

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 503**

51 Int. Cl.:

**A61M 16/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2006 E 13172342 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2644222**

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

30 Prioridad:

**21.09.2005 US 231554**

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

**30.05.2018**

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:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 670 503 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 terapéutico a un paciente

5 **Antecedentes**

La presente invención se refiere a un método y sistema de administración de un gas terapéutico a un paciente y, más particularmente, a un método y sistema de introducción de monóxido de carbono CO u óxido nítrico NO a un paciente en una cantidad predeterminada.

10

**Antecedentes de la invención**

La forma normal o convencional de administración de un fármaco a un paciente consiste en prescribir la dosis basándose en la cantidad de fármaco (generalmente en peso) por unidad de peso del paciente (por ejemplo, mg/kg) especificándose la dosis para administrarla durante un período 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 sucede 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.

15

20

Recientemente ha habido una serie de gases que han resultado tener una acción farmacéutica en seres humanos y animales. Los ejemplos incluyen óxido nítrico (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 de monóxido de carbono debe administrarse a los alvéolos del paciente, donde puede moverse a través de la membrana alveolar y al interior del torrente sanguíneo, donde su acción puede tener efecto. La dosificación actual utilizada en estos casos se hace para que el paciente respire a una concentración específica de CO en ppm durante un período de tiempo específico. 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 exhibir los efectos tóxicos del CO por los que se conoce generalmente.

30

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

35

40

Sin embargo, este método de dosificación de CO puede asociarse a una gran variabilidad en la dosis real que se está administrando 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 corriente del paciente, la frecuencia respiratoria, la velocidad de difusión a través del alveolar y la relación ventilación/perfusión (V/Q).

45

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

50

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

Donde:

- N es el número de moles del gas (mol)
- P es la presión absoluta del gas (julio/m<sup>3</sup>)
- V es el volumen del gas particular (m<sup>3</sup>)
- R<sub>u</sub> es la constante de gas universal, 8,315 (julio/(g·mol. °K))
- T es la temperatura absoluta (°K)

55

60

Si asumimos la presión atmosférica (101,315 julio/m<sup>3</sup>) y 20 °C (293 °K) como la temperatura y expresamos el volumen en mL (x10<sup>-6</sup> m<sup>3</sup>), entonces la ecuación (1) se reduce a:

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

65

La ecuación (2) se puede utilizar para calcular el número de moles de gas administrados al volumen alveolar de un paciente durante un período de tiempo cuando se administra una concentración específica usando la siguiente

ecuación:

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

5 Donde;

$C_{CO}$  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 (minutos)

10

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

15

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

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

20

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

Sin embargo, aunque esto funcione para un conjunto dado de suposiciones, la frecuencia respiratoria espontánea de un paciente puede variar ampliamente quizás entre 8 y 20 respiraciones por minuto dependiendo de las circunstancias y el volumen alveolar por respiración del paciente también puede variar, significativamente de 200 a 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 período 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), lo que representa, de este modo, una diferencia de cinco veces la cantidad de fármaco administrado.

25

30

Esto significa que, en el ejemplo de CO, la cantidad de fármaco gaseoso que recibe un paciente, medida en gramos, podría variar sustancialmente según el patrón de ventilación del paciente. Para una dosis basada en concentración y tiempo constante, 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 bien niveles de carboxihemoglobina elevados y peligrosos o dosis demasiado bajas 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), el control de la cantidad administrada a los alvéolos elimina una fuente importante de variabilidad.

35

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 siguientes. Este documento describe el uso de NO inhalado para reaccionar con la hemoglobina libre de células para formar la metahemoglobina en plasma y reducir de este modo 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 debe ser equivalente a la cantidad de hemoglobina libre de células que está 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 manera similar al ejemplo del CO, se debe 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.

45

50

En consecuencia, sería ventajoso tener un sistema y método de introducción de gases terapéuticos (tales como monóxido de carbono y óxido nítrico) que permitan el control preciso de una cantidad conocida del gas terapéutico que se administrará a los alvéolos del paciente y que no sea sujeto a cambios en función de los patrones respiratorios de los pacientes.

55

## 60 Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un sistema como se define en la reivindicación 1.

## Breve descripción de los dibujos

65

Las figuras 1 y 2 son vistas de un panel frontal de un aparato para llevar a cabo la presente invención que

muestran diferentes opciones de usuario;

la figura 3 es una vista esquemática de la presente invención utilizada con un paciente que respira de manera espontánea; y

la figura 4 es una vista esquemática de la presente invención utilizada con un paciente que respira a través de un ventilador.

### Descripción detallada de la invención

En la siguiente descripción detallada, se utiliza CO como el gas terapéutico, 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 se puede utilizar para llevar a cabo la presente invención. Como se puede observar, hay un panel 10 frontal que puede formar una parte del aparato y en ese panel hay botones y pantallas de ajuste de entrada que permiten al usuario ajustar y supervisar la cantidad de CO que se va a administrar al paciente.

El medio para determinar la cantidad deseada de CO que se va a administrar es mediante un botón de ajuste de entrada 12 con la cantidad ajustada que se muestra en la pantalla de ajuste 8. Las unidades mostradas en la figura 1 son en miligramos por kilogramo, es decir, las unidades se miden en una dosificación por kilogramo, es decir, las unidades se miden en una dosificación por kilogramo del peso corporal ideal del paciente. Junto con esa entrada, hay otra entrada 14 a través de la cual el usuario puede introducir el peso corporal ideal del paciente en kilogramos con la cantidad que también se visualiza en la pantalla de ajuste 8. Con esas entradas, el usuario puede ajustar la cantidad de gas terapéutico que se va a administrar al paciente en proporción al tamaño del paciente y que reduce la variabilidad de paciente a paciente en respuesta al gas terapéutico debido al tamaño del paciente, es decir, un bebé de 7 kilogramos no recibirá la misma cantidad de gas terapéutico como un adulto de 80 kilogramos.

