede incluir características de supervisión y alarma para alertar al usuario si el sistema 22 de administración no está funcionando de forma correcta. Dichos estados de alarma pueden determinarse mediante la CPU 40 y la alarma 42 activada para alertar al usuario del estado de error particular. La alarma 42 puede ser acústica, visual o ambas, y los estados de alarma pueden ser uno o la totalidad de los siguientes estados:

30 Respiración no detectada
Presión de gas de origen reducida
Administración inexacta del volumen por respiración (V_d)
Administración excesiva del volumen por respiración (V_d)
Administración deficiente del volumen por respiración (V_d)

35 En determinados estados, tales como cuando el sistema 22 de administración está administrando en exceso el gas farmacéutico, la CPU 40 puede dar señal a la válvula 26 de retención de gas e interrumpir inmediatamente cualquier administración posterior del gas farmacéutico y la alarma 42 también activada.

40 El uso de la alarma 42 también puede ser una alternativa para retener efectivamente el suministro del gas farmacéutico a un paciente cuando la cantidad deseada predeterminada de gas farmacéutico se ha administrado completamente al paciente. En tal caso, como alternativa a interrumpir el suministro posterior del gas farmacéutico al paciente, el sistema 22 de administración puede, mediante la CPU 40, activar la alarma 42 para alertar al usuario de que se ha administrado la cantidad total deseada predeterminada del gas farmacéutico. El usuario puede determinar entonces si desactivar manualmente el sistema 22 de administración o continuar la administración del gas farmacéutico bajo un control más atento del estado del paciente.

50 Volviendo ahora a la Figura 4, se muestra una vista esquemática de un sistema de administración de gas 44 utilizado junto con un paciente que está recibiendo respiración mediante un ventilador 46. En la realización de la Figura 4, hay nuevamente un tanque 20 de suministro que incluye un regulador 23 de gas convencional y una galga 21 de presión para suministrar el gas farmacéutico junto con el gas portador a una entrada 24 en el sistema de administración de gas 44. Resumiendo brevemente los componentes de la realización de la Figura 4, dado que son básicamente los mismos componentes que los descritos con respecto a la realización de la Figura 3, puede haber un filtro 25 y un sensor 27 de presión en el sistema de administración de gas 44. Nuevamente, hay una válvula 26 de retención para controlar todo el flujo del gas farmacéutico a través del sistema de administración de gas 44.

60 Las válvulas de control de flujo elevado y reducido 28 y 30 controlan el flujo del gas farmacéutico a través del sistema de administración de gas 44 y las válvulas de flujo elevado y reducido 28, 30 funcionan como se ha descrito con respecto a la realización de la Figura 3 con orificios de flujo elevado y reducido 32, 34 colocados más debajo de las válvulas de control de flujo.

65 Nuevamente hay un sensor de flujo de gas 36 y un sensor impulsor 66 del paciente, ambos de los cuales se comunican con la CPU 40. Con esta realización, sin embargo, el gas farmacéutico se transporta a través de un conducto de salida 70 a un dispositivo del paciente 72 que también recibe el gas respiratorio del ventilador 46. Propiamente dicho, el ventilador 46 administra un flujo de gas a través de la rama 74 inspiratoria y el gas se devuelve al ventilador 46 a través de la rama 76 espiratoria.

5 De esta forma, el flujo de gas desde el ventilador 46 se complementa con el flujo de gas farmacéutico desde el sistema de administración de gas 44, donde dicho gas se mezcla en el dispositivo del paciente 72, o cerca del mismo, para su introducción en el paciente 78. Dado que todo el gas farmacéutico se sigue administrando al paciente durante la pluralidad de respiraciones, la CPU 40 puede realizar básicamente la misma determinación de flujos, etc. como se explica con respecto a la realización de la Figura 3. La principal diferencia entre esta realización de la Figura 4 y la que se muestra en la Figura 3 es que el sensor impulsor 66 del paciente está diseñado para operar de una forma que funcione con un ventilador 46.

