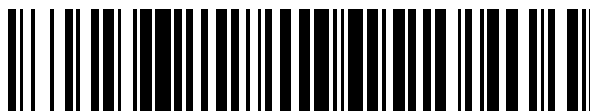


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 600**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)

A61M 11/02 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 16/04 (2006.01)

A61B 1/267 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2014 PCT/EP2014/072278**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015 WO15059037**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2014 E 14784487 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3060282**

54 Título: **Método y sistema mejorados para la administración por atomización de un surfactante pulmonar**

30 Prioridad:

22.10.2013 EP 13189768

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

14.05.2019

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43122 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**DELLACA', RAFFAELE;
MILESI, ILARIA;
DI CECIO, MARIO;
SEWELL, ROGER FANE y
TAYLOR, DONAL JOSEPH**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 712 600 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

Método y sistema mejorados para la administración por atomización de un surfactante pulmonar

5 **Campo de la tecnología**

La presente invención se refiere al campo de la instilación retrofaringea de medicamentos y en particular a un sistema para la administración de un surfactante pulmonar por atomización.

10 **Antecedentes de la invención**

La administración de medicamentos en los pulmones a menudo tiene que encarar el problema de encontrar el equilibrio correcto entre la eficacia y la invasividad del tratamiento. Esto es particularmente difícil en bebés (de aquí en adelante el término neonato se utiliza como sinónimo de bebé). Los neonatos a pretérmino pueden estar afectados de nRDS (síndrome de dificultad respiratoria del neonato), una enfermedad pulmonar debido a la inmadurez generalizada que produce la falta de surfactante pulmonar. Durante muchos años, el nRDS se ha tratado mediante la administración de surfactantes pulmonares exógenos en embolada a través de instilación endotraqueal de neonatos a pretérmino, mantenidos con ventilación mecánica. Aunque este tratamiento es muy eficaz, como se ha demostrado por la mortalidad reducida, pueden presentarse algunos inconvenientes que son intrínsecos de la ventilación mecánica (volu/barotraumatismo) y al procedimiento de intubación que es invasivo de cualquier manera.

En vista de las complicaciones potenciales asociadas con la intubación y la ventilación mecánica, se ha enfocado la atención en diferentes estrategias de administración de surfactantes pulmonares exógenos.

En particular, como un posible apoyo respiratorio el uso de procedimientos de ventilación no invasiva tal como la Presión Positiva continua de vías aéreas nasal (nCPAP), que suministra aire en los pulmones a través de dispositivos nasales diseñados específicamente tales como máscaras, horquillas nasales, o tubos, se ha introducido en cuidados intensivos neonatales. Siguiendo esta orientación en los últimos quince años se ha prestado gran atención también al hallazgo de una vía de administración alternativa para la administración pulmonar de surfactante. La mayoría de los estudios que se a cabo se han enfocado en la administración de un surfactante nebulizado (es decir, partículas con un diámetro de masa de $<10 \mu\text{m}$) por medio de nebulizadores conectados al circuito de ventilador basándose en la hipótesis de que una administración más suave y más gradual debería evitar la alta fluctuación de sangre cerebral que puede producirse con la administración de la embolada (véase, por ejemplo, Mazela J, Merritt TA, Finner NN "Aerosolized surfactants" *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19(2): 155; o Mazela J, Polin RA "Aerosol delivery to ventilated newborn infants: Historical challenges and new directions" *Eur J Pediatr.* 2011;1-12; o Shah S "Exogenous surfactant: ¿Intubated present, nebulized future?" *World Journal of Pediatrics.* 2011; 7(1): 11-5). Aunque el surfactante resulta distribuido más homogéneamente, las mejoras de las funcionalidades obtenidas en los diferentes estudios son muy contradictorias y no prueban la eficacia de la estrategia de nebulización. En otros estudios el sistema de nebulización de surfactante se conectó a conjuntos de ventiladores no invasivos (es decir, CPAP a través de horquillas nasales); en estas condiciones la cantidad de surfactante nebulizada que alcanza el pulmón parece que es insignificante (menos del 20 %). Además, el surfactante nebulizado que se administra durante la CPAP no tiene un impacto beneficioso concluyendo sobre la funcionalidad pulmonar como se muestra en estudios piloto sobre neonatos a pretérmino (véase, por ejemplo, Berggren E, Liljedhal M, Winbladh B, Andreasson B, Curstedt T, Robertson B, et al "Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome" *Acta Paediatrica* 2000;89 (4): 460-4; o Finner NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R "An open label, pilot study of Aerosurf combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates" *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery.* 2010; 23(5): 303-9; o Jorch G, Hartl H, Roth B, Kribs A, Gortner L, Schaible T, et al "Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants" *Pediatr Pulmonol.* 1997; 24(3):222-4). Los estudios son muy variados y los autores aplican diferentes condiciones en referencia a varios parámetros, por ejemplo: 1) colocación y tipo de generador del aerosol, 2) modo de ventilación, 3) humedad, 4) flujo de aire, 5) tamaño de partículas, 6) modelos de nRDS, 7) dilución del surfactante, etc.

Por lo tanto, es difícil hacer una comparación apropiada entre ellos. Sin embargo, los sistemas conocidos no han probado que sean muy eficaces.

Además, cuando se administra un surfactante en aerosol con un nebulizador a través de una máscara y no se sincroniza con la respiración del neonato, una parte se puede exhalar durante la espiración y se deposita en las vías aéreas superiores o los tubos/conexiones o se exhala por los márgenes espiratorios. Además, el suministro de surfactante nebulizado añade espacios muertos en los circuitos de respiración y, considerando que los recién nacidos a pretérmino pueden tener un volumen tidal de 1 ml o incluso menos, esto puede promover la retención de CO_2 que, eventualmente, podría llegar a ser peligroso si se alcanza una situación final de hipercapnia.

Una estrategia interesante que podría mitigar parcialmente el riesgo anterior ha sido propuesta por Wagner et al (Wagner MH, Amthauer H, Sonntag J, Drenk F, Eichstadt HW, Obladen M "Endotracheal surfactant atomization: an alternative to bolus instillation?" *Crit Care Med.* 2000; 28(7):2540) que ha presentado resultados esperanzadores. Se

basa en un tubo traqueal modificado con un atomizador insertado en la punta del tubo que produce partículas, que tienen un SMD (diámetro medio de Souter) > 100 µm solamente durante la inspiración (identificado por un operador). La elección de colocar el atomizador directamente en el tubo ha sido tecnológicamente complicado. Los resultados prometedores de la estrategia de Wagner probablemente se deben a la dimensión bastante grande de las partículas lo que permite la distribución y absorción del surfactante pulmonar similar a los mecanismos implicados en la administración en embolada. En particular, se puede hacer la hipótesis de que las partículas grandes se depositan en más vías aéreas centrales, siendo capaces de alcanzar los alveolos no expandidos por gradiente de difusión, efecto de Marangoni y capilaridad, mientras que, por el contrario, las partículas nebulizadas pequeñas, que son capaces de pasar a través de las vías aéreas superiores es probable que se exhalen durante la espiración o se depositen en los alveolos ya abiertos lo que produce el flujo de aire durante la respiración, sin alcanzar la región atelectásica del pulmón y contribuyendo a una distribución incluso meno homogénea de las constantes pulmonares a lo largo del tiempo. Otra ventaja de Wagner es que el surfactante pulmonar se administra durante la fase de inspiración solo y esto ayuda a controlar mejor la cantidad de medicamento que se suministra eficazmente, con mejoras en términos de seguridad y resultados clínicos.

Un inconveniente de Wagner es que el tubo debe alcanzar la tráquea (donde se coloca el nebulizador con el fin de ser capaces de suministrar las partículas de tamaño bastante grande que se filtrarían fuera de las vías aéreas superiores, y este procedimiento es invasivo y puede causar problemas, en particular para los neonatos. Por otra parte, todos los sistemas conocidos de la técnica anterior que implementan un método de suministro no invasivo (es decir, que no meten el tubo traqueal) son capaces de administrar solamente partículas de tamaño pequeño que son capaces de sobrepasar la barrera externa, pero son menos eficaces en alcanzar todas las regiones pulmonares que necesitan tratamiento.

Además, de acuerdo con el experimento de Wagner, la "sincronización" del suministro del medicamento con el ritmo inspiratorio se hace manualmente, lo que no es ideal por razones obvias incluyendo un desperdicio del producto. Por otra parte, todos los intentos conocidos en la técnica para implementar dicha sincronización, por ejemplo, los descritos en el documento EP 692273, dependen de la presencia de dispositivos tales como un ventilador mecánico. Sin embargo, esta solución necesita conexiones con la vía aérea del recién nacido, añadiendo un espacio muerto y carga mecánica a la respiración del paciente. Por todas estas razones, sería enormemente apreciado un método mejorado no invasivo y un sistema de administración el surfactante exógeno que sea capaz de combinar parcialmente las ventajas de Wagner et al con una sincronización automática apropiada del suministro. Los documentos GB2444779, US2013/073015 y US5313939 muestran ejemplos de un método y sistemas para el suministro de un medicamento en aerosol de acuerdo con la técnica anterior.

Objetivos de la invención

Es un objetivo de la presente invención superar al menos algunos de los problemas asociados con la técnica anterior.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un sistema como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los inventores proporcionan un sistema para suministrar un medicamento que comprende un surfactante pulmonar para pacientes que respiran espontáneamente, que comprende: i) un catéter adaptado para alcanzar la región retrofaríngea del paciente, incluyendo el catéter al menos un primer canal que se adapta para transportar a la región faríngea del paciente un flujo de medicamento líquido y al menos un segundo canal adaptado para transportar a la región faríngea del paciente un flujo de gas presurizado, ii) un primer medio de bombeo conectado a un primer extremo del al menos un primer canal, adaptado para crear una presión que empuje la columna de medicamento líquido hacia el segundo extremo del al menos primer canal; iii) un segundo medio de bombeo conectado a un primer extremo del al menos segundo canal, adaptado para crear el flujo de gas presurizado, de manera que cuando la columna de líquido del medicamento y el gas presurizado se encuentran en la cavidad faríngea la columna de líquido se rompe en una pluralidad de partículas produciendo que el medicamento atomizado se suministra en los pulmones del paciente; iv) medios de detección de la presión, separados del primer y segundo canales parara medir un valor indicativo de la presión en la cavidad faríngea del paciente, siendo utilizado dicho valor para determinar si el paciente está en la fase inspiratoria o espiratoria y en el que el primer medio de bombeo se activa selectivamente solo durante la fase inspiratoria.

La actividad respiratoria se evalúa midiendo los altibajos de presión en la cavidad retrofaríngea; los medios de detección de la presión incluyen: un tercer canal adaptado para transportar a la región faríngea del paciente un flujo de una solución acuosa; un tercer medio de bombeo para crear un flujo constante de solución acuosa; y un sensor de presión conectado al tercer canal para medir un valor indicativo de la presión en el flujo de solución acuosa.

El uso de una luz cargada de líquido (incluida en el conjunto de catéter o separada completamente de este) para la estimación de los altibajos de presión en la cavidad faríngea permite ventajas específicas en comparación con otras estrategias: 1) proporciona una respuesta muy rápida del sistema de transducción de presión en el catéter (los

líquidos no se pueden comprimir y añade un mínimo cumplimiento del sistema de medición, dando como resultado constantes de tiempo muy rápidas), permitiendo la detección instantánea de la fase de respiración de recién nacidos (la frecuencia respiratoria en neonatos a pretérmino pequeños puede ser mayor de 60 respiraciones por minuto, un orden de magnitud mayor que para adultos); 2) la presencia de líquido en la luz evita que la punta del catéter se ocluya por los fluidos siempre presentes en la faringe, por ejemplo, saliva o humedad debida al entorno saturado de vapor de agua, una ventaja importante contra las luces llenas de agua para la detección de presión.

Preferentemente, el catéter está hecho de material plástico flexible y como alternativa puede incluir un armazón parcialmente rígido. Preferentemente el al menos un segundo canal incluye una pluralidad de disposiciones de canal alrededor del primer canal. En una realización preferida el tercer canal está incluido en el conjunto de catéter. En una realización particular, el tercer canal es uno de los de alrededor del primer canal.

Preferentemente, el medicamento en aerosol comprende un surfactante pulmonar exógeno, por ejemplo, que se selecciona de entre el grupo que consiste en surfactantes pulmonares naturales modificados (por ejemplo, poractant alfa), surfactantes artificiales, y surfactantes reconstituidos.

También, en una realización preferida, el gas presurizado incluye aire u oxígeno.

De acuerdo con una realización adicional, el catéter incluye medios espaciadores dispuestos en la superficie externa de manera que cuando el catéter está en lugar del tratamiento con aerosol, el segundo extremo del al menos un primer y al menos un segundo canal se mantiene separados desde la pared de la cavidad faríngea.