El panel 10 frontal también tiene una pantalla de monitor 6 que puede visualizar la dosis total de CO (mg) que se va a administrar (mostrada en 16) calculada para multiplicar la dosificación/kg por el peso corporal ideal del paciente en kg.

Una vez ajustada la cantidad deseada de fármaco gaseoso en el dispositivo, el sistema determina la cantidad de gas terapéutico que se administrará en cada respiración y la cantidad de tiempo y/o la cantidad de respiraciones que harán falta para administrar la cantidad total deseada de fármaco. La pantalla del monitor 6 también puede visualizar un total acumulado de la dosis administrada de CO (mg) (mostrada en 17) a medida que se administra al paciente para que el usuario pueda supervisar el progreso del tratamiento. Esto puede actualizarse a medida que se administra más gas terapéutico.

Como se ha indicado, las unidades ilustradas en la figura 1 están en unidades métricas, sin embargo, se puede observar 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.

Haciendo referencia a la figura 2, se muestra un panel 10 frontal similar para el aparato mostrado en la figura 1 pero que ilustra una opción de ajuste de usuario diferente. La cantidad deseada de CO que debe 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 que la duración del tiempo (en horas) del tratamiento se ajuste mediante 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 continuamente hasta que el usuario cambie el ajuste. Con estos ajustes de entrada, el aparato puede calcular y visualizar la cantidad deseada del gas terapéutico que va a administrarse al paciente.

Además, como en la figura 1, el panel 10 frontal también tiene una pantalla de monitor 6 que puede visualizar la dosis total de CO (mg) que se va a administrar (mostrada en 16) calculada multiplicando la dosificación/h por la duración de tiempo total (h). Una vez que se ha ajustado la cantidad deseada de gas terapéutico en el dispositivo, el sistema determina después la cantidad de gas terapéutico 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, la pantalla de monitor 6 puede visualizar un total acumulado de la dosis administrada de CO (mg) (mostrada en 17) a medida que se administra al paciente para que el usuario pueda supervisar el progreso del tratamiento. Esto puede actualizarse a cada respiración a medida que se administra más gas terapéutico.

Como se puede apreciar, las figuras 1 y 2 ilustran dos de las muchas opciones para ajustar la cantidad y duración deseadas de la terapia con gas terapéutico. Estas opciones no pretenden ser exhaustivas y hay otras opciones de ajuste descritas o que pueden entenderse a partir de las descripciones detalladas que siguen a continuación.

Una vez que se ha ajustado la cantidad deseada de fármaco gaseoso en el dispositivo, el sistema de control de gas puede determinar entonces la cantidad de gas terapéutico que se administrará en cada respiración y la cantidad de tiempo y/o la cantidad de respiraciones que harán falta para administrar la cantidad deseada de gas terapéutico.

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 terapéutico se administre independientemente del patrón respiratorio del paciente:

- 5 a) El usuario puede ajustar la cantidad de gas terapéutico que se va a administrar 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 terapéutico ( $M_{CO}$ ), es decir.

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

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

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

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

20 Una vez que se ha determinado la cantidad por respiración (respiración  $M_{CO}$ ) que se va a administrar, el valor puede visualizarse en el panel 10 frontal para informar al usuario de la cantidad.

- 25 (c) El usuario podría ajustar la duración de tiempo durante la cual se administrará el tratamiento. La cantidad por respiración se determinaría entonces calculando la cantidad por minuto y después, al monitorear la velocidad de respiración del paciente en respiraciones por minuto, se puede calcular la cantidad en respiraciones. Este cálculo puede repetirse después de cada respiración, para que cualquier cambio en la velocidad respiratoria del paciente no afecte a la cantidad de fármaco gaseoso global que se está administrando.

- 30 d) Si la cantidad deseada de gas terapéutico 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;

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

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

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

- e) En lugar del peso corporal ideal (PCI) del paciente, se puede introducir la altura y el sexo del paciente (que es el modo en que se determina PCI).

- 45 f) Si se introduce en el dispositivo la cantidad deseada de gas terapéutico por unidad de tiempo, entonces el dispositivo puede calcular la cantidad por respiración que se va a administrar al paciente en función de la frecuencia respiratoria supervisada actual (según se ha determinado por el sensor de activación de la respiración). Esta cantidad por respiración se puede volver a calcular después de cada respiración cuando hay disponible nueva información sobre la frecuencia respiratoria para garantizar que se mantenga la cantidad por  
50 unidad de tiempo, incluso si el patrón respiratorio del paciente cambia con el tiempo.

- g) También hay otras maneras de variar la cantidad de gas terapéutico administrado por respiración para garantizar que se mantenga la cantidad por unidad de tiempo, incluso si cambia la frecuencia respiratoria del paciente. Otro ejemplo se da cuando el dispositivo tiene dos cantidades diferentes de administración por respiración, una cantidad elevada y una cantidad reducida. El dispositivo elige cuál usar en función de la cantidad calculada por unidad de tiempo que se está administrando durante el último número de respiraciones. Si la cantidad por unidad de tiempo es superior a la necesaria, usa la cantidad reducida por respiración hasta que la situación se corrija sola; análogamente, si queda poca cantidad por unidad de tiempo, entonces la unidad cambia a la cantidad elevada por respiración.

60 El dispositivo también puede tener límites programados que restrinjan los valores máximos y mínimos que se pueden seleccionar para la respiración  $M_{CO}$ , de modo 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 altura del paciente o la frecuencia respiratoria del paciente.  
65

La información mencionada anteriormente 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 esa administración cuando la cantidad ajustada por el usuario del gas terapéutico se haya administrado al paciente.