10 Por ejemplo, cuando el ventilador 46 proporciona flujo de gas a un paciente durante la inspiración, genera una presión positiva en el circuito de respiración. La presión positiva se conduce a través del conducto de salida 70 y el sensor impulsor 66 del paciente la detecta y se reconoce como el comienzo de la inspiración. Esto es lo contrario a la realización de la Figura 3, donde el paciente respira de forma espontánea y se genera una presión negativa durante la inspiración en el dispositivo del paciente 18; esta presión negativa se conduce al sensor impulsor 38 del paciente de la Figura 3 y se reconoce como el comienzo de la inspiración. Como puede observarse, el sensor impulsor 38 del paciente de la Figura 3 y el sensor impulsor del paciente de la Figura 4 podrían ser el mismo sensor de presión y el sistema de administración de gas 44 puede ajustarse para funcionar con un paciente que respire con un ventilador o de forma espontánea.

20 Los expertos en la materia reconocerán inmediatamente las numerosas adaptaciones y modificaciones que pueden realizarse al sistema de administración de gas farmacéutico de la presente invención, que darán lugar a un sistema mejorado para la introducción de una cantidad deseada conocida de un gas farmacéutico en un paciente, pero todas ellas pertenecen al alcance de la presente invención como se define en las siguientes reivindicaciones. En consecuencia, solamente limitarán la invención las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema (22) de administración de un gas terapéutico a un paciente, en el que el gas terapéutico es al menos un gas seleccionado de gas monóxido de carbono (CO) y gas óxido de nitrógeno (NO), comprendiendo el sistema:
- un medio de entrada (24) para conectarse a una fuente de gas terapéutico (20);
 un medio de salida (19) para conectarse a un dispositivo del paciente (18) para introducir gas en los pulmones de un paciente (41);
 medios para determinar la cantidad total deseada de gas terapéutico que va a administrarse (12) al paciente durante una pluralidad de respiraciones; y
 10 un sistema de control de gas para administrar la cantidad total deseada de gas terapéutico a los alvéolos del paciente durante dicha pluralidad de respiraciones, independientemente del patrón respiratorio del paciente.
- 15 2. Un sistema (22) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sistema de control de gas incluye una unidad central de procesamiento (CPU) (40) en el que la CPU controla la cantidad de gas administrado durante una o más respiraciones del paciente en función de una concentración conocida del gas CO o NO en el gas portador hasta que se ha administrado la cantidad deseada de gas.
- 20 3. Un sistema (22) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medio para determinar la cantidad deseada de gas es un control de ajuste (12) en unidades de (a) masa, (b) masa por unidad de tiempo, (c) moles, (d) moles por unidad de tiempo, (e) masa por unidad de peso corporal ideal por unidad de tiempo y una entrada de peso corporal ideal, (f) masa por unidad de peso corporal ideal y una entrada de peso corporal ideal o (g) masa por unidad de tiempo y una entrada de tiempo para la duración del tratamiento.
- 25 4. Un sistema (22) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sistema de control de gas incluye un sensor (38) del paciente que determina la frecuencia respiratoria de un paciente y en el que el sistema de control de gas incluye una unidad central de procesamiento (CPU) (40) que calcula la cantidad de gas que va a administrarse por respiración en función de la cantidad deseada de gas, la concentración del gas CO o NO en el gas portador y al menos una de entre la frecuencia respiratoria del paciente y la duración de tiempo del tratamiento.
- 30 5. Un sistema (22) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sistema de control de gas incluye un sensor impulsor (38) del paciente que detecta el comienzo de un ciclo inspiratorio de un paciente y en el que el sistema (22) administra la cantidad de gas que va a administrarse por respiración en la primera mitad del tiempo inspiratorio cuando el sensor impulsor (38) del paciente indica el comienzo del ciclo inspiratorio.
- 35 6. Un sistema (22) de acuerdo con la reivindicación 1 que incluye además un dispositivo de alarma (42) en el que dicho sistema de control de gas activa dicho dispositivo de alarma (42) cuando dicha cantidad deseada del gas CO o NO se ha administrado a un paciente.
- 40 7. Un sistema (22) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el sistema de control de gas incluye una unidad central de procesamiento (CPU) (40) que calcula la cantidad de gas terapéutico que va a administrarse por respiración en función de la cantidad deseada de gas, una concentración del gas terapéutico, una duración de tiempo para la administración del gas terapéutico al paciente y la frecuencia respiratoria del paciente determinadas por el sensor impulsor (38) del paciente.
- 45 8. Un sistema (22) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el sistema de control de gas incluye una unidad central de procesamiento (CPU) (40) que calcula la cantidad de gas terapéutico que va a administrarse por respiración en función de la cantidad deseada de gas, una concentración del gas terapéutico y la frecuencia respiratoria del paciente determinadas por el sensor impulsor (38) del paciente.
- 50 9. Un sistema (22) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la unidad central de procesamiento (CPU) (40) recalcula la cantidad de gas que va a administrarse por respiración en función de la cantidad deseada de gas, la concentración del gas CO o NO en el gas portador y al menos una de entre la frecuencia respiratoria del paciente y la duración de tiempo del tratamiento después de cada respiración.
- 55 10. Un sistema (22) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además medios para calcular el número de respiraciones necesarias para administrar la cantidad total deseada de gas terapéutico.