En un segundo aspecto de la divulgación, los inventores proporcionan un método para la prevención y/o tratamiento de un síndrome de dificultad respiratoria en pacientes que respiran espontáneamente, comprendiendo dicho método la etapa de suministrar un medicamento atomizado en la región retrofaríngea del paciente por medio de un catéter flexible multicanal de una columna a baja presión de medicamento líquido a través de al menos un primer canal del catéter multicanal y un y un flujo de gas presurizado a través de al menos un segundo canal del catéter multicanal; en el que la columna de medicamento se rompe en una pluralidad de partículas cuando se encuentran la columna de líquido y el flujo de gas presurizado en la cavidad retrofaríngea; la actividad inspiratoria del paciente se detecta por medio de un sensor de presión, por ejemplo, conectado a al menos un tercer canal adaptado para transportar un flujo de una solución acuosa a la región retrofaríngea; en el que la etapa de provisión es solamente durante la actividad inspiratoria. En una realización preferida la solución acuosa es una solución acuosa salina fisiológica (0,9 % p/v de cloruro sódico, opcionalmente tamponada a un pH fisiológico.

Más preferentemente, el método comprende la aplicación al paciente de un procedimiento de ventilación no invasiva tal como una Presión Positiva en Vías Aéreas Continua nasal (nCPAP).

En un aspecto de la invención, los inventores proporcionan un kit, que comprende: a) una composición farmacéutica que comprende un surfactante pulmonar suspendido en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable; b) el sistema de la invención; c) medios para la colocación y/o para facilitar la introducción del catéter en la región retrofaríngea, y d) medios de recipientes para contener la composición farmacéutica, el sistema y los medios de colocación. En una cierta realización de la presente invención, el medio de colocación incluye una máscara laríngea. En un cuarto aspecto de la invención, los inventores proporcionan un método para la prevención y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en neonatos a pretérmino que respiran espontáneamente, comprendiendo dicho método la etapa de suministro de un surfactante pulmonar en la cavidad retrofaríngea de dichos neonatos solamente durante la fase inspiratoria que se detecta mediante un sensor de presión. Un aspecto adicional más de la presente invención proporciona un programa de computadora para el control del método que se ha descrito anteriormente.

El sistema de acuerdo con realizaciones preferidas de la presente invención permite la optimización de la introducción de surfactante con un suministro eficaz de partículas atomizadas a los pulmones sin necesidad de una operación invasiva para la colocación del catéter. El sistema de la presente invención proporciona varias ventajas incluye: un procedimiento de atomización más suave, gracias al catéter de atomización por explosión con aire, cuyo impacto mecánico sobre el surfactante es mínimo; la posibilidad de controlar y sincronizar el patrón respiratorio del paciente sin la introducción de un sensor, las conexiones en la abertura de la vía aérea o una segunda luz; la flexibilidad del dispositivo, que se puede utilizar durante la respiración espontánea o cuando se proporciona un soporte respiratorio no invasivo, tal como durante el nCPAP u otro procedimiento de ventilación no invasivo tal como la ventilación con presión positiva nasal intermitente (NIPPV); el uso de componentes que son ya familiares al personal hospitalario, por ejemplo, los catéteres y sensores de presión desechables (similares a los que se utilizan para el control de la presión sanguínea invasivo); todas las partes en contacto con el surfactante pulmonar y el pacientes son baratos y desechables, para garantizar los tratamientos higiénicos y más seguros que los de la técnica anterior, que es particularmente importante cuando el paciente es un neonato a pretérmino.

Breve descripción de los dibujos

Se hará referencia ahora, a modo de ejemplo, a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 es un diagrama esquemático del sistema que implementa una realización preferida de la presente invención;

La Figura 2 muestra dos ejemplos del conjunto de catéter de acuerdo con una realización de la presente invención, que incluye un catéter multi-luz y un tercer canal para la medición de la presión retrofaríngea;

La Figura 3 muestra un ejemplo de una forma particular de canales en un catéter multi-luz de acuerdo con una realización de la presente invención;

5 La Figura 4a y 4b representan respectivamente un sensor de presión de acuerdo con una realización de la presente invención y el circuito que controla el sensor de presión;

La Figura 5 muestra una señal de presión retrofaríngea ejemplificante adquirida en un neonato a pretérmino;

La Figura 6 muestra las etapas del método;

10 La Figura 7 muestra un diagrama del volumen tidal relativo a los fetos que se tratan con el sistema de acuerdo con una realización de la presente invención;

La Figura 8 muestra los efectos del surfactante atomizado sobre la relación de la concentración de oxígeno alveolar – arterial (Relación AaA). Círculos vacíos: corderos atomizados; rombos rellenos: grupo de control CPAP. La oxigenación se midió durante 105 minutos del nacimiento. Aunque los valores básicos de la relación aA son altamente variables, los datos exponen los cambios desde la línea base. El grupo de atomización demostraba un cambio estadísticamente mejor en la relación aA a los 90 y 105 minutos del nacimiento ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente, ensayos ANOVA de 2 vías con Sidak posterior), en comparación con el grupo CPAP.

Definiciones

20 Con la expresión “surfactante pulmonar” se quiere decir un surfactante exógeno administrado a los pulmones que puede pertenecer a una de las siguientes clases:

25 i) surfactantes pulmonares “naturales modificados” que son extractos lipídicos de pulmón de mamífero molido o lavado pulmonar. Estas preparaciones tienen cantidades variables de proteínas SP-B y SP-C y, dependiendo del método de extracción, pueden contener surfactantes lipídicos no pulmonares, proteínas u otros componentes. Algunos de los surfactantes pulmonares naturales modificados presentes en el mercado, como Survanta™ se mezclan con componentes sintéticos tales como tripalmitina, dipalmitoilfosfatidilcolina y ácido palmítico.

30 ii) surfactantes pulmonares “artificiales” que son simplemente mezclas de compuestos sintéticos, principalmente de fosfolípidos y otros lípidos que se formulan para imitar la composición lipídica y comportamiento del surfactante pulmonar natural. Carecen de proteínas surfactantes pulmonares;

35 iii) surfactantes pulmonares “reconstituidos” que son surfactantes pulmonares artificiales a los que se han añadidos proteínas /péptidos surfactantes de animales o proteínas/péptidos fabricados mediante tecnología recombinante tales como los descritos en el documento WO 95/32992 o análogos de proteínas surfactantes pulmonares o sintéticos tales como los descritos en los documentos WO 89/06657, WO 92/22315, y WO 00/47623.

La expresión “procedimiento de ventilación no invasiva (NIV)” define una modalidad de ventilación que soporta la respiración sin necesidad de intubación.

40 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

En referencia a la Figura 1 se ilustra una implementación del método y sistema de acuerdo con una realización preferida de la presente invención. En el ejemplo discutido aquí los inventores afrontan el problema del suministro de la cantidad correcta de medicamento atomizado a un paciente: en particular, los inventores administran un surfactante pulmonar (por ejemplo, poractant alfa, disponible en el mercado como Curosurf® de Chiesi Farmaceutici SpA) para por ejemplo, un neonato a pretérmino.

50 Sin embargo, cualquier surfactante en uso actualmente, o que se desarrolle a partir de ahora para su uso en un sistema de dificultad respiratoria y otras afecciones pulmonares podría ser adecuado para su uso en la presente invención. Estos incluyen los surfactantes pulmonares (PS) naturales, artificiales y reconstituidos.

60 Los surfactantes pulmonares naturales modificados actuales incluyen, pero no se limitan a, surfactante pulmonar lipídico bovino (BLEST™, BLES Biochemicals, Inc. London, Ont), calfactant (Infasurf™, Forest Pharmaceuticals, St. Louis, Mo.), bovactant (Alveofact™, Thomae, Alemania), surfactante pulmonar bovino (Pulmonary surfactant TA™, Tokyo Tanabe, Japón), poractant alfa (Curosurf®, Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italia), y beractant (Survanta , Abbott Laboratories, Inc., Abbott Park, 111).

Ejemplos de surfactantes artificiales incluyen, pero no se limitan a pumactant (Alec™, Britannia Pharmaceuticals, RU), y palmitato de colfosceril (Exosurf™, GlaxoSmithKline, Pic, Middlesex).

65 Ejemplos de surfactantes reconstituidos incluyen, pero no se limitan a, lucinactant (Surfaxin™, Discovery Laboratories, Inc., Warrington, Pa.) y el producto que tiene la composición desvelada en la Tabla 2 del Ejemplo 2 del documento WO 2010/139442, cuyas enseñanzas se incorporan en el presente documento por referencia.

Preferentemente, el surfactante pulmonar es un surfactante natural modificado o un surfactante reconstituido. Más preferentemente, el surfactante pulmonar es poractant alfa (Curosurf®). En otra realización preferida, el surfactante

tiene la composición desvelada en el documento WO 2010/139442 (véase la Tabla 2 del Ejemplo 2).

La dosis de surfactante pulmonar que se va a administrar varía con la edad y tamaño del paciente, así como con la gravedad de la afección del paciente. Los expertos en la técnica relevante serán capaces fácilmente de determinar estos factores y ajustar la dosificación en consecuencia.

Otros ingredientes activos pueden estar comprendidos ventajosamente en el medicamento de acuerdo con la invención que incluyen entidades químicas pequeñas, macromoléculas tales como proteínas, péptidos, oligopéptidos, polipéptidos, poliaminoácidos, ácidos nucleicos, polinucleótidos, y polisacáridos de alto peso molecular, y células madre mesenquimáticas derivadas de cualquier tejido, en particular de un tejido de neonato. En una realización particular, las entidades químicas pequeñas incluyen las que se utilizan para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades respiratorias neonatales, por ejemplo, los corticosteroides inhalados tales como dipropionato de beclometasona y budenosida.

Un catéter 101 transporta el medicamento atomizado (por ejemplo, un surfactante) directamente a la región retrofaringea con el fin de aumentar la eficacia de la administración del medicamento sin ser invasivo: esto es particularmente importante para los pacientes muy jóvenes, tales como un neonato nacido a pretérmino que padece un Síndrome de Dificultad Respiratoria neonatal (nRDS). De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el catéter se fabrica de un material flexible biocompatible (por ejemplo, un material plástico). Es posible acoplar el catéter con un armazón rígido (por ejemplo, metálico) que aumenta la rigidez del dispositivo y mejora la facilidad de las operaciones de colocación. En una realización preferida de la presente invención el suministro del medicamento atomizado se hace por medio de una técnica de explosión de aire. El uso del aire para ayudar la atomización es una técnica bien conocida que garantiza una atomización desarrollada completamente también cuando se necesitan condiciones de presión baja y bajo flujo (véase, por ejemplo, Arthur Lefebvre, "Atomization and spray", Taylor y Francis, 1989). Dicha técnica se base en una cantidad de gas relativamente pequeña (por ejemplo, aire, pero podría ser otro gas comprimido, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, o helio) que fluye en uno o más canales diferentes del medicamento que se suministra en forma líquida; el flujo de aire acelera y rompe la columna de líquido, induciendo la atomización del medicamento. Por lo tanto, el catéter multi-luz 101 incluye una pluralidad de canales (al menos dos, uno para el medicamento y el otro para el aire), para transportar al mismo tiempo el medicamento y el flujo de aire. La columna de medicamento líquido se rompe en gotículas y la turbulencia debido al flujo de aire próximo o alrededor cuando los dos flujos (el de aire y el de medicamento líquido) salen de los canales del catéter y se encuentran en la región retrofaringea. Las gotículas atomizadas tienen un diámetro medio de 20 micrómetros, preferentemente igual a o mayor de 40 micrómetros, más preferentemente igual o mayor de 60 micrómetros. Se cree que este efecto está causado porque el flujo de aire acelera la inestabilidad de la lámina de fluido. El aire también ayuda a la dispersión de las gotículas evitando la colisión entre ellas y facilitando la difusión del medicamento en los pulmones reduciendo la probabilidad de contacto entre las partículas y la pared de la cavidad retrofaringea. En una realización, la sección transversal de los conductos del aire disminuye en la proximidad de la salida, como se muestra en la Figura 3. De acuerdo con la ley de Poiseuille, la resistencia del flujo aumenta linealmente con la longitud del catéter e inversamente proporcional con la cuarta potencia del radio de la luz. Por lo tanto, utilizando un catéter con una luz mayor para la mayoría de su longitud total, la resistencia total de la ruta del aire disminuye drásticamente produciendo una reducción en la presión aplicada a la entrada del catéter necesaria para atomizar el fármaco.