5 Pasando ahora a la figura 3, se muestra un esquema de un sistema que puede usarse para llevar a cabo la presente invención cuando el paciente respira de manera espontánea. Como se puede observar, hay un dispositivo de paciente 18 que administra la dosificación del gas terapéutico desde el sistema de administración de gas 22 al paciente 41 a través de un conducto de conducción de gas 19. Como se ha indicado, el dispositivo de paciente 18  
10 puede ser cualquiera de varios dispositivos que dirija efectivamente el gas terapéutico en el interior del paciente y puede ser una cánula nasal, una máscara, un tubo endotraqueal y similares.

Con la realización de la figura 3, hay una fuente del gas terapéutico mediante un tanque de administración de gas 20 que contiene el gas terapéutico generalmente en un gas portador. Cuando el gas terapéutico es monóxido de carbono, por ejemplo, el gas portador convencional y disponible comercialmente es el aire. La administración 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 el aire también son alternativas posibles. En el caso de que NO sea el gas terapéutico, el gas portador convencionalmente es nitrógeno y las concentraciones típicas disponibles varían entre 100 ppm a 1600 ppm.

20 Por consiguiente, desde el tanque de administración 20, hay un manómetro de presión de tanque 21 y un regulador 23 para reducir la presión del tanque a la presión de trabajo del sistema de administración de gas 22. El gas terapéutico se introduce en el sistema de administración de gas 22 a través de una entrada 24 que puede proporcionar una conexión preparada entre ese sistema de administración 22 y el tanque de administración 20 a través de un conducto. El sistema de administración de gas 22 tiene un filtro 25 para garantizar que ningún contaminante pueda interferir con el funcionamiento seguro del sistema y un sensor de presión 27 para detectar si la presión de administración es adecuada y a continuación incluye una válvula de retención de gas 26 como un control del gas terapéutico que se introduce en el sistema de administración 22 y para proporcionar control de seguridad en el caso de que el sistema de administración 22 esté administrando en exceso el gas terapéutico al paciente. En el caso de tal administración excesiva, la válvula de retención 26 puede cerrarse inmediatamente y una alarma 42 puede sonar para alertar al usuario de que el sistema de administración de gas se ha desactivado. Como tal, la válvula de retención 26 puede ser una válvula accionada por solenoide que se maneja a partir de señales dirigidas desde una unidad de procesamiento central que incluye un microprocesador.

35 Corriente abajo de la válvula de retención 26 hay un sistema de control de flujo que controla el flujo del gas terapéutico al paciente a través del dispositivo de paciente 18. En la realización mostrada, el sistema de control de flujo comprende una válvula de control de flujo 28 elevado y una válvula de control de flujo 30 reducido y justo debajo de corriente abajo de las válvulas de control de flujo 28, 30 elevado y reducido, respectivamente, hay un orificio de flujo 32 elevado y un orificio de flujo 34 reducido y el propósito y uso de las válvulas de flujo 28, 30 elevado y reducido y los orificios de flujo 32, 34 elevado y reducido se explicarán más adelante. Un sensor de flujo de gas 36 también está situado en el flujo de gas terapéutico al dispositivo de paciente 18 y, como se muestra, está corriente abajo del sistema de control de flujo, sin embargo, el sensor de flujo de gas 36 puede situarse alternativamente corriente arriba del sistema de control de flujo.

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

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

60 Ahora puede explicarse el uso del sistema de administración 22 de la presente invención para la respiración espontánea. Cuando el sistema de administración 22 detecta mediante el sensor de activación del paciente 38 que ha comenzado la inspiración, hay una señal que se proporciona a la CPU 40 para administrar una dosis de un gas terapéutico (respiración  $M_{CO}$ ) en el flujo de gas inspiratorio del paciente, preferentemente durante la primera  $\frac{1}{2}$  del ciclo inspiratorio. Esta cantidad por respiración se ha determinado basándose en la cantidad deseada de gas terapéutico 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 terapéutico en el gas portador que es administrado por el tanque de administración 20. Una concentración de origen típica ( $C_{CO}$ ) de CO sería de 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;

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

En la que

$$\begin{aligned} M_{CO} &= 60 \times 10^{-3} \text{ (g)} \\ C_{CO} &= 3000 \text{ (ppm)} \\ n_{\text{respiraciones}} &= 600 \\ \text{Entonces } V_d &= 28,6 \text{ (mL)} \end{aligned}$$

Para administrar el volumen de gas fuente por respiración ( $V_d$ ), es decir, el gas terapéutico y el gas portador, el sistema de administración 22 abre una válvula de control de flujo, tal como una válvula de flujo 28 elevado o válvula de flujo 30 reducido para permitir que el gas fluya al paciente hasta que se haya administrado el volumen por respiración ( $V_d$ ). La presencia del orificio de flujo 32 elevado y el orificio de flujo 36 reducido limita el flujo de gas a un nivel ajustado fijo durante el período en que las válvulas de flujo 28, 30 elevado o reducido están abiertas, de manera que el sistema de administración 22 pueda determinar el período de tiempo en que las válvulas de flujo 28, 30 elevado o reducido deberían abrirse para administrar el volumen por respiración ( $V_d$ ) necesario. Además, como otra opción, el sensor de flujo de gas 36 puede ser determinado por el sensor de flujo de gas 36 para supervisar el flujo de gas al dispositivo de paciente 18 y por lo tanto al paciente y puede retener la válvula de control de flujo 28, 30 elevado o reducido apropiado cuando la cantidad deseada predeterminada de dosis de gas terapéutico se ha administrado al paciente.