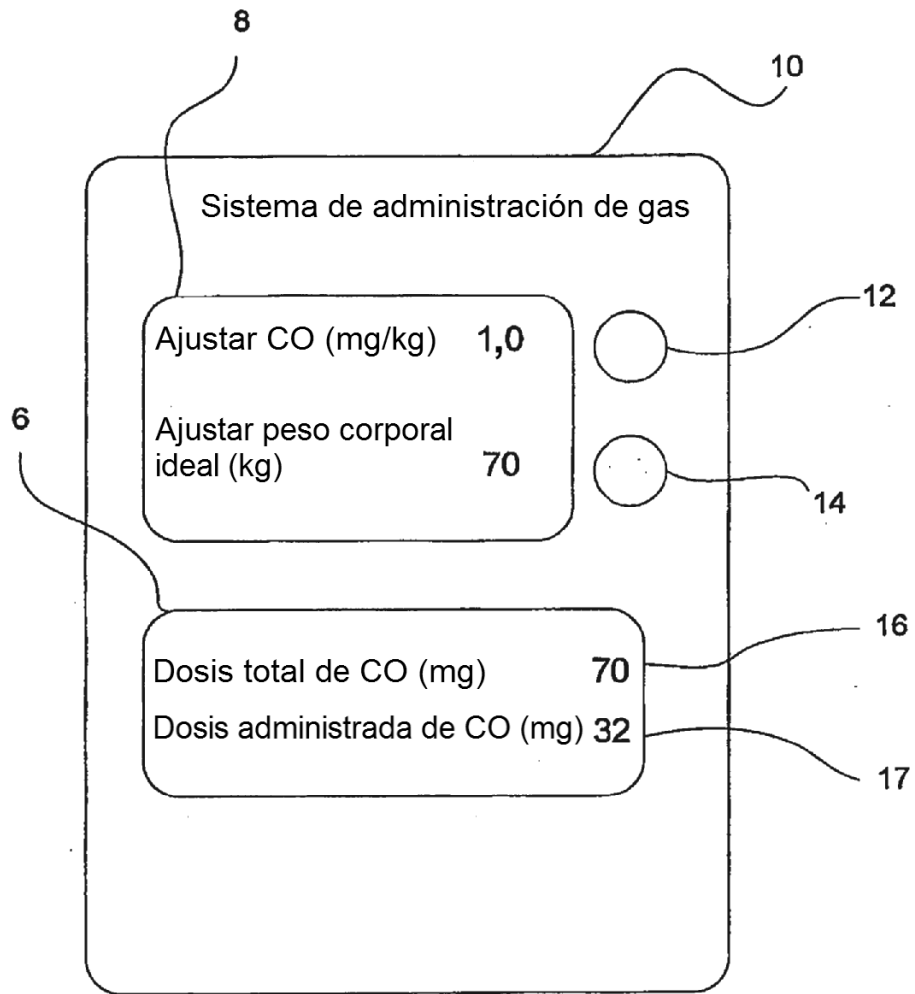


Fig 1