En una cierta realización de la invención es posible dar forma a los conductos de aire con el fin de modificar no solo la velocidad, sino también la dirección del flujo de gas. Por ejemplo, es posible que tenga conductos en forma de alas que puedan modelar el ángulo de eyección.

En una realización preferida de la presente invención, el medicamento (por ejemplo, el surfactante) se suministra por medio de una bomba 103 conectada a un extremo del catéter, que fuerza al medicamento líquido a salir por el lado opuesto del catéter en el que se encuentra con el flujo de aire (transportado por un canal diferente del catéter) y se atomiza, es decir, se rompe en una pluralidad de pequeñas partículas (gotículas) mediante el aire presurizado. La bomba 103 se realiza mediante un dispositivo capaz de generar un flujo, tal como una bomba de infusión: en una realización preferida de la presente invención, la bomba 103 está hecha de un marco mecánico que comprende una estructura que mantiene una jeringa que contiene el medicamento líquido y un motor de pasos que empuja el pistón de la jeringa. En una realización de la presente invención, la bomba 103 se puede controlar mediante una unidad de control 109; dicha unidad de control puede incorporarse en una computadora, un microprocesador o más generalmente cualquier dispositivo con actividad de procesamiento de datos. Un dispositivo de bombeo 105 (posiblemente que incluye una fuente presurizada y un regulador de presión y filtro) se conecta al uno o más canales que transportan el flujo de aire. Los expertos en la técnica apreciarán que con el término bomba se incluye cualquier dispositivo capaz de proporcionar una presión a un flujo líquido o un flujo de gas. La bomba 105 se puede controlar mediante una unidad de control, como se ha descrito para la bomba 103. El flujo de la bomba 103 puede estar en el intervalo de 9-18 ml/h mientras que el flujo de la bomba 105 debería ser menor de 1 l/minuto, en una realización preferida menos de 0,75 l/min con el fin de que no interfiera con ninguna actividad respiratoria espontánea o asistida.

En una realización preferida de la presente divulgación, el catéter 101 incluye múltiples canales, con un canal principal (por ejemplo, central) que transporta el surfactante, que está rodeado por una pluralidad de canales adicionales (por ejemplo, laterales) que transportan un flujo de aire presurizado. La técnica de explosión por aire

descrita en el presente documento proporciona la ventaja de una fragmentación más suave del surfactante. Los atomizadores actuales para el suministro de fármacos se basan normalmente en orificios, mientras que el método de acuerdo con la presente divulgación emplea un catéter de atomización utilizando la estrategia de explosión por aire. La configuración geométrica del orificio plano normalmente presenta un estrechamiento de la punta del catéter, la boquilla, que acelera el líquido produciendo una alta inestabilidad en presencia de una gota de alta presión (más de 1 atm) y, como consecuencia, la fragmentación de líquido en partículas. Por el contrario, el catéter de explosión por aire de acuerdo con una realización preferida de la presente divulgación es un catéter multi-luz: el surfactante fluye por la luz principal mientras que el aire presurizado fluye por los laterales. Las turbulencias generadas por el pequeño fragmento de flujo de aire fragmentan el surfactante de una manera muy suave. Además, el uso de orificios planos necesitaría una diferencia de presión muy alta a través de la boquilla para inducir la atomización, mientras que el atomizador de explosión por aire no necesita altas presiones dirigidas al surfactante, ya que el proceso de atomización se lleva a cabo por la turbulencia del aire alrededor del surfactante.

El surfactante pulmonar se administra preferentemente como una suspensión en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable estéril, preferentemente en una solución salina acuosa fisiológica tamponada (0,9 % p/v de cloruro sódico).

Su concentración se ajustará apropiadamente por un experto en la técnica. De manera ventajosa, la concentración del surfactante puede estar comprendida entre 2 y 160 mg/ml, preferentemente entre 10 y 100 mg/ml, más preferentemente entre 40 y 80 mg/ml.

El volumen aplicado no debería ser mayor de 5,0 ml, preferentemente no más de 3,0 ml. En algunas realizaciones, podría ser de 1,5 ml o 3,0 ml.

La administración de surfactante pulmonar se sincroniza con la fase respiratoria del paciente. Para implementar esta característica se tienen que implementar medios de detección de cualquier variable relacionada con la actividad respiratoria para una medición indirecta pero precisa de las fases inspiratorias. Las realizaciones posibles de dichos medios de detección de la presión incluyen el uso de un sensor de micropresión en la punta del catéter, la pletismografía de inductancia respiratoria, un sensor de presión de fibra óptica. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el medio de detección de la presión incluye un canal 111 dedicado (un tercer canal, por ejemplo, un catéter, diferente del primer al menos un canal que transporta el medicamento surfactante y del al menos un segundo canal que transporta el aire para el efecto de explosión por aire) que transporta un flujo de solución acuosa, por ejemplo , una solución acuosa salina fisiológica(0,9 % p/v de cloruro sódico), opcionalmente tamponada un pH fisiológico, de acuerdo con condiciones bien conocidas por el experto en la técnica. Como se muestra en la Figura 1, un sensor de presión 107 controla el ritmo respiratorio mediante la detección de la presión en la columna de solución salina en la región retrofaríngea. No se muestra en la Figura 1 el sistema de acuerdo a una realización preferida de la presente invención también incluye un medio de bombeo (tercero) (que incluye posiblemente una fuente presurizada y un regulador de presión y un filtro) conectado al tercer canal que transporta la solución acuosa. Los expertos en la técnica apreciarán que con el término bomba se incluye cualquier dispositivo capaz de proporcionar un flujo constante de líquido. Esta tercera bomba puede controlarse por una unidad de control, como se describe para la bomba 103 y 105. Preferentemente, el flujo de la tercera bomba estará en el intervalo de 0,1-10 ml/hora con el fin de evitar añadir demasiado líquido en la faringe durante el suministro del surfactante.

Se muestran dos posibles realizaciones del conjunto de catéter 200 en la Figura 2: en particular la Figura 2a muestra dos vistas (una vista transversal y una vista longitudinal) de un conjunto de catéter de acuerdo con una realización de la presente invención, con el tercer canal 204 completamente separado del catéter multiluzes, que incluye la luz del medicamento 201 y una pluralidad de luces de aire 203; mientras que la Figura 2b muestra vistas similares de una realización en la que el tercer canal está unido al catéter multiluzes. En una realización preferida la sección transversal de la luz central de medicamento está comprendido entre 0,25 0,5 mm mientras que las luces de aire deberían tener una sección transversal entre 0,05 y 0,15 mm, en el que la relación de las áreas de luz de surfactante respecto al aire debería estar comprendida entre 0,2 y 2, considerando el área transversal acumulada de la luz respectiva en la punta del catéter.

Se acopla un sensor de presión al tercer canal y se inserta a lo largo del catéter con la solución acuosa. Esta medición es posible debido a la relativamente baja presión del canal que transporta la solución acuosa, permitiendo el uso de una columna de solución acuosa ininterrumpida para la medición de la presión retrofaríngea con el objetivo de sincronizar la atomización con el patrón respiratorio de los pacientes y para ayudar al equipo médico encargado a colocar el catéter en el lugar apropiado y controlar el mantenimiento de la posición apropiada durante el tratamiento, permitiendo la identificación de un posicionamiento erróneo de la punta del catéter (por ejemplo, en el esófago). Como se ha mencionado anteriormente, una bomba (un tercer medio de bombeo) asegura el mantenimiento de un flujo de líquido constante para evitar oclusiones en la abertura del tercer canal.

Como se ha mencionado anteriormente, La Figura 2 muestra una implementación específica del catéter multicanal de acuerdo con una realización preferida de la presente invención. El atomizador de explosión por aire de la presente realización se realiza por medio de un catéter multi-luz con una luz interna dental 201 rodeada por varias

5 luces más pequeñas 203. El surfactante fluye en la luz principal central, dirigido por la bomba de infusión, mientras que el gas (por ejemplo, aire, aire enriquecido con oxígeno u oxígeno puro), fluye a través de las luces laterales. La caída de la presión en el catéter central depende de su longitud y diámetro interno. En una realización preferida de la presente divulgación el catéter podría presentar una longitud de 7-14 cm y un diámetro interno de 0,6-0,8 mm. De acuerdo con una realización preferida, la luz del surfactante tiene un diámetro de 0,75 mm, mientras que la luz lateral para el gas puede ser una única luz toda la longitud del catéter excepto los 5 milímetros distales en la punta, en el que se puede cambiar su forma en una pluralidad de luces coaxiales a la luz del surfactante. Esta solución permite la reducción de la resistencia total de la luz del gas disminuyendo la presión de gas necesaria para atomizar, además la velocidad del gas se aumenta ayudando al proceso de atomización. En este caso la caída de presión está en el intervalo de 3,5-8 cm de H₂O, considerando un flujo de surfactante de 3 ml/20 min. De esta manera no se necesita una boquilla y la dimensión del tamaño de partículas se determina principalmente por el flujo de aire que fluye por el canal lateral. Para generar el flujo de gas en las luces laterales se puede utilizar un compresor o una fuente de luz presurizado (por ejemplo, una bombona o una conexión de gas en la pared): la presión se modula mediante un regulador de presión con un filtro mecánico para evitar el flujo de polvo a través del sistema.

15 Dicho flujo de gas presurizado no es capaz de alterar significativamente la presión en la faringe, ya que el flujo está bastante limitado y las estructuras anatómicas están abiertas a la atmósfera: en una realización preferida el flujo es igual o menor de 1 l/min.

20 La Figura 3a muestra una realización posible del catéter, en la que el tercer canal (que transporta la solución acuosa) 301 está alrededor del primero (central) 201; el canal 301 y canales 203 se colocan alrededor del central, transportando los canales 203 el aire presurizado y el canal 301 que transporta la solución acuosa.

25 La Figura 3b muestra una característica opcional de conjunto de catéter de la presente invención, teniendo las luces de aire 203 una sección que disminuye hacia la salida. La Figura 3b muestra una vista de la sección longitudinal. En una realización preferida dicha disminución de la sección de las luces de aire está producida por un aumento correspondiente en el lumen 201 que lleva el medicamento. La realización que se muestra en la Figura 3b es solo una de las posibles opciones para implementar dichas características: como posible alternativa, las paredes externas del catéter multiluces puede ser más grueso hacia el final, de manera que las luces de aire se restringen; otra posible implementación podría ser la disminución de la sección total del catéter multiluces, manteniendo el tamaño del canal central (la luz) sin cambios.

35 La distribución de las partículas obtenidas por los medios de la realización preferida de la presente invención se ha caracterizado por analizador de tamaño por difracción láser comercial (Malvern, Insittec RT). Las mediciones se llevaron a cabo utilizando las condiciones a modo de ejemplo de 0,75 bar de aire presurizado, caudal de surfactante en condiciones de uso (desde 9 ml/h a 1,2 ml/h) no afectaban a la dimensión de las partículas. Como resultado, la mayoría de las partículas tenían un tamaño comprendido entre 20 y 100 micrómetros.

40 Como posible característica adicional, el catéter utilizado en el método y sistema de la presente divulgación se podría proporcionar con algunos espaciadores en la superficie externa que ayuden a colocarlo y mantener una mínima distancia entre el propio catéter y la pared de la cavidad retrofaringea. Esta separación asegura que el surfactante atomizado se transporte al pulmón por el flujo de aire inspiratorio y no se proyecte sobre las paredes de la cavidad retrofaringea. Un ejemplo se muestra en la Figura 2b donde algunas nervaduras corren a lo largo de la superficie externa del catéter; estas nervaduras también pueden tener una función de dar rigidez añadiendo algún tipo de rigidez al catéter (como alternativa al armazón metálico mencionado anteriormente). Son posibles otras formas de nervaduras, por ejemplo, podrían tener forma de uno o más anillos rodeado el catéter a una distancia predeterminada entre ellos: los expertos en la técnica apreciarán que se pueden implementar alternativas equivalentes.

50 Un laringoscopio es otra herramienta conocida por el experto que se podría utilizar adecuadamente para posicionar el catéter en la cavidad retrofaringea.

Además, las pinzas de Magill, cánulas orofaríngeas tales como la cánula de mayo, de Guedel, de Safar y de Gierman, y las mascarillas laríngeas podrían facilitar la introducción del catéter. En ciertas realizaciones, se utiliza la cánula de Mayo para facilitar la introducción y mantener la punta del catéter en la posición apropiada, es decir, no cercana a la pared faríngea y apuntando hacia la entrada de la tráquea durante todo el periodo de suministro de surfactante. En otra realización se puede utilizar la mascarilla laríngea.

