

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 749**

51 Int. Cl.:

**A61M 16/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2016 PCT/EP2016/059422**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016 WO16174098**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2016 E 16720791 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3288619**

54 Título: **Dispositivo para facilitar la administración de un medicamento a los pulmones por medio de un catéter**

30 Prioridad:

**28.04.2015 WO PCT/EP2015/059251**  
**25.11.2015 EP 15196231**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.11.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DELLACA', RAFFAELE;**  
**MILESI, ILARIA y**  
**ZANNIN, EMANUELA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 794 749 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

Dispositivo para facilitar la administración de un medicamento a los pulmones por medio de un catéter

5 **Campo de la tecnología**

La presente invención se refiere al campo de la instilación de un medicamento y, particularmente, a un dispositivo para facilitar la administración de un medicamento líquido o en aerosol a los pulmones (p. ej., un tensioactivo pulmonar), por medio de un catéter fino.

10

**Antecedentes de la invención**

La administración de un medicamento en los pulmones a menudo se enfrenta al problema de encontrar un equilibrio correcto entre la eficacia del tratamiento y la invasividad del método. Esto es particularmente cierto para los infantes (en lo sucesivo el término neonato se utiliza como sinónimo de infantes). Entre otras enfermedades, los neonatos prematuros pueden verse afectados por SDRn (síndrome de dificultad respiratoria neonatal), una enfermedad respiratoria causada por la inmadurez pulmonar generalizada que provoca deficiencia de tensioactivo pulmonar. Durante muchos años, la SDRn ha sido tratada por medio de la administración de tensioactivos pulmonares exógenos como bolo a través de instilación endotraqueal a los neonatos prematuros intubados que requieren ventilación mecánica durante al menos un tiempo muy breve. Aunque este tratamiento es muy eficaz, como ha quedado demostrado por la mortalidad reducida y la mejora de la calidad de vida a largo plazo, puede presentar algunas desventajas. Por una parte, existen las desventajas intrínsecas de la ventilación mecánica (volu/barotrauma) y en lo concerniente al procedimiento de intubación que en cualquier caso es invasivo y puede provocar una enfermedad pulmonar crónica (también conocida como displasia broncopulmonar).

15

20

25

Por otra parte, la administración de un bolo puede tener un efecto sistémico, tal como rápida variación en el flujo sanguíneo cerebral, debido a la administración de una gran cantidad de líquido, en comparación con el volumen tidal, en los pulmones.

30

En vista de las complicaciones potenciales en neonatos intubados en el momento del nacimiento, se ha prestado atención científica a diferentes enfoques de administración de tensioactivos pulmonares exógenos de tensioactivos pulmonares exógenos que están destinados a evitar o limitar el uso de la ventilación mecánica invasiva.

35

Asimismo, las nuevas pautas para el tratamiento de los infantes prematuros sugieren evitar el uso de ventilación invasiva en la medida de lo posible y es preferido el uso de enfoques no invasivos, lo que significa que los infantes ya no son intubados si no es estrictamente necesario y por consiguiente podrían ser intubados justo para la administración del tensioactivo. Todas estas modalidades dependen de la premisa de que los infantes prematuros respiran principalmente por la nariz, de este modo, todas las interfaces desarrolladas para el soporte ventilatorio, proporcionan un flujo de gas por la nariz por medio de puntas nasales, cánulas nasales, máscaras nasales, etcétera.