Como se puede observar, para proporcionar un intervalo suficiente para cubrir todas las dosis posibles, el uso de múltiples válvulas de flujo, es decir, la válvula de flujo 28 elevado y la válvula de flujo 30 reducido junto con los múltiples orificios correspondientes, el orificio de flujo 32 elevado y el orificio de flujo 34 reducido, 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 30 reducido podría ajustarse a 1 l/min y el flujo de gas de flujo elevado a través de la válvula de control de flujo 28 elevado 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 ( $V_d$ ) se pueda administrar al paciente en al menos  $\frac{1}{2}$  del tiempo inspiratorio.

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 sería de 1,66 segundos y la mitad sería de 0,83 segundos.

El tiempo (t) que se tarda en administrar un  $V_d$  de 28 mL se puede calcular de la siguiente manera.

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

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

El sistema de administración 22 también puede incluir características de supervisión y alarma para alertar al usuario si el sistema de administración 22 no está funcionando correctamente. 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 cualquiera o todos los estados siguientes:

- 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 ( $V_d$ )

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

El uso de la alarma 42 también puede ser una alternativa para retener efectivamente la administración del gas

terapéutico a un paciente cuando la cantidad deseada predeterminada de gas terapéutico se ha administrado completamente al paciente. En tal caso, como alternativa a interrumpir la administración adicional del gas terapéutico al paciente, el sistema de administración 22 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 terapéutico. El usuario puede

5 determinar entonces si se debe desactivar manualmente el sistema de administración 22 o continuar la administración del gas terapéutico bajo un control más atento del estado del paciente.

Pasando ahora a la figura 4, se muestra una vista esquemática de un sistema de administración de gas 44 usado junto con un paciente que está recibiendo respiración mediante un ventilador 46. En la realización de la figura 4, hay nuevamente un tanque de administración 20 que incluye un regulador de gas convencional 23 y un manómetro de presión 21 para administrar el gas terapéutico 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, ya que son, básicamente los mismos componentes que se describen con respecto a la realización de la figura 3, puede haber un filtro 25 y un sensor de presión 27 en el sistema de administración de gas 44. Nuevamente hay una válvula de retención 26 para controlar el flujo global del gas terapéutico a través del sistema de administración de gas 44.

10 Las válvulas de control de flujo 28 y 30 elevado y reducido controlan el flujo del gas terapéutico a través del sistema de administración de gas 44 y las válvulas de flujo 28, 30 elevado y reducido funcionan como se ha descrito con respecto a la realización de la figura 3 con orificios de flujo 32, 34 elevado y reducido situados corriente abajo de las válvulas de control de flujo.

Las válvulas de control de flujo 28 y 30 elevado y reducido controlan el flujo del gas terapéutico a través del sistema de administración de gas 44 y las válvulas de flujo 28, 30 elevado y reducido funcionan como se ha descrito con respecto a la realización de la figura 3 con orificios de flujo 32, 34 elevado y reducido situados corriente abajo de las válvulas de control de flujo.

20

Nuevamente hay un sensor de flujo de gas 36 y un sensor de activación de paciente 66, ambos de los cuales se comunican con la CPU 40. Con esta realización, sin embargo, el gas terapéutico se transporta a través de un conducto de salida 70 a un dispositivo de 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.

25

De esta manera, el flujo de gas desde el ventilador 46 se complementa con el flujo de gas terapéutico desde el sistema de administración de gas 44 donde dicho gas se mezcla en el dispositivo de paciente 72 o cerca del mismo, para su introducción en el interior del paciente 78. Dado que todo el gas terapéutico se sigue administrando al paciente durante la pluralidad de respiraciones, la CPU 40 puede llevar a cabo básicamente la misma determinación de flujos y similares 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 consiste en que el sensor de activación del paciente 66 está diseñado para funcionar de manera que funcione con un ventilador 46.

30

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

40

La divulgación se puede entender mejor con referencia a las siguientes cláusulas no limitantes:

45

A. Un método de administración de gas de monóxido de carbono (CO) u óxido nítrico (NO) a un paciente que comprende las etapas siguientes: determinar la cantidad deseada de gas de CO o NO que se va a administrar a un paciente; administrar el gas de CO o NO a un paciente para que la cantidad deseada de gas de CO o NO administrado sea independiente del patrón respiratorio de un paciente.

50

B. El método, según se establece en la cláusula A, en el que la etapa de administración del gas a un paciente comprende la administración de CO o NO en un gas portador a un paciente.

55

C. El método, según se establece en la cláusula A, en el que la etapa de administración del gas a un paciente incluye la etapa de medir y usar la frecuencia respiratoria del paciente.

60

D. El método, según se establece en la cláusula A, en el que la etapa de administración de la cantidad deseada de gas incluye la etapa de determinar el volumen de gas que se va a administrar por respiración y después administrar ese volumen para una pluralidad de respiraciones hasta que la cantidad deseada del gas haya sido administrada.

60

E. El método, según se establece en la cláusula A, en el que la etapa de administración de la cantidad deseada de gas comprende medir el flujo de gas al paciente durante una respiración y terminar la administración del gas en función del flujo de gas medido al paciente cuando la cantidad deseada para esa respiración ha sido

65



administrada.