60 El tercer canal, como se ha mencionado anteriormente, se debe mantener separado del al menos primer canal que lleva el medicamento surfactante y del al menos segundo canal que transporta el flujo de aire, debido a que la medición de la presión demasiado cerca del área de explosión por aire puede llevar a mediciones imprecisas, sin embargo, están disponibles varias soluciones posibles, incluyendo la disposición del tercer canal completamente separado o conectando el tercer canal de algunas maneras con los otros dos. Sería posible diseñar el conjunto de catéter para incluir el tercer canal, creando una separación entre la salida del tercer canal y la salida de los canales de medicamento y aire. Otra posible implementación es incluir el canal que lleva la solución acuosa (el tercer canal) en la herramienta de posicionamiento, por ejemplo, la cánula de Mayo. La Figura 4 a muestra una posible

implementación del sensor de presión 107 que se ha mencionado anteriormente, que se utiliza en una realización de la presente invención para detectar la presión del aire que viene o fluye de la cavidad faríngea. Dicha presión medida se utiliza como un indicador del ritmo respiratorio del paciente, y el sistema sincroniza la administración del medicamento en consecuencia. Esta sincronización tiene grandes ventajas tanto en términos de eficacia del tratamiento como en reducción de desperdicio del medicamento. La eficacia es debida al transporte del fármaco atomizado por el flujo inspiratorio; el ahorro se produce por el hecho de que el medicamento se suministra solo cuando es necesario, evitando desperdiciarlo mientras el paciente está exhalando. En una realización de la presente divulgación el sensor de presión se inserta a lo largo de la línea de la solución acuosa (el tercer canal) y transduce la presión de la punta del catéter (es decir, la presión de la faringe del neonato) a un elemento detector que actúa como una resistencia variable. Cuando el motor se activa la jeringa empuja suavemente el surfactante en el catéter de atomización para permitir un flujo medio entre 0,5 y 3 ml/h, preferentemente 2,4 ml/h (este parámetro se puede ajustar en el programa del tratamiento). El flujo de solución acuosa en el tercer canal puede ser tan lento como sea necesario para evitar la adhesión de mucus, por ejemplo, 1 ml/h. Como se muestra en la Fig. 4b, el sensor aprovecha el fenómeno de piezorresistencia para convertir la presión mecánica en una caída de tensión; tiene una conexión interna de Puente de Wheatstone, lo que significa que se compensa internamente de las fluctuaciones de temperatura ambiente.

El sensor puede ser, por ejemplo, un sensor de presión desechable, similar a los utilizados para la medición invasiva de la presión sanguínea.

La administración del surfactante solamente durante la fase de inspiración es una gran ventaja proporcionada por la presente invención: esto da como resultado un mejor control de la cantidad eficaz que alcanza los alveolos y evita el desperdicio del surfactante suministrado. Esto necesita la medición de una señal relacionada con el patrón respiratorio en las condiciones de ventilación del neonato a pretérmino (que respire espontáneamente y se mantenga con nCPAP u otro procedimiento de ventilación no invasivo tal como NIPPV) para detectar el final de la inspiración y el final de la espiración y para prever el 'futuro' patrón respiratorio del bebé. De acuerdo con una realización de la presente invención. Los inventores iniciaron la administración del surfactante antes de iniciarse la inspiración y se paró antes de comenzar la espiración con el fin de:

- 1) Tener en cuenta los retrasos mecánicos de la atomización;
- 2) Evitar la pérdida de surfactante ya que el surfactante suministrado al final de la inspiración estará todavía en la cavidad faríngea y por lo tanto se exhalará durante el inicio de la espiración.

En la Figura 5 se exponen los trazados de presión retrofaríngea de un bebé a pretérmino representativo con una edad gestacional de 28 semanas y un peso corporal de 1650 g. El panel muestra el registro completo caracterizado por una variabilidad muy alta con varios picos y fluctuaciones de la línea básica; en el panel b se expone un aumento de la misma señal. Se había llevado un análisis estadístico de los datos y se diseñó un algoritmo predictivo. Las etapas principales del cual se exponen en el diagrama de flujo de la Figura 6, con las funciones relacionadas. En particular, después de eliminar las tendencias y el ruido de alta frecuencia, la señal se integra para obtener una nueva señal proporcional al volumen pulmonar, y buscando una máxima y mínima es posible detectar los puntos del final de la inspiración y final de la espiración. Los análisis estadísticos de los inventores incluyen también la medición de la presión implicada, que es aproximadamente de 1 cm de H₂O en todas las diferentes condiciones.

Utilizando esta estrategia, los inventores obtuvieron en una simulación ejemplificante, la administración del 97 ± 0,8 % de surfactante en 60 ± 21 min en 7 neonatos a pretérmino con una edad gestacional de 29,5 ± 3 semanas y un peso corporal de 1614 g (± 424 g).

Todas las operaciones del sistema descrito en el presente documento se controlaron mediante un microprocesador (por ejemplo, un microcontrolador de la familia PIC18F de Microchip Technology Inc., o versiones más avanzadas) que ejecuta un software adaptado para implementar el método de acuerdo con una realización preferida de la presente invención.

Se apreciará que se pueden hacer alteraciones y modificaciones en lo anterior sin alejarse del alcance de la divulgación. Naturalmente, con el fin de satisfacer necesidades locales y específicas, un experto en la técnica puede aplicar muchas modificaciones y alteraciones a la solución descrita anteriormente. Particularmente, aunque la presente divulgación se ha descrito con un grado profundo de particularidad en referencia a las realizaciones preferidas de la misma, se debería entender que es posible que haya omisiones eventuales, sustituciones y cambios en la forma y detalles, así como que son posibles otras realizaciones; además, se pretende expresamente que los elementos específicos y/o etapas del método descritos en conexión con cualquier realización desvelada de la divulgación se pueda incorporar en cualquier otra realización como materia general de la elección del diseño.

Por ejemplo, se aplican consideraciones similares si los componentes (por ejemplo, el microprocesador o las computadoras) tienen diferentes estructuras o incluyen unidades equivalentes; en cuyo caso, es posible reemplazar las computadoras con cualquier entidad de ejecución de código (tal como un PDA, teléfono móvil, y similares).

Se aplican consideraciones similares si el programa (que se puede utilizar para implementar algunas realizaciones

de la divulgación) se estructura de diferente manera, o si se proporcionan módulos o funciones adicionales; de la misma manera, las estructuras de memoria pueden ser de otros tipos, o se pueden remplazar por entidades equivalentes (que no consistan necesariamente en medios de almacenamiento físico). Además, la solución propuesta se presta a ser implementada con un método equivalente (que tenga etapas similares o adicionales, incluso en un orden diferente). En cualquier caso, el programa puede tener cualquier forma adecuada para utilizarse por o en conexión con cualquier sistema de procesamiento de datos, tal como un software residente o externo, firmware, o microcódigo (sea en código objeto o en código fuente). Además, el programa se puede proporcionar en cualquier medio utilizable por una computadora; el medio puede ser cualquier elemento adecuado para contener, almacenar, comunicar, propagar o transferir el programa. Ejemplos de dicho medio son los discos fijos (donde el programa se puede precargar), discos retirables, cintas, tarjetas, cables, fibras, conexiones inalámbricas, redes, ondas de radio, y similares, por ejemplo, el medio puede ser de tipo electrónico, magnético, óptico, electromagnético, infrarrojo, o semiconductor.

En cualquier caso, la solución de acuerdo con la primera divulgación se presta a llevarse a cabo con una estructura de software (por ejemplo, integrada en un chip de material semiconductor), o con una combinación de software y hardware. El sistema de la invención es particularmente adecuado para la prevención y/o tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (RDS) del neonato (nRDS). Sin embargo se podría utilizar ventajosamente para la prevención y/o tratamiento de la RDS de adulto/aguda (ARDS) relacionada con una deficiencia o disfunción de surfactante así como de afecciones con dificultad respiratoria que se pueden presentar como consecuencia, por ejemplo, del síndrome de aspiración de meconio, infección pulmonar, (por ejemplo, neumonía), lesión pulmonar directa y displasia broncopulmonar. De manera ventajosa el sistema de la invención se aplica a neonatos a pretérmino que tiene respiración espontánea, y preferentemente con un peso al nacer extremadamente bajo (ELBW), y neonatos con peso muy bajo al nacer (LBW) de 24-35 semanas de edad gestacional que muestran signos tempranos de síndrome de dificultad respiratoria como se indica por los signos clínicos y por la demanda de suplementación de oxígeno (fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) > 30 %).

Más ventajosamente, se aplica la Presión Positiva de vías aéreas continua nasal (nCPAP) a dichos neonatos, de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Preferentemente se utiliza una mascarilla nasal o horquillas nasales. Se puede utilizar cualquier mascarilla nasal disponible en el mercado, por ejemplo, las proporcionadas por The CPAP Store LLC, y the CPAP Company.

La CPAP nasal se aplica preferentemente a una presión comprendida entre 1 y 12 cm de agua, preferentemente 2 y 8 cm de agua, aunque la presión puede variar dependiendo de la edad del neonato y la afección pulmonar.

Se pueden aplicar alternativamente otros procedimientos de ventilación no invasiva, tal como ventilación a presión positiva intermitente nasal (NIPPV), Cánula nasal de alto flujo (HFNC), y presión positiva de vías aéreas bi-nivel (BiPAP) a los neonatos.

La invención se ilustra ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes:

Ejemplos

Ejemplo 1 – Eficacia *in vivo*

La eficacia *in vivo* del surfactante atomizado (en este ejemplo el poractant alfa, como se ha definido anteriormente) se evaluó en conejos recién nacidos el día 27 de gestación (a término = 31 ± 1 días). El modelo escogido se parece estrechamente a las condiciones de bebés prematuros afectados por RDS en cuanto a que los pulmones de estos animales no son capaces aún de producir su propio surfactante, pero pueden garantizar el intercambio gaseoso de manera que pueden expandirlos en respuesta a la administración de surfactante exógeno.

Los tratamientos eran por vía intratraqueal con un volumen determinado de 2 ml/kg correspondientes a una dosis de 160 mg/kg. Los fetos, paralizados con bromuro de pancuronio (0,02 mg i.p.) se colocaron entonces en el sistema de pletismografía a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ y se ventilaron con oxígeno puro a una presión constante (frecuencia 40/ min, relación inspiración/expiración de 60/40). No se aplicó una presión espiratoria final positiva (PEEP) Se aplicó primero una presión "de apertura" de 35 cm de H_2O durante 1 minuto para vencer la resistencia inicial debido a la capilaridad en las vías aéreas conductoras más finas. Entonces se continuó durante 15 min a 25 cm de H_2O , 5 min a 20 cm de H_2O , 5 min a 15 cm de H_2O y de nuevo a 25 cm de H_2O durante los últimos 5 min. El flujo respiratorio se midió cada 5 min mediante un tubo Fleish conectado a cada cámara del sistema de pletismografía. El volumen tidal (V_t) se obtuvo automáticamente mediante la integración en la curva de flujo.

Se llevaron a cabo dos conjuntos de experimentos.

En el primer conjunto, se habían recibido cinco muestras (de 1 ml cada una). El surfactante pulmonar administrado a cada muestra era respectivamente: poractant alfa no atomizado, poractant alfa atomizado con una presión de aire de 0,0, 0,2, 0,5 y 0,8 bares. El surfactante pulmonar se había atomizado utilizando la realización preferida de la

presente invención.

En este conjunto de experimentos se incluyó un grupo de control sin ningún tratamiento.

- 5 Todas las muestras atomizadas, incluyendo las que pasaron sin aplicar ninguna presión, resultaron tan efectiva como el poractant alfa no atomizado ($P < 0,05$, ANOVA de una vía seguido por un ensayo de Turkey; Graphpad Prism). No se encontró una diferencia significativa entre las diferentes condiciones de atomización.

- 10 En el segundo conjunto, se habían recibido tres muestras (de 1 ml cada una). El surfactante administrado en cada una de las muestras era respectivamente: poractant alfa no atomizado, poractant alfa atomizado con una presión de aire de 0,2, 0,5 y 0,8 bares.

- 15 En este conjunto de experimentos se incluyeron dos grupos adicionales, un grupo de control sin ningún tratamiento y un grupo tratado con un lote de poractant alfa ya lanzado al mercado.

Los mismos resultados se observaron en el segundo conjunto de experimentos.

- 20 Como los resultados eran concluyentes en los dos conjuntos, se agruparon los datos (Figura 7). El análisis estadístico de estos datos confirmó los resultados previos.

En conclusión, el paso a través del atomizador, utilizando la realización preferida de la presente invención, no afecta la eficacia del poractant alfa en fetos de conejo prematuros.

- 25 La atomización en particular a presiones de entre 0,2 y 0,8 bares no afectaba significativamente la eficacia del poractant alfa y la aplicación de 0,5 bares parece ser la más adecuada aunque no se ha observado una diferencia estadísticamente significativa entre las diferentes condiciones de atomización.