40

En particular, como soporte respiratorio posible, el uso de modalidades de ventilación no invasiva, tales como presión positiva continua de las vías respiratorias nasal en forma temprana (PPCVRnt) o cánula nasal de flujo alto (CNFA), que suministra aire en los pulmones a través de dispositivos nasales diseñados específicamente tales como máscaras, puntas o tubos, ha sido introducido en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

45

La terapia PPCVR nasal tiene como objetivo brindar apoyo a los neonatos, especialmente a los recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacer, quienes pueden respirar espontáneamente pero de manera inadecuada. La terapia es no invasiva, de bajo costo, clínicamente eficaz y segura. Cuando se aplica apropiadamente y de inmediato, la PPCVR nasal podría minimizar tanto la necesidad de intubación como de ventilación mecánica y promover la extubación temprana, así como también disminuir la incidencia de la enfermedad pulmonar crónica. La CNFA es una modalidad reciente de ventilación que es reservada para la PPCVRn. La CNFA consiste en proporcionar un flujo alto de aire caliente y humidificado por medio de puntas nasales aunque esta aún es objeto de evaluación de la comunidad científica, es bien aceptada en UCIN gracias a la facilidad en el manejo y a resultados muy prometedores.

50

55

Siguiendo esta orientación, en los últimos quince años, se ha prestado gran atención para encontrar una forma alternativa menos invasiva para la administración de tensioactivos pulmonares, posiblemente en combinación con soportes de ventilación no invasiva.

60

Por ejemplo, se ha propuesto el uso de un tubo gástrico colocado en la tráquea soportada con PPCVRn en el documento WO 2008/148469. Dispositivos similares tales como catéteres vasculares o tubos nasogástricos se divulgan también en la técnica (Dargaville PA *et al.*, Arch Dis Fetal Neonatal Ed. 2013, 98(2), 122-126; Aguar M *et al.*, Acta Paediatrica, ISSN 0803-5253, publicado primero en línea el 15.03.2014).

65

Como enfoque alternativo, se propuso la atomización con tensioactivo en Wagner M *et al.*, Crit Care Med 2000, 28, (7), 2540-2544.

En este sentido, el documento WO2013/160129 divulga un método y sistema para administrar por atomización un medicamento en aerosol a un paciente, que incluye un catéter flexible de múltiples luces fino para ser insertado en la región retrofaríngea del paciente.

5 El documento mencionado anteriormente divulga un método y sistema que hace uso de una técnica de aire/chorro para suministrar partículas atomizadas a los pulmones, optimizando la dispensación del tensioactivo sin operaciones invasivas. La solución descrita proporciona varias ventajas que incluyen: un proceso de atomización más suave, gracias al catéter de atomización por chorro de aire, cuyo impacto mecánico sobre el tensioactivo es mínimo; una  
10 fabricación más fácil y un diseño más compacto del catéter de atomización y la posibilidad de controlar y sincronizar el patrón de respiración del paciente sin la introducción de una línea dedicada a la detección de la fase de respiración, conexiones en la apertura de las vías respiratorias o una segunda luz. Una de las ventajas clave de tal método y sistema es que puede ser utilizado durante la ventilación mecánica no invasiva, la PPCVR y la respiración espontánea.

15 Sin embargo, con el fin de explotar apropiadamente las ventajas de los métodos y sistemas mencionados anteriormente, se requiere un dispositivo para facilitar la inserción y posicionar correctamente el catéter.

20 Preferentemente, dicho dispositivo debe ser capaz de llegar a su posición apropiada sin necesidad de dispositivos de inspección visual, tales como fibroscopios y/u otras herramientas comunes de última generación, tales como las pinzas Magill.

25 Por otra parte, dicho dispositivo no debe impedir el flujo de aire de respiración y debe ser compatible con sistemas de soporte respiratorio, tales como presión positiva continua de las vías respiratorias nasal o cánula nasal de flujo alto.

De hecho, la eficacia del tratamiento depende de la posibilidad de posicionar correctamente el catéter.

30 En particular, en el caso de atomización, el dispositivo debe ser capaz de posicionar la punta del catéter de atomización en una posición relativa apropiada y con una orientación apropiada con respecto a las cuerdas vocales. Con más detalles, la punta del catéter de atomización debe ser colocada unos pocos milímetros por encima de las cuerdas vocales y debe apuntar hacia la entrada de la tráquea