- 5 F. El método, según se establece en la cláusula B, en el que la etapa de administración de la cantidad deseada de gas comprende determinar la concentración del gas de CO o NO en el gas portador que se está administrando y calcular el tiempo necesario a la concentración calculada para administrar la cantidad deseada de gas para esa respiración y la etapa de terminación de la administración del gas comprende terminar el gas cuando ha transcurrido el tiempo calculado.
- 10 G. El método, según se establece en la cláusula A, en el que la etapa de determinar la cantidad deseada de gas que se va a administrar a un paciente comprende determinar la cantidad deseada en unidades de masa o unidades de masa por unidad de tiempo.
- 15 H. El método, según se establece en la cláusula A, en el que la etapa de determinar la cantidad deseada de gas que se va a administrar a un paciente comprende determinar la cantidad deseada en unidades de moles o moles por unidad de tiempo.
- 20 I. El método, según se establece en la cláusula A, en el que la etapa de determinar la cantidad deseada de gas que se va a administrar a un paciente comprende determinar la cantidad deseada en unidades de masa por peso corporal ideal y el peso corporal ideal del paciente o en unidades de masa por unidad de tiempo por peso corporal ideal y el peso corporal ideal del paciente.
- 25 J. Un sistema de administración de gas de monóxido de carbono (CO) u óxido nítrico (NO) a un paciente, comprendiendo el sistema: un medio de entrada para conectarse a una fuente de gas de CO o NO, un medio de salida para conectarse a un dispositivo de paciente para introducir un gas en los pulmones de un paciente, un medio para determinar la cantidad deseada de gas de CO o NO que se va a administrar a un paciente durante una pluralidad de respiraciones, un sistema de control de gas para la administración de la cantidad deseada de gas de CO o NO independiente del patrón respiratorio de los pacientes
- 30 K. El sistema, según se establece en la cláusula J, en el que los medios para determinar la cantidad deseada de gas de CO o NO comprenden un control de ajuste de entrada.
- 35 L. El sistema, según se establece en la cláusula J, en el que la fuente de gas de CO o NO comprende gas de CO o NO a una concentración conocida en un gas portador.
- 40 M. El sistema, según se establece en la cláusula L en el que el sistema de control de gas incluye una unidad de procesamiento central (CPU) y en el que la CPU controla la cantidad de gas administrado durante la respiración del paciente en función de la concentración de gas de CO o NO en el gas portador.
- 45 N. El sistema, según se establece en la cláusula M, en el que la CPU usa la concentración de gas de CO o NO en el gas portador para administrar el gas de CO o NO y el gas portador en una pluralidad de respiraciones hasta que se haya administrado la cantidad deseada de gas.
- O. El sistema, según se establece en la cláusula J, en el que el sistema de control de gas incluye un medio de sensor que determina el volumen de gas que se está administrando mediante la respiración de un paciente.
- 50 P. El sistema, según se establece en la cláusula J en el que el sistema de control de gas incluye un sensor de flujo que determina el flujo de gas al paciente.
- 55 Q. El sistema, según se establece en la cláusula J, en el que el sistema de control de gas incluye un sensor de activación del paciente que detecta el inicio y el final del ciclo inspiratorio de un paciente.
- R. El sistema, según se establece en la cláusula J, en el que el sistema de control de gas comprende al menos una válvula de flujo de gas que puede funcionar mediante la CPU para proporcionar el gas a un flujo conocido durante un período de tiempo.
- 60 S. El sistema, según se establece en la cláusula R en el que el sistema de control de gas comprende una pluralidad de válvulas de control de flujo de gas en paralelo que tienen diferentes intervalos de flujo permitidos a través de las válvulas de control de flujo de gas.
- 65 T. El sistema, según se establece en la cláusula R, en el que el sistema de control de gas incluye además un orificio corriente abajo de al menos una válvula de control de gas para limitar el flujo de gas a través de dicha al menos una válvula de control de gas.
- U. El sistema, según se establece en la cláusula J, en el que el medio para determinar la cantidad deseada de gas es un control de ajuste en unidades de masa por unidad de tiempo.

V. El sistema, según se establece en la cláusula J, en el que el medio para determinar la cantidad deseada de gas es un control de ajuste en unidades de masa.

5 W. El sistema, según se establece en la cláusula J, en el que el medio para determinar la cantidad deseada de gas es un control de ajuste con unidades de masa por unidad de peso corporal ideal por unidad de tiempo y un control de ajuste para introducir el peso corporal ideal del paciente.

10 X. El sistema, según se establece en la cláusula J en el que el medio para determinar la cantidad deseada de gas es un control de ajuste con unidades de masa por unidad de peso corporal ideal y un control de ajuste para introducir el peso corporal ideal del paciente.

15 Y. El sistema, según se establece en la cláusula J, en el que el medio para determinar la cantidad deseada de gas es un control de ajuste con unidades de masa por unidad de tiempo y un control de ajuste para introducir la duración del tratamiento.

Z. El sistema, según se establece en la cláusula J, en el que el sistema de control de gas incluye un sensor de activación del paciente que detecta el comienzo del ciclo inspiratorio de un paciente que respira o se ventila de manera espontánea.

20 AA. El sistema, según se establece en la cláusula Z, en el que el sistema de control de gas incluye una unidad de procesamiento central (CPU) y en el que la CPU calcula la cantidad de gas que se va a administrar por respiración en función de la cantidad deseada de gas, la concentración del gas de CO o NO en el gas portador y la frecuencia respiratoria del paciente según lo que se ha determinado por el sensor de activación del paciente.

25 BB. El sistema, según se establece en la cláusula Z, en el que el sistema de control de gas incluye una unidad de procesamiento central (CPU) y en el que la CPU calcula la cantidad de gas que se va a administrar por respiración en función de la cantidad deseada de gas, la concentración del gas de CO o NO en el gas portador, la duración de tiempo del tratamiento y la frecuencia respiratoria del paciente.

30 CC. El sistema, según como se establece en la cláusula Z, en el que el sistema de control de gas administra la cantidad de gas que se va a administrar por respiración en la primera mitad del

A. tiempo inspiratorio cuando el sensor de activación del paciente indica el comienzo del ciclo inspiratorio.

35 B. Un sistema de administración de gas de monóxido de carbono (CO) u óxido nítrico (NO) a un paciente, comprendiendo el sistema: un medio de entrada para conectarse a una fuente de gas de CO o NO, un medio de salida para conectarse a un dispositivo de paciente para introducir gas en los pulmones de un paciente, medios para determinar la cantidad deseada de gas de CO o NO que se va a administrar a un paciente; un sistema de control de gas para administrar el gas de CO o NO a un paciente durante una pluralidad de respiraciones; un  
40 dispositivo de alarma, activando dicho sistema de control de gas dicha alarma cuando dicha cantidad deseada del gas de CO o NO ha sido administrada a un paciente.