Ejemplo 2 – Estudio de depósito

30 1. Grupos

Se utilizaron lechones mayores, que pesaban entre 0,8-2 kg.

35 1.1. Grupo de garantía (Control)

- Bajo sedación con dexmedetomidina y ketamina y después de anestesia tópica de la laringe con un pulverizador de lidocaína, los lechones se intubaron oralmente. La anestesia se suplementó con pequeñas dosis de propofol iv., según fuera necesario. La posición del tubo se confirmó por auscultación bilateral de los pulmones y cuidadosa evaluación de la profundidad del tubo endotraqueal. Los lechones descansaban sobre el lado determinado por el protocolo de aleatorización. Se mezcló exhaustivamente Curosurf® (80 mg/ml) con 300 MBq de nanocoloide marcado con Tc y los animales recibieron 200 mg/kg de Curosurf® (80 mg/ml) instilados a través de un catéter avanzado a través del tubo, terminando exactamente 5 mm más allá de la punta. Después de la instilación de Curosurf®, los pulmones se reclutaron con ventilación PS (presión de soporte, 4-8 cm de H₂O sobre la PEEP) y una PEEP de 10 cm de H₂O durante 1 min seguido por PS med de 4 cm de H₂O PEEP mediante el tubo endotraqueal durante al menos 30 min, al final de la cual los animales se llevaron a una cámara gamma para la evaluación del depósito de surfactante marcado con Tc.

1.2 CPAP nasal, grupo con el catéter de acuerdo con la invención

- 50 El procedimiento se llevó a cabo de la siguiente manera: los lechones inhalaban 10 mg de lidocaína y se aplicó gel de lidocaína en la orofaringe justo antes de una cánula de atomización orofaríngea de Mayo. Los lechones entonces se dejaron reposar en sobre un costado de acuerdo con el protocolo de aleatorización, y se evaluó la colocación correcta de la cánula orofaríngea justo sobre la entrada de la laringe mediante un fibrobroncoscopio. Se mezcló completamente el Curosurf® con 300 MBq de nanocoloide marcado con Tc y los animales recibieron un total de 200 mg/kg de Curosurf® (80 mg/ml) a través de un catéter de atomización colocado dentro de la vía orofaríngea. El procedimiento de atomización del surfactante se dividió en 4 estadios (dosis): cada estadio consistía en el suministro de un cuarto de la dosis total de surfactante con el lechón respirando espontáneamente con una CPAP nasal (mediante una "máscara de hocico" especial, véase los detalles en los métodos), seguido por 5 minutos de ventilación PS con PEEP (mediante la máscara de hocico) para evitar atelectasias y promover el suministro del surfactante en las vías respiratorias inferiores. Cuando se había suministrado todo el surfactante. Se retiró la cánula orofaríngea y el lechón recibió ventilación PS durante 15 min. Se ajustó la FiO₂ para mantener la saturación por encima del 85 %. Para asegurar la vía aérea en el transporta a la cámara gamma y la gammagrafía, los animales se intubaron endotraquealmente y se ventilaron a mano con un resucitador de silicona Laerdal.

65 2. Métodos

Los lechones se premedicaron con ketamina i. m., midazolam, y atropina, se canuló una vena auricular y los animales se sedaron con una infusión iv continua de dexmedetomidina y ketamina. Se suplementó la sedación con pequeñas emboladas intermitentes de propofol iv cuando era necesario. Se colocó un catéter arterial en la arteria femoral con anestesia local. Se controló la presión sanguínea invasiva, pulsioximetría, oximetría cerebral (INVOS), y actividad eléctrica diafragmática (catéter NAVA) en todos los animales.

Los gases sanguíneos se tomaron después de la preparación, antes del inicio de la administración de surfactante, 15 minutos después del inicio de la administración de surfactante, y 2 min después del final de la administración de surfactante.

La asignación de grupo era aleatoria, y se dispuso de manera que los lechones de la misma camada se distribuyeran igualmente entre los grupos, cuando fuera posible. Los lechones se colocaron en el costado derecho o izquierdo durante la administración de surfactante de acuerdo con la aleatorización.

Se investigaron los siguientes grupos de lechones que recibieron Curosurf® 2,5 ml/kg (80 mg/ml):

- 1- CPAP nasal, atomización con el catéter de acuerdo con la invención: CPAP nasal + suministro de Curosurf® mediante el hecho a medida colocado en la orofaringe, justo por encima de la entrada laríngea y la epiglotis.
- 2- "protocolo de garantía": El Curosurf® instilado a través de un tubo endotraqueal, ventilación PS mediante el tubo endotraqueal en un animal que respiraba espontáneamente durante al menos 30 min.

2.1 Ventilación

En los grupos de CPAP nasal, se creó una "máscara de hocico" especial que incluía los orificios nasales de lechón con un "dedo de guante" y un conector de tubo endotraqueal. Esta "máscara de hocico" ayudaba reducir el goteo del sistema CPAP y parecía que ofrecía mayor confort a los animales que, de esta manera, necesitaban menos anestesia. Esta máscara se conectó a una pieza en Y de los tubos de ventilación, y se generó la CPAP mediante un ventilador SERVO-i (Maquet, Suecia). Dependiendo del patrón respiratorio de los lechones y del grado de obstrucción de la vía aérea, se ajustó el ventilador para mantener una presión de vía aérea positiva continua (CPAP) de 4-8 cm de H₂O, con una fracción de oxígeno inspirada (FiO₂) del 40 % ajustada durante el tratamiento para mantener la saturación de oxígeno por encima del 85 %. Hasta donde era posible, la boca se mantenía cerrada. Al final del procedimiento los lechones recibieron ventilación PS durante 15 min antes de la intubación y el transporte a la cámara gamma.

En el grupo de garantía, se utilizó un ventilador SERVO-i para la ventilación PS con una PEEP de 10 cm de H₂O durante 1 min después de la instilación seguido por PS con una PEEP de 4 cm de H₂O. La FiO₂ era del 40 %.

2.2 Medición de la distribución de surfactante

El volumen de Curosurf® que se va a suministrar por atomización a cada lechón era de 2,5 ml/kg (80 mg/ml), pero para cebar el catéter de suministro y la jeringa se necesitaba una media de 2,5 ml extra de surfactante/ceredito; por lo tanto, la dosis de nanocoloide marcador con Tc se aumentó a 300 MBq en este estudio (en comparación con los 200 MBq de los estudios previos con Chiesi). La actividad el nanocoloide marcado con Tc se midió en un contador de radiación. Para cada lechón, se mezclaron exhaustivamente 300 MBq de partículas nanocoloidales marcadas con tecnecio con Curosurf® inmediatamente antes de "cebar el catéter".

La distribución del surfactante instilado se estudió con gammagrafía. Las imágenes se tomaron antes y después de la inyección IV de albúmina sérica humana macro-agregada marcada con Tc (MAA), una sustancia que se atrapa en los capilares pulmonares permitiendo la delineación de los campos pulmonares. Además, la inyección de MAA se utilizó para la calibración de las imágenes. De esta manera, se podía determinar la cantidad de nanocoloide marcado con TC depositado en los pulmones, por ende, también la cantidad de surfactante depositado.

Antes del transporte a la cámara gamma los animales se intubaron para asegurar la vía aérea, y evitar el desarrollo de atelectasias e hipoventilación.

3. Resultados

El principal resultado del ensayo es el porcentaje de Curosurf® depositado en el pulmón, que puede deducirse de la radioactividad establecida por la gammagrafía de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

3.1 Resultados del depósito

Los resultados en esta sección se presentan como la mediana (variación), a no ser que se establezca otra cosa.

Por segmentación manual de las imágenes era posible separar las regiones en las que se había depositado el surfactante en cuatro compartimentos: retrofaringe, tráquea, pulmones y estómago. En la tabla 1 se exponen los

valores medios para cada compartimento y la desviación típica relativa (std).

TABLA 1

	porcentaje	
	media	Std
pulmones	48,5	13,5
tráquea	13,5	1,7
faringe	11,1	4,3
estómago	9,1	8,4

5 Mirando la tabla es posible apreciar que más del 48 % de surfactante se deposita en los pulmones, de otra manera menos del 10 % alcanza el estómago.

10 Se pueden llevar a cabo análisis adicionales introduciendo una segunda compartimentación como se explica con más detalle en el presente documento. El surfactante en la tráquea fluirá a los pulmones, mientras que el surfactante depositado en la retrofaringe se espera que se degluta y se deposite en el estómago; por lo tanto, es posible definir: 1) un compartimento respiratorio que se da de la suma de la tráquea y los pulmones y 2) el compartimento restante que se da por la suma del surfactante en el estómago y el que se encuentra en la faringe.

15 Mediante esta estrategia es posible calcular el porcentaje de surfactante que alcanza el compartimento respiratorio respecto al total que entra en el cuerpo del lechón.

La Tabla 2 expone los resultados

20 TABLA 2

lechón	Compartimento respiratorio/total [%]
n.º 1	62,6
n.º 2	66,9
n.º 3	67,8
n.º 4	72,4
n.º 5	62,4
n.º 6	84,4

25 La cantidad total de surfactante que alcanza el compartimento respiratorio tiene un valor medio del 69,4 % con una desviación típica del 8,2 %, los valores individuales varían desde el 62,4 % al 84,4 %, lo que significa que aproximadamente el 70 % del surfactante se deposita en el compartimento respiratorio.

30 En conclusión, los resultados del ensayo establecen que se deposita una cantidad significativa del surfactante en el compartimento pulmonar, más del 61 %. Este resultado puede dirigirse tanto a la estrategia de suministro, es decir, el surfactante atomizado en la faringe y a las altas prestaciones del suministro que permite la administración de surfactante justo durante la inspiración (95 %).

Ejemplo 3 – Estudio *in vivo* en corderos a pretérmino

35 El objetivo de este estudio era comparar el efecto de atomización de surfactante exógeno durante la respiración espontánea en CPAP con solo CPAP en un modelo de cordero a pretérmino de enfermedad respiratoria neonatal.

1. Animales

40 Se estudiaron ovejas Border-Leicester apareadas la misma fecha a los 130-134 d de gestación. Las ovejas se premedicaron con ketamina (250 mg) y xilacina (3 mg), se anestesiaron con óxido nitroso, isoflurano y propofol, se intubaron y cateterizaron con catéteres arteriales y venosos. Se mantuvo una anestesia ligera con óxido nitroso, una infusión de propofol y la concentración más baja posible de isoflurano (<2 %), y el animal se ventiló con SIMV +

soporte de presión, frecuencia fijada en 12-15 rpm, volumen tidal 10 ml/kg, y una FiO_2 inicial de 0,4-0,5. Se tomó una muestra de gases en sangre arterial y la velocidad del ventilador, volumen tidal y FiO_2 se ajustó en consecuencia. El animal se colocó en posición supina y se preparó para la realización de la cesárea.

5 **2. Preparación del surfactante pulmonar**

Se marcó el surfactante con óxido de samario (SmO_3), utilizando un mezclador ultrasónico a una concentración de 0,33 de SmO_3 por 3 ml (1x vial) de Curosurf®.

10 **3. Instrumental fetal**

Después de exteriorizar la cabeza y el cuello fetales mediante histerectomía, se colocaron catéteres 5 FG en los vasos del cuello utilizando una técnica de corte. La herida del cuello se suturó e infiltró con bupicaína. Se implantó una sonda de flujo arterial (Transonic) alrededor de la arteria carótida para la medición del flujo sanguíneo cerebral (CBF). La anestesia de la oveja se mantuvo a partir de este momento a la concentración de propofol más baja posible, con el isofluorano reducido lo más cerca posible del 0 %. La cabeza fetal se secó entonces, y se introdujo un pulverizador de lignocaína al 10 % (Xylocaine pump spray, Astra Zeneca, North Ryde, Australia) en ambos orificios nasales y se aplicó en las cuerdas vocales bajo visión laringoscópica directa. Entonces se intubó oralmente el feto con un tubo endotraqueal de tamaño 4,0 con manguito, insertado 5 cm debajo de las cuerdas vocales. Un catéter esofágico con balón (una sonda de Foley de 10 FG de tamaño, Covidien, Mansfield, USA) se insertó entonces a través de las narinas sobre un cable guía tipo J de 0,025 pulgadas (0,64 mm) y se colocó en el esófago. Se comprobó que la posición era medio cervical y ~ 6 cm por debajo del cartílago cricoides cuando se infló el balón con 3 ml de solución salina.

25 Se insertó entonces un tubo endotraqueal de 4,0 (ETT) en cada una de las narinas con un cable guía tipo estilete a una profundidad de 7 cm el adaptador CPAP hecho a medida se conectó de manera que el sistema se podía conectar a un circuito convencional F&P por una pieza en T.