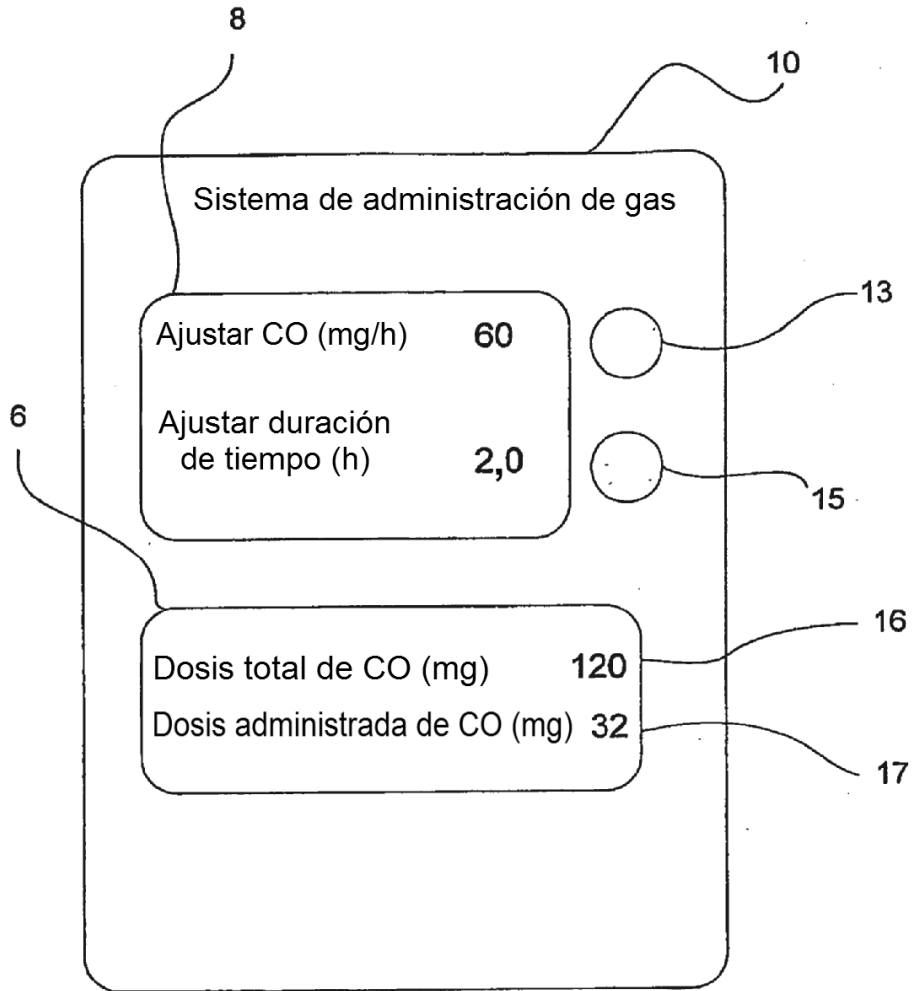
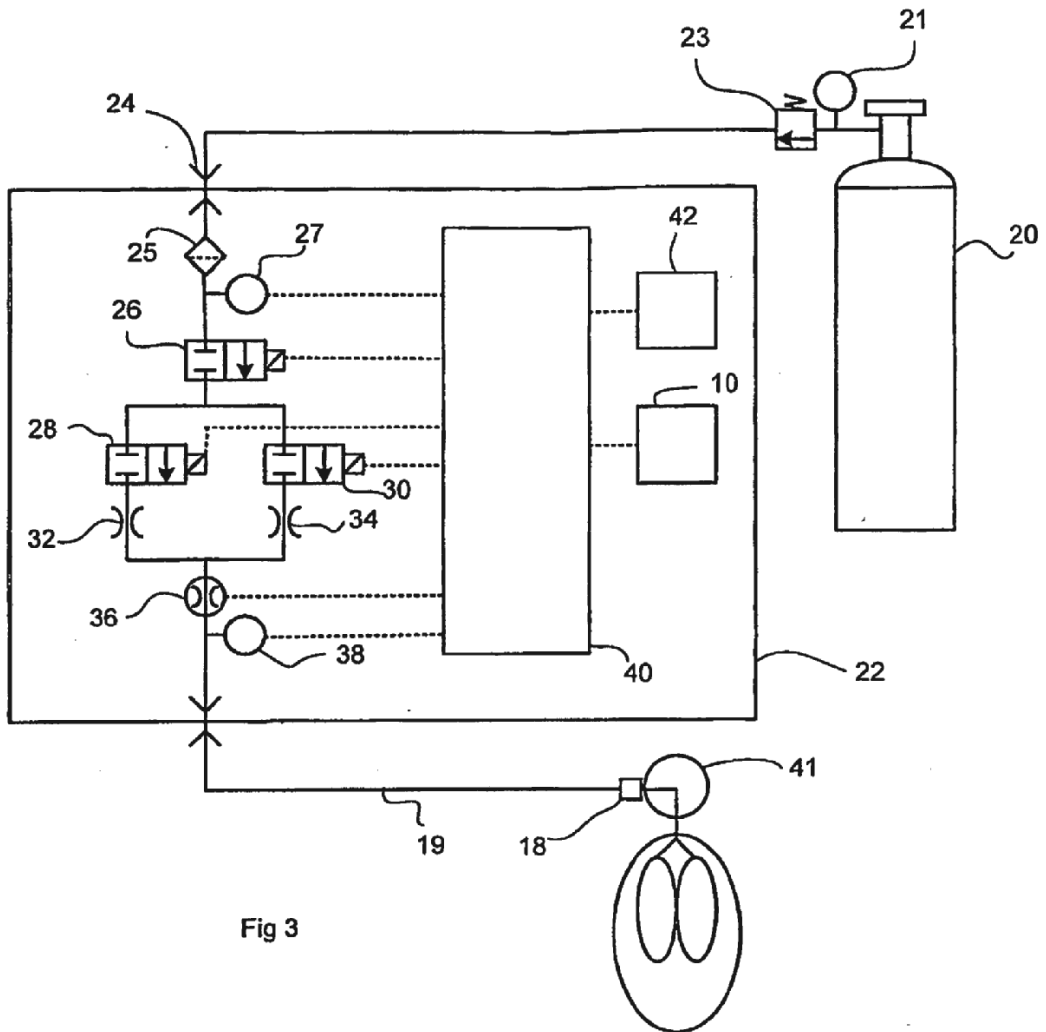