45 Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente numerosas adaptaciones y modificaciones que pueden realizarse en el sistema de administración de gas terapéutico de administrar un gas terapéutico de la presente invención que dará como resultado un método y sistema mejorados para introducir una cantidad deseada conocida de un gas terapéutico en el interior de un paciente. Por consiguiente, la invención debe limitarse solo por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

50

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de administración de óxido nítrico (22) que comprende:

5 una entrada (24) para conectarse a una fuente de gas terapéutico( 20) que comprende óxido nítrico;  
 una salida para conectarse a un dispositivo (18) que introduce el gas terapéutico en un paciente (41);  
 una primera válvula de control de flujo (30) en comunicación fluida con la entrada y la salida, en donde la primera  
 10 válvula de control de flujo (30) administra el gas terapéutico a un primer caudal;  
 una segunda válvula de control de flujo (28) en comunicación fluida con la entrada y la salida y en paralelo a la  
 primera válvula de control de flujo (30), en donde la segunda válvula de control de flujo (28) administra el gas  
 terapéutico a un segundo caudal que es más elevado que el primer caudal; y  
 un sistema de control de gas que administra una dosis del gas terapéutico al flujo de gas inspiratorio del paciente  
 a través de una o más de la primera válvula de control de flujo y la segunda válvula de control de flujo.  
 15 **caracterizado por que** la primera válvula de control de flujo (30) proporciona un flujo de gas terapéutico de  
 aproximadamente 1 l/min y en donde la segunda válvula de control de flujo (28) proporciona un flujo de gas  
 terapéutico de aproximadamente 6 l/min.

20 2. El sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de control de gas comprende un sensor de activación  
 del paciente (38) que detecta el comienzo del ciclo inspiratorio del paciente.

3. El sistema según la reivindicación 2, en el que el sistema de control de gas comprende además una unidad  
 central de procesamiento (CPU) (40) que recibe una señal del sensor de activación del paciente (38) para  
 administrar la dosis de gas terapéutico al paciente (41).

25 4. El sistema según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un primer orificio de flujo  
 (34) y un segundo orificio de flujo (32) situados corriente abajo de la primera válvula de control de flujo (30) y de la  
 segunda válvula de control de flujo (28), respectivamente.

30 5. El sistema según cualquier reivindicación anterior, en el que el sistema de control de gas administra la dosis de  
 gas terapéutico durante la primera mitad del ciclo inspiratorio del paciente.

6. El sistema según cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo que introduce el gas terapéutico en el  
 interior del paciente está en comunicación fluida con un ventilador (46).

35 7. El sistema según cualquier reivindicación anterior, en el que el dispositivo que introduce el gas terapéutico en el  
 interior del paciente comprende una o más de una cánula nasal, un tubo endotraqueal y una máscara facial.

8. El sistema según cualquier reivindicación anterior, en el que la fuente de gas terapéutico comprende óxido nítrico  
 en una concentración conocida en un gas portador.

40 9. El sistema según la reivindicación 8, en el que la concentración de óxido nítrico en el gas portador es de 100 ppm  
 a 1600 ppm.

45 10. El sistema según la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el sistema de control de gas controla el  
 volumen de gas terapéutico administrado durante la respiración del paciente basándose en la concentración del  
 óxido nítrico en el gas portador.

50 11. El sistema según cualquier reivindicación anterior, que comprende además un sensor de flujo de gas (36)  
 corriente arriba o corriente abajo de la segunda y la primera válvulas de control de flujo (28, 30).

12. El sistema según cualquier reivindicación anterior, que comprende además una válvula de retención (26)  
 corriente arriba de la segunda y la primera válvulas de control de flujo.