30 Con el soporte placentario mantenido, se expuso el tórax fetal, se drenó el líquido pulmonar con una recuperación que se pretendía de al menos 10 ml/kg. Entonces se retiró el ETT y el hocico se envolvió ceñidamente con un vendaje elástico (Coban, 3M, St Paul, MN) para sellar la boca.

35 Para los corderos asignados aleatoriamente en el grupo de atomización (*vide ultra*) el sistema de suministro por atomización se colocó en la orofaringe de manera que la punta estaba 1,0 cm por encima de la epiglotis y más allá de la lengua. A través de este dispositivo el catéter de atomización se podía avanzar posteriormente de manera que se colocaba libre de la pared faríngea y las estructuras de las vías aéreas superiores (epiglotis) y el esófago durante el suministro por atomización. La colocación se llevó a cabo bajo guía visual directa utilizando un fibroscopio óptico y la longitud de inserción se marcó en el dispositivo que se retiró entonces.

40 Finalmente, se colocaron bandas de pletismografía de inductancia respiratoria (RIP) alrededor del pecho y el abdomen. Antes del suministro se succionó la orofaringe para retirar el fluido fetal acumulado. Se colocaron también electrodos EIT en algunos corderos utilizando los métodos que los inventores publicaron anteriormente (Tingay et al Ped Res Nov 2013).

45 **4. Grupos**

4.1 **CPAP sin surfactante:** Esto incluía el mantenimiento del cordero en una CPAP PEEP de 6-10 cm de H_2O (según sea necesario) durante un mínimo de 90 min después del establecimiento de la CPAP y un máximo de 2,5-2,75 h de tiempo total del estudio.

50 4.2 **Atomización:** Una vez establecida sobre la CPAP el catéter de atomización de acuerdo con la invención se reinsertó en la orofaringe utilizando las mediciones predeterminadas y se aseguró con una Coban después de una succión vigorosa para limpiar las secreciones. El catéter de atomización se insertó y el sistema se cebó y se comprobó. La FiO_2 se aumentó a 0,1 de novo y la PEEP aumentó a 10 cm de H_2O .

55 La atomización de 200 mg/kg de Curosurf comenzó si había gas en sangre arterial 15 min después de insertar el sistema. Después del periodo de atomización (45-75 min habitualmente) se retiraba el sistema de atomización y el cordero se dejan en CPAP solo. El estudio continuó hasta las 2,5-2,75 h de vida y un mínimo de 90 min de datos después de comenzar la atomización.

60 4.3 **Garantía:** Un pequeño grupo de corderos se colocaron para recibir el método de GARANTÍA (véase el Ejemplo 2). Los tres animales estudiados se intubaron transitoriamente después de al menos 15 minutos de estabilidad en CPAP y se les dieron 200 mg/kg de Curosurf® mediante el sistema de suministro cerrado durante PPV con el Neopuff a una PIP de 40 cm de H_2O y frecuencia de 30-40 rpm. Los animales se extubaron entonces inmediatamente a CPAP y se manejaron como el grupo con solo CPAP.

65 **5. Mediciones después del suministro**

Se aplicaron la saturación de oxígeno periférica (SpO_2), frecuencia cardíaca, presión sanguínea arterial y

temperatura rectal en el nacimiento y se representaron continuamente de ahí en adelante (HP48S, Hewlett Packard, Andover, MA). El volumen tidal (VT) y el patrón respiratorio se midió con RIP acoplada a DC (Respirace 200™, NIMS Inc., North Bay Village, FL), se tomaron muestras a 200 Hz utilizando un método descrito en Tingay DG et al Crit Care Med. 2013;41(1); 237-44.

5 El análisis del gas de sangre arterial se llevó a cabo periódicamente a intervalos de 15-30 min. Se midió el CBF a partir de una sonda de flujo (Transonic, AD Instruments, Sydney) colocada alrededor de la arteria carótida y la calidad de la señal se mantenía con gel ultrasónico según fuera necesario.

10 6. Análisis post-mortem

El pulmón y tráquea se retiraron intactos del tórax y se inflaron a 30 cm de H₂O durante 15 s seguido por 15 cm de H₂O durante 15-30 s mediante un ETT (sin goteo) y Neopuff. Mientras se inflaba el pulmón se envolvió en papel de aluminio y se congeló instantáneamente inflado en Nitrógeno líquido y se almacenó a -20 °C para el análisis de la concentración de SmO₃ en el pulmón.

15 7. Adquisición de datos y análisis

Los datos se registraron manualmente con cada gas en sangre arterial. Se digitalizaron la SpO₂, frecuencia cardíaca, presión arterial sanguínea, presión suministrada en las vías aéreas, suma de RIP, forma de ondas en cho y abdomen, volumen tidal y flujo (solo en periodos intubados), temperatura, y forma de onda del flujo sanguíneo cerebral (PowerLab™ system) y se registró a 1000 Hz en LabChart™ V7 (AD Instruments, Sydney, Australia) para análisis posteriores. Los registros EIT del patrón de ventilación tidal en el pecho se hicieron simultáneamente. Todos los datos se almacenaron en una computadora de Investigación Neonatal (MCRI). El gas sanguíneo y los datos registrados manualmente se introdujeron directamente en una hoja de cálculo Excel para la integración con los Datos LabChart.

En cada punto de 30 s del análisis de los datos respiratorios estables representativos de los patrones respiratorios de los animales y la condición en el momento en que se extrajeron y se calcularon los siguientes parámetros:

- 30 1. Oxigenación: SpO₂, FiO₂, relación aA (representando el valor menor una enfermedad pulmonar peor) y AaD02.
2. PaCO₂
3. PEEP aplicada (y PIP si fuera aplicable)
- 35 4. Frecuencia cardíaca, presión sanguínea arterial (media, sistólica y diastólica), forma de onda de flujo sanguíneo cerebral. La amplitud pulsátil CBF y la CBF mínima se extrajeron utilizando el software LabChart Peak Analysis.
5. RIP (suma, pecho y abdomen) forma de onda para el periodo completo de 30 s. A partir de esta se determinó la frecuencia respiratoria. La amplitud de los datos de la suma de RIP se utilizó para determinar el volumen tidal relativo (VT) para cada respiración espontánea, expresado en unidades incontables (véase, Tingay DG et al Crit Care Med. Ene 2013;41(1), 237-44) y referenciado al RIP VT a un t₀ para determinar el cambio relativo den el VT a lo largo del tiempo.
- 40 6. Mecánica pulmonar estática utilizando el análisis de curvas FOT y PV.
7. Los datos EIT durante el mismo periodo de 30 s se reconstruyó utilizando un programa de análisis EIT fabricado a medida que tiene en cuenta la forma única del pecho del cordero. Las imágenes posteriores se analizaron en un MatLab y AUSPEX para generar los escáneres EIT funcionales de la distribución de la ventilación tidal durante el periodo de 30 s en cada corte de pulmón dependiente de gravedad 32 (anterior a posterior) del hemitórax derecho e izquierdo, utilizando el método SD expuesto en Frerichs I et al Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(7);772-9.

50 A partir de estos datos, el patrón de ventilación fraccional (en comparación con el VT total) se determinó en las regiones pulmonares a un t₀, t₆₀ (inmediatamente después del surfactante en los grupos de atomización) y t₉₀ (30 minutos después de la administración de surfactante) y se compararon.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo por MCRI fue en PRISM (Software GraphPad, CA, USA).

55 Los datos se ensayaron en cuanto a la normalidad y se llevaron a cabo los análisis con ensayos paramétricos y no paramétricos según sea apropiado. Las comparaciones longitudinales entre los grupos se analizaron con ANOVA de dos vías con ensayos Sidak posteriores utilizando el tiempo y la estrategia de surfactante como variables.

60 Los datos cualitativos también se expusieron, incluyendo la puntuación de confort del cordero, las intervenciones necesarias, los patrones de respiración, las complicaciones y las observaciones del equipo.

8. Resultados

65 En la mayoría de los corderos el sistema de atomización de la invención era tolerado y presentaba un perfil respiratorio prometedor. En particular, como se puede apreciar en la Figura 8, parece que mejora la relación aA de

O₂ en comparación con CPAP sola.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para el suministro de un medicamento que comprende un surfactante pulmonar para pacientes neonatos a pretérmino que respiran espontáneamente, que comprende:
- 5
- i) un catéter (101) adaptado para alcanzar la región retrofaríngea del paciente, incluyendo el catéter al menos un primar canal (201) que está adaptado para transportar a la región faríngea del paciente un flujo de medicamento líquido y al menos un segundo canal (203) adaptado para transportar a la región faríngea del paciente un flujo de gas presurizado,

10

 - ii) un primer medio de bombeo (103) conectado a un primer extremo del al menos un primer canal (201), adaptado para crear una presión que empuje la columna del medicamento líquido hacia el segundo extremo del al menos un primer canal;

15

 - iii) un segundo medio de bombeo (105) conectado a un primer extremo del al menos un segundo canal (203), adaptado para crear el flujo de gas presurizado; de manera que cuando la columna de medicamento líquido y el gas presurizado se encuentran en la cavidad faríngea, la columna de líquido se rompe en una pluralidad de partículas produciendo el medicamento atomizado que se va a suministrar en los pulmones del paciente;

20

 - iv) un medio de detección de la presión, diferente del primer y del segundo canales, para la medición de un valor indicativo de la presión en la cavidad faríngea del paciente, siendo utilizando dicho valor para determinar si el paciente está en una fase de inspiración o de espiración, en donde el medio de detección de presión incluye: un tercer canal (205, 301) adaptado para transportar a la región faríngea del paciente un flujo de una solución acuosa, un tercer medio de bombeo conectado a un primer extremo del tercer canal (205, 301), adaptado para crear el flujo de la solución acuosa, y un sensor de presión conectado al tercer canal para la medición de un valor indicativo de la presión en el flujo de solución acuosa; y en donde el primer medio de bombeo es activado selectivamente solo durante la fase de inspiración.

25
2. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el al menos un segundo canal incluye una pluralidad de canales (203) dispuestos alrededor del primer canal (201).
3. El sistema de la reivindicación 2 en el que la sección transversal de la pluralidad de canales (203) disminuye hacia el segundo extremo de los canales.
- 30
4. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el catéter (101) está fabricado de material plástico flexible.
- 35
5. El sistema de acuerdo con las reivindicaciones 2, 3 o 4, en el que el catéter (101) incluye un armazón parcialmente rígido.
6. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que el tercer canal (205, 301) está incluido en el conjunto de catéter (101), separado del al menos un primer (201) y al menos un segundo (203) canales.
- 40
7. El sistema de acuerdo con la reivindicación 6 cuando depende de la reivindicación 2, en el que el tercer canal (301) es uno de los canales dispuestos alrededor del primer canal (201).
8. El sistema de las reivindicaciones 6 o 7 en el que la sección transversal externa del tercer canal (301) es igual o menor de 2,5 mm.
- 45
9. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el surfactante pulmonar se selecciona de entre el grupo que consiste en surfactantes pulmonares naturales modificados, surfactantes artificiales y surfactantes reconstituidos.
- 50
10. El sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el gas presurizado incluye aire.
11. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la solución acuosa incluye una solución acuosa salina fisiológica (0,9 % p/v de cloruro sódico), opcionalmente tamponada a un pH fisiológico.
- 55
12. Un kit que comprende: a) una composición farmacéutica que comprende un surfactante pulmonar suspendido en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable; b) el sistema de cualquiera de las reivindicaciones 1-11; c) un medio para la colocación del catéter en la región retrofaríngea; y d) medios de recipientes para contener la composición farmacéutica, el sistema y el medio de colocación.
- 60
13. El kit de la reivindicación 12 en el que el medio para la colocación del catéter incluye una máscara laríngea.