Fig 2



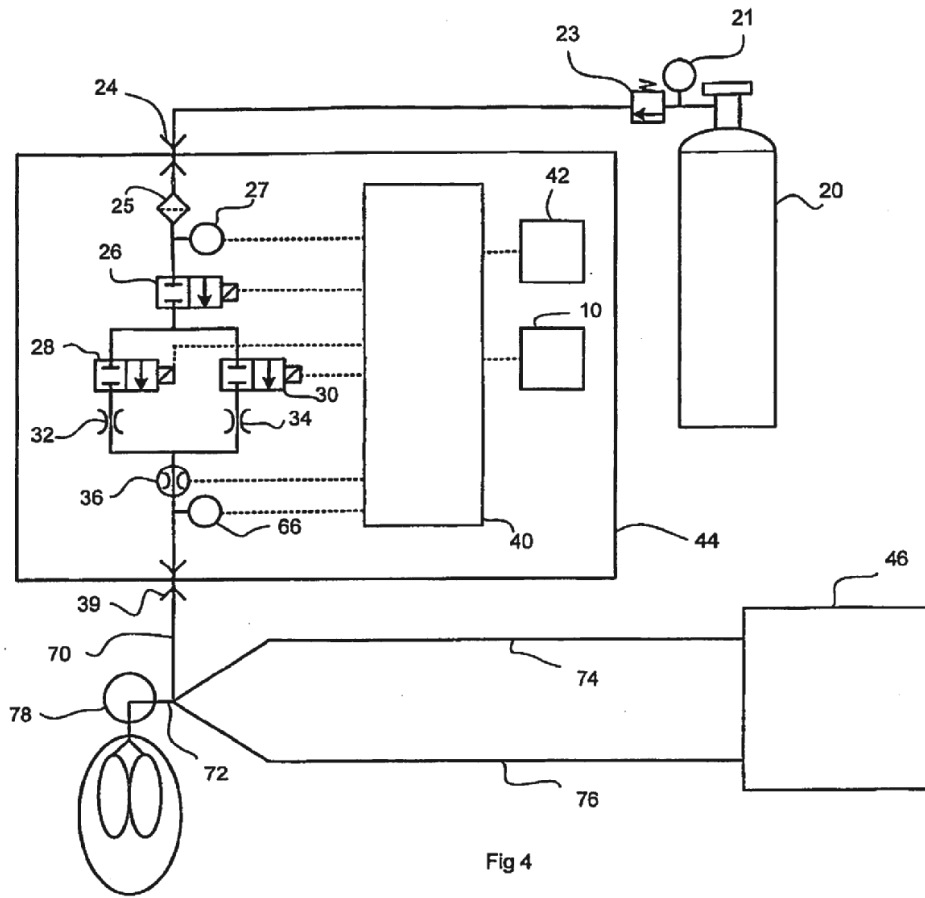


Fig 4