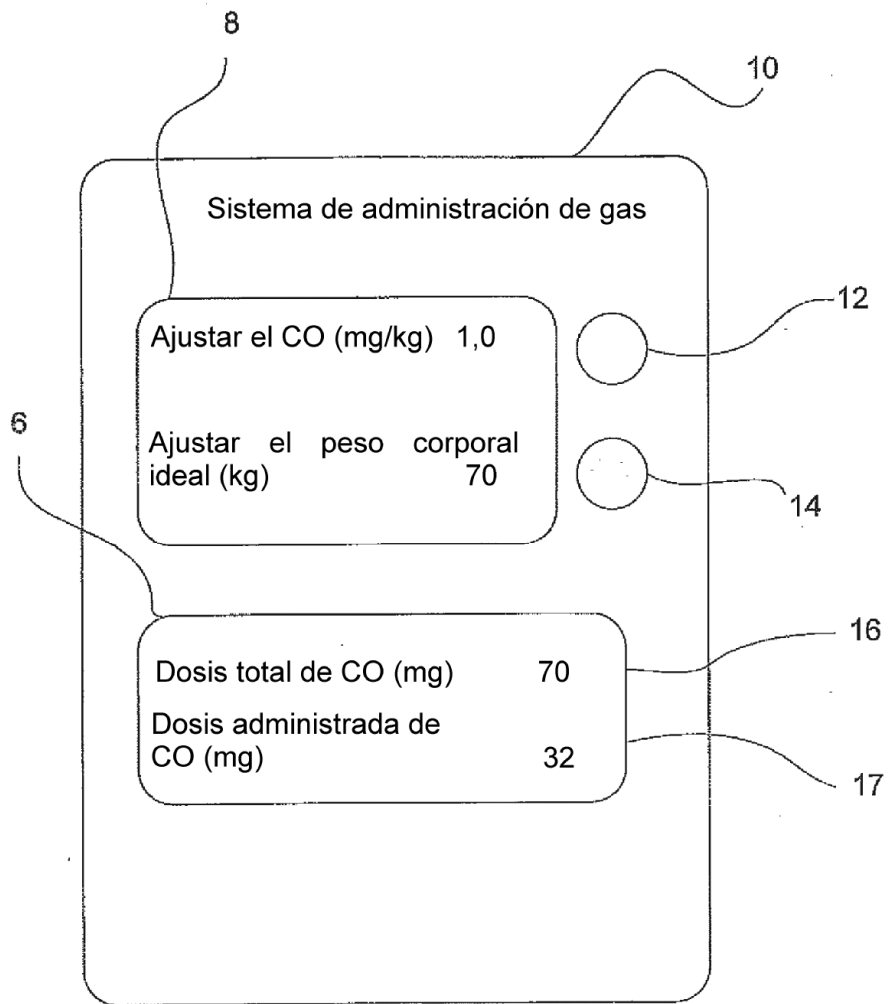


Fig 1

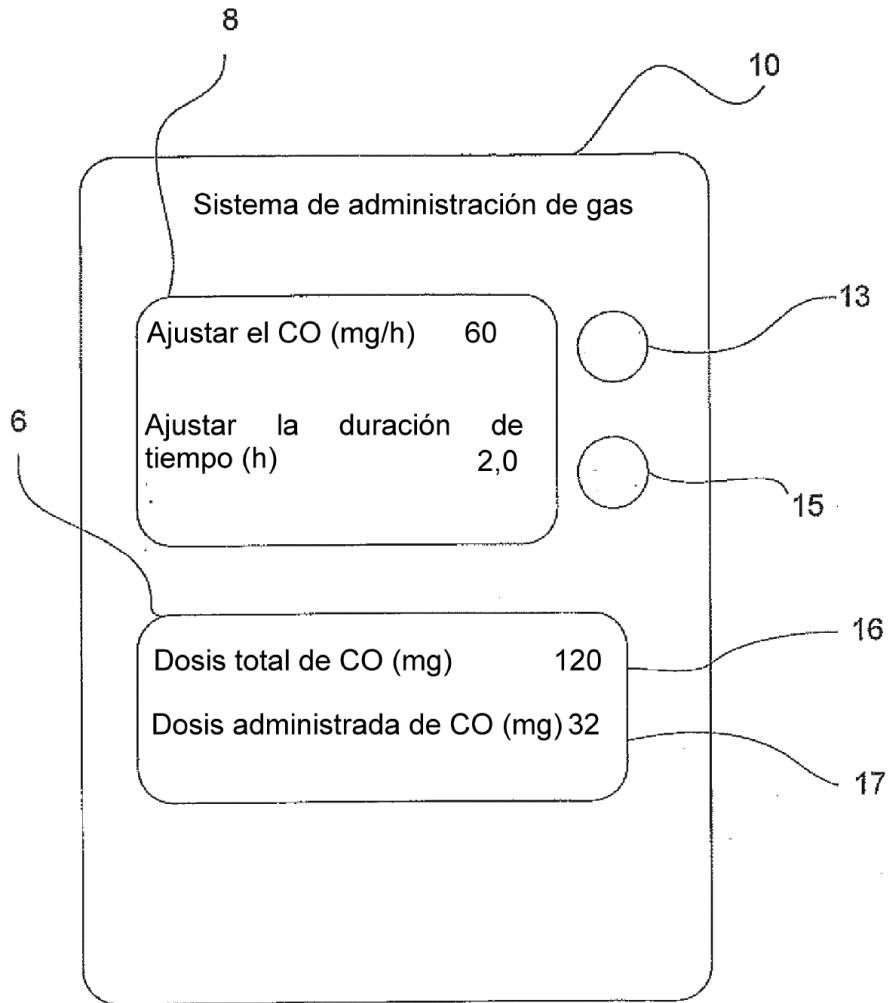


Fig 2

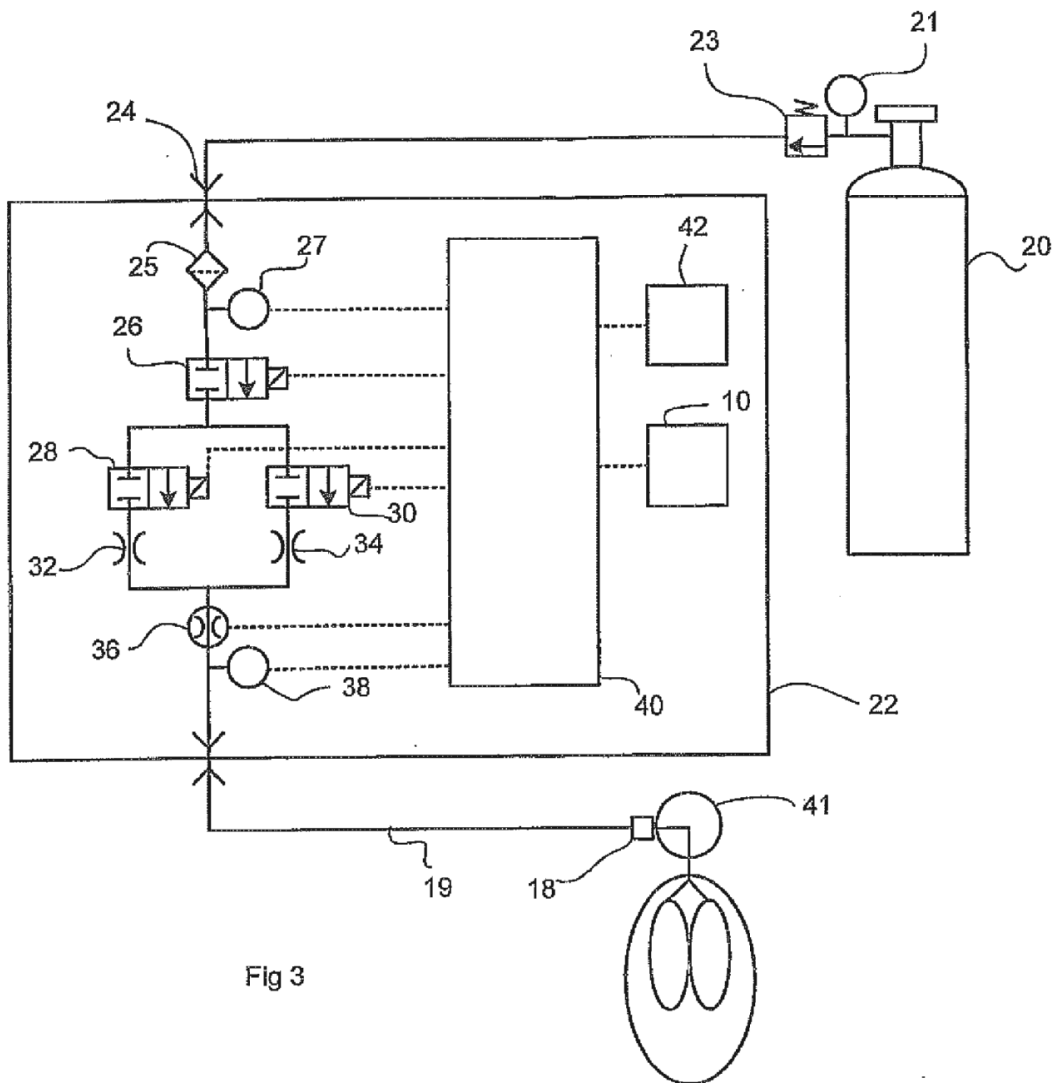


Fig 3

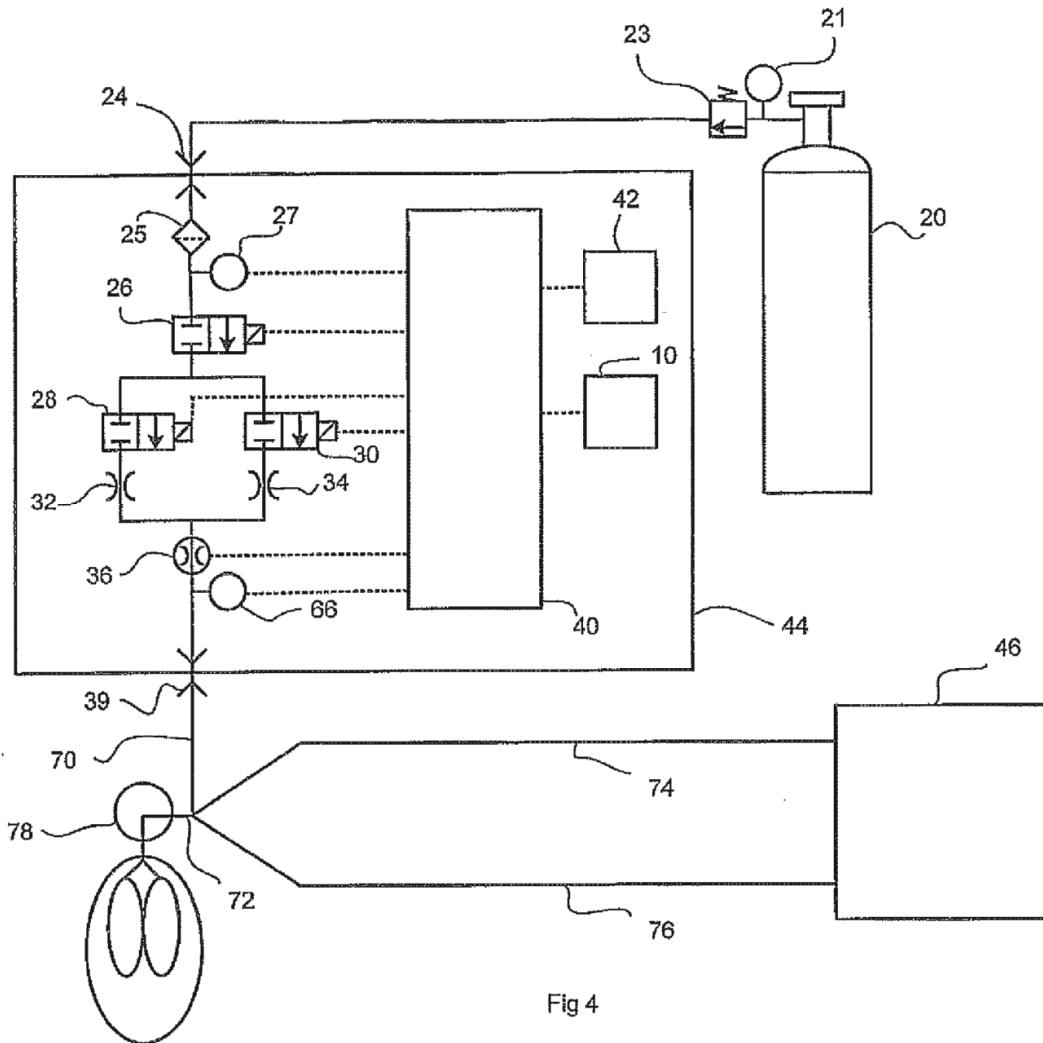


Fig 4