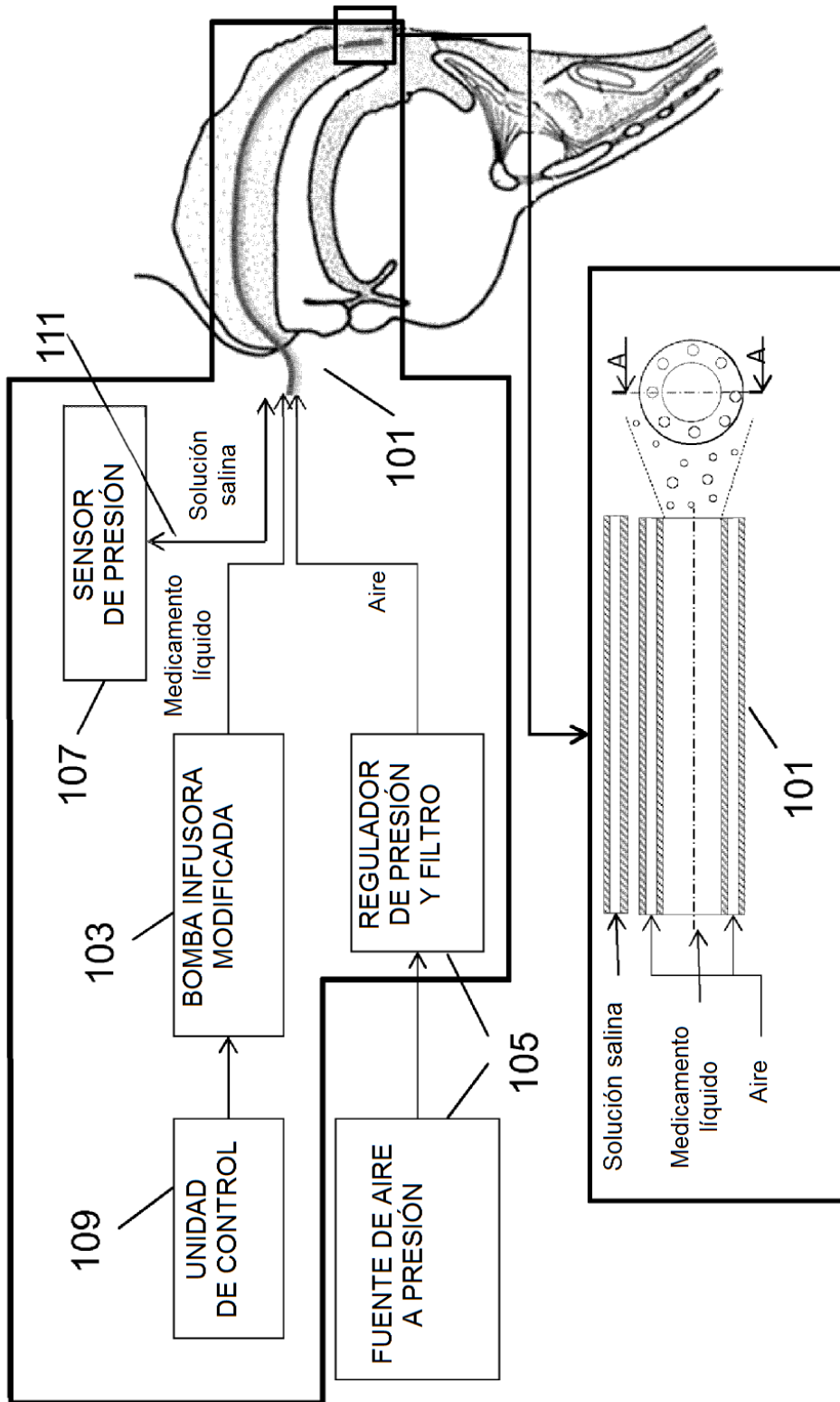


Fig. 1

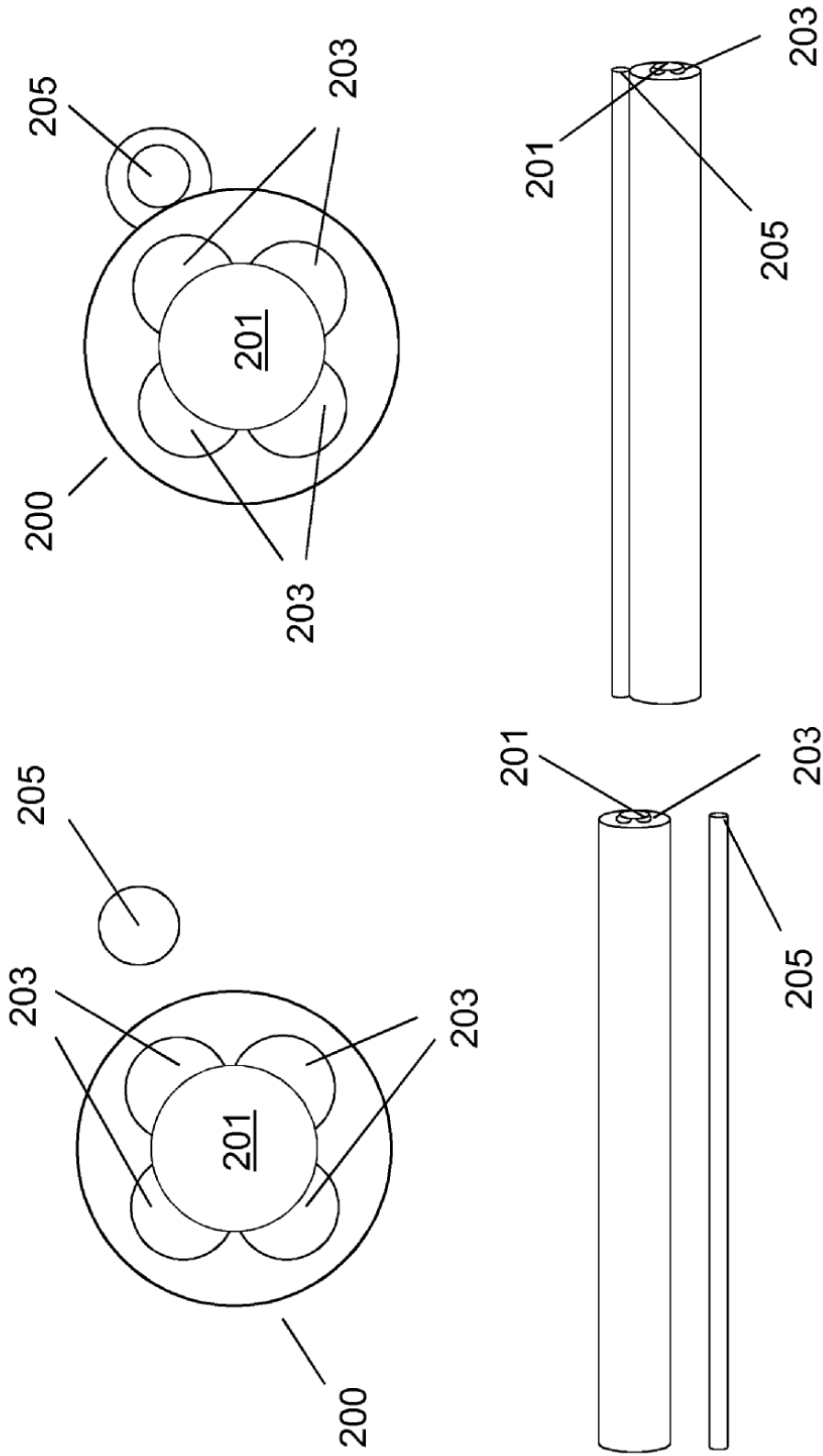


Fig. 2b

Fig. 2a

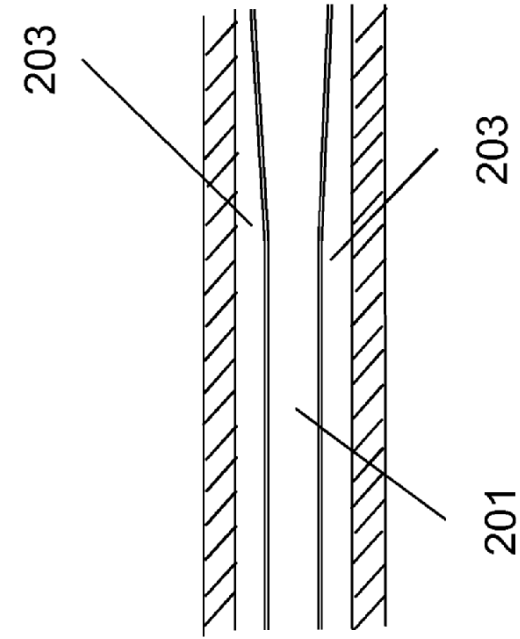


Fig. 3b

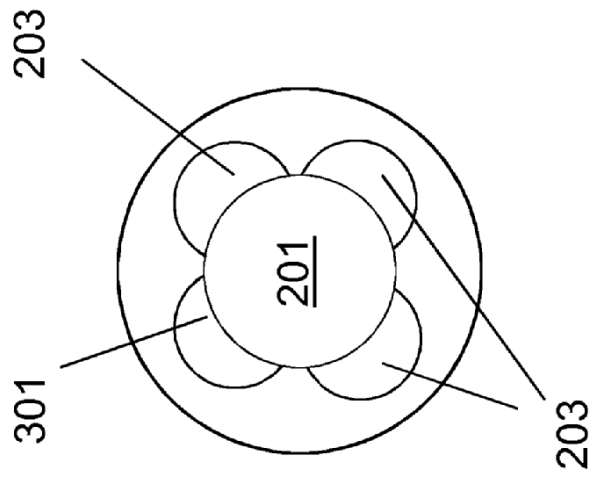


Fig. 3a

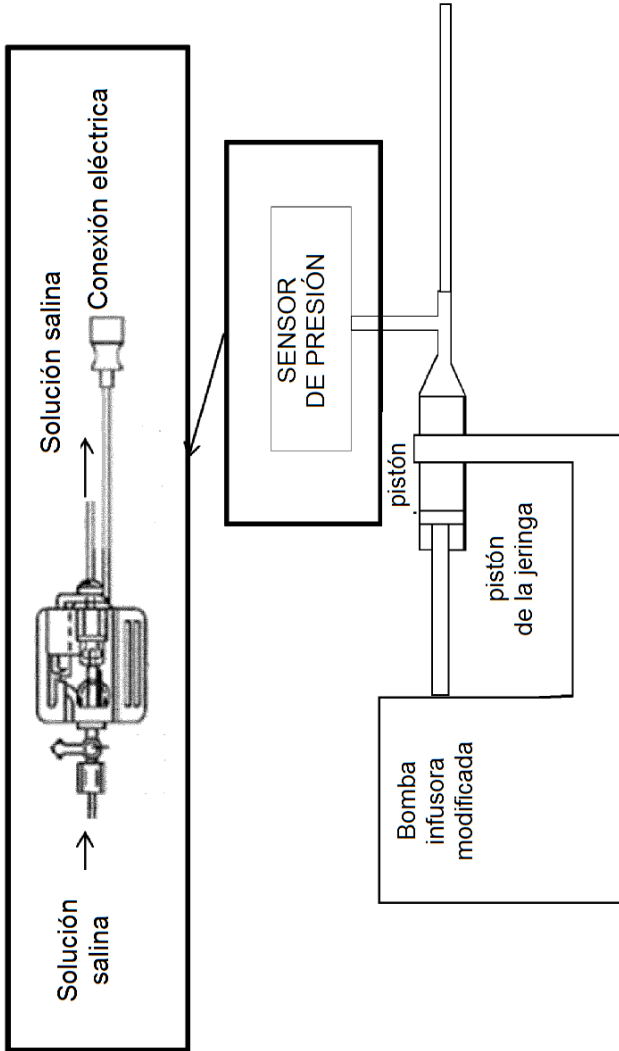


Fig. 4a

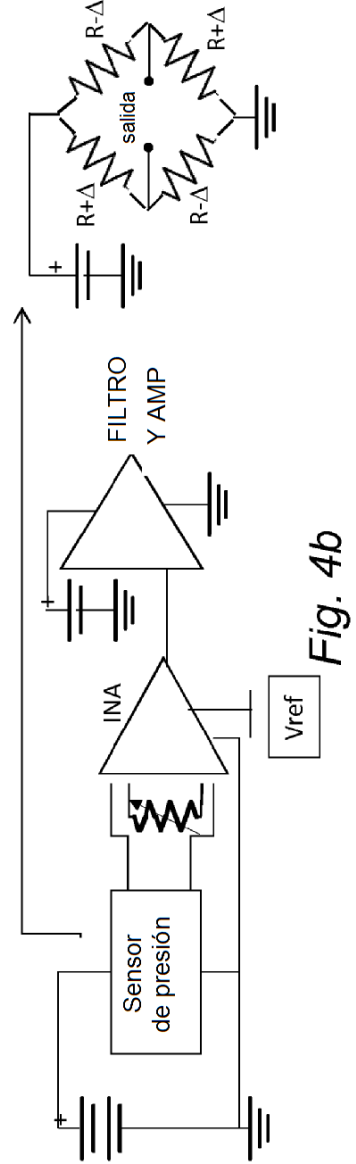
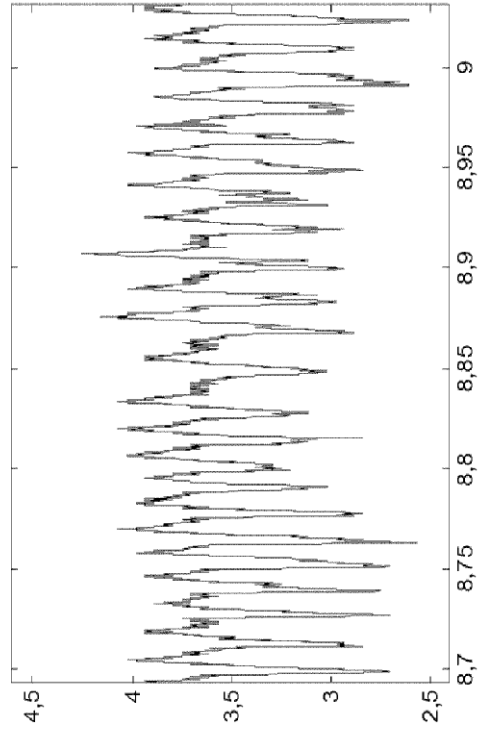
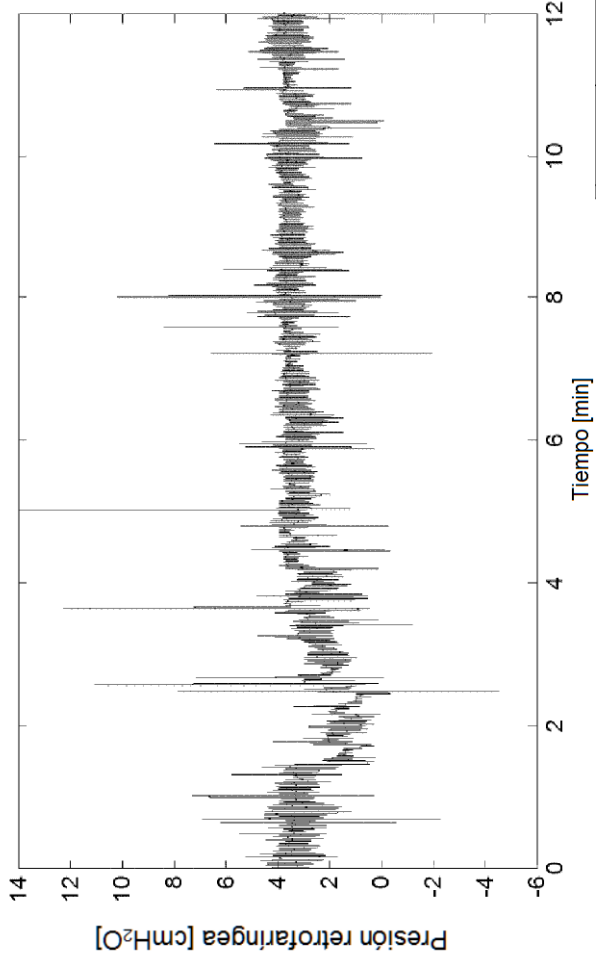


Fig. 4b



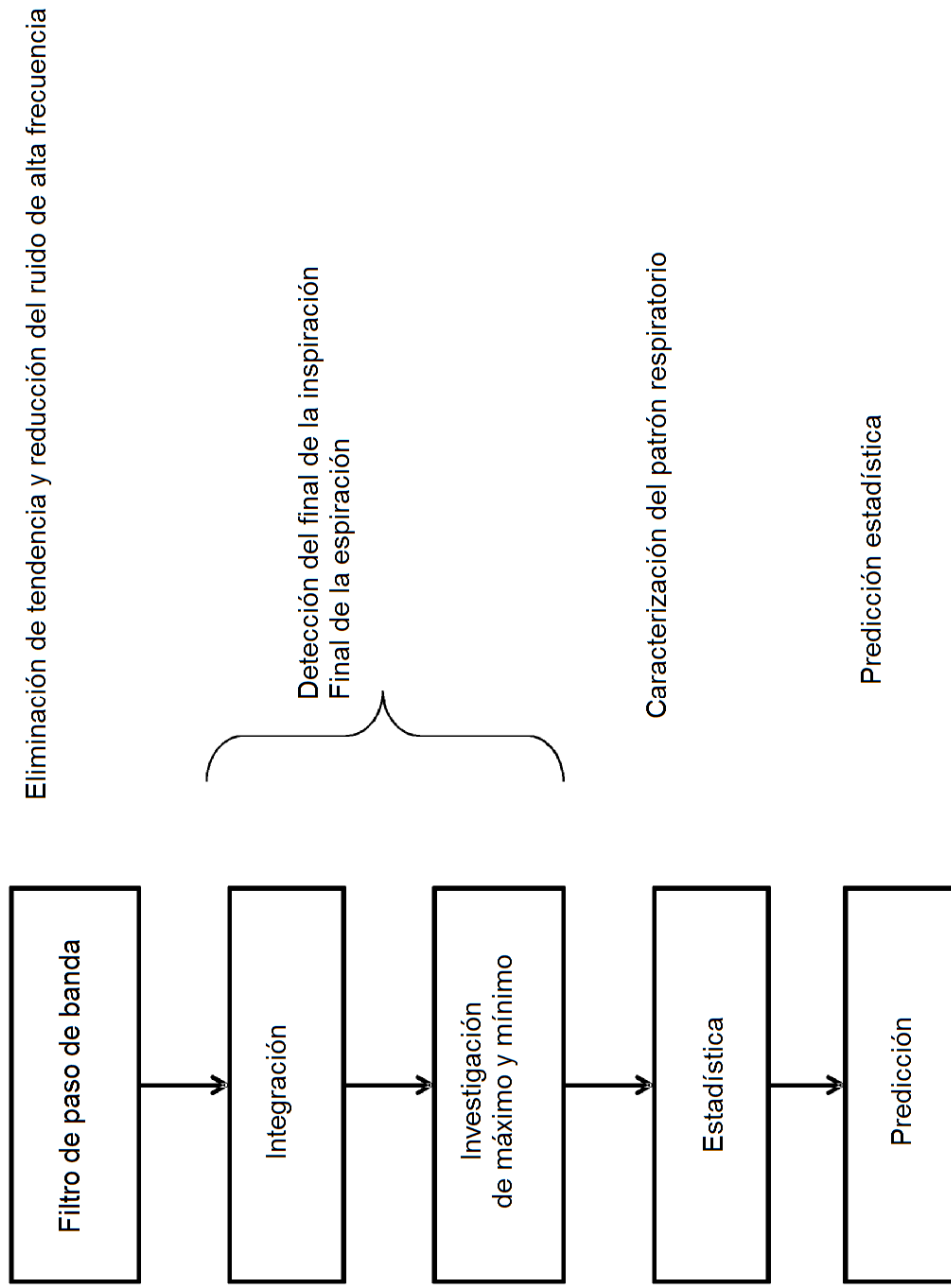


Fig. 6

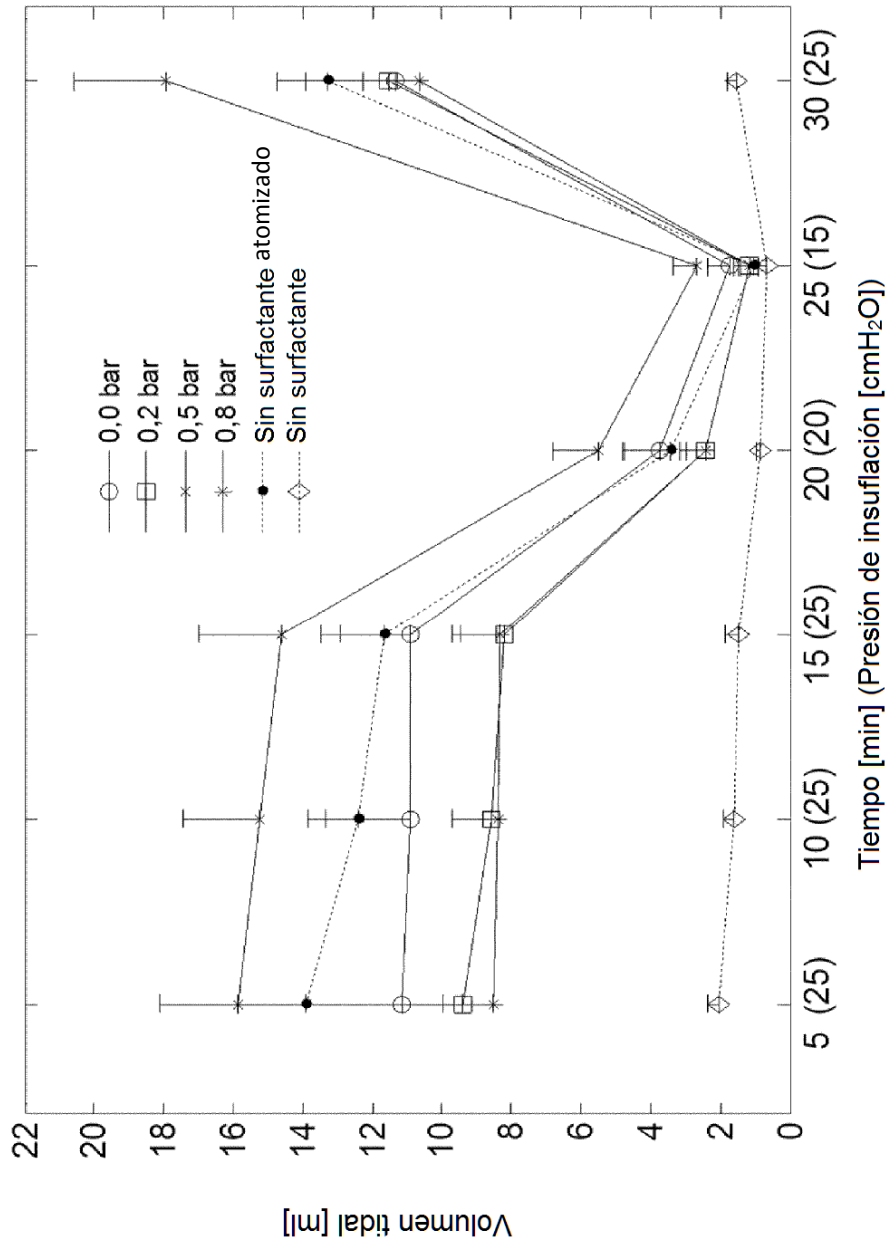


Fig. 7

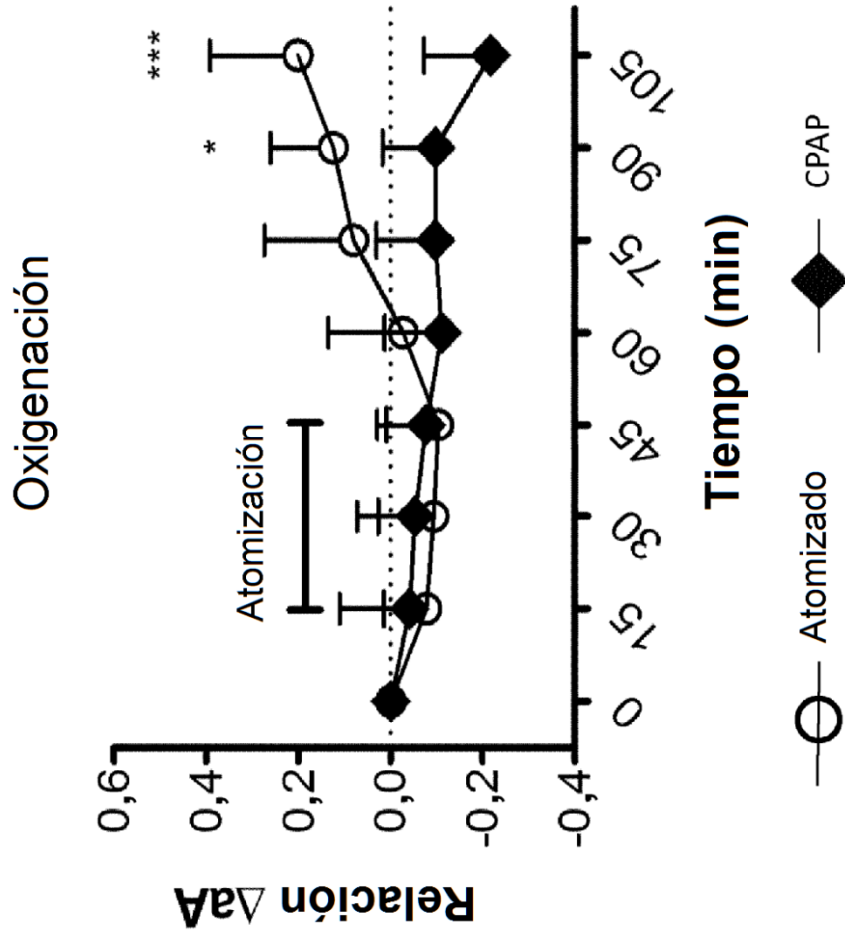


Fig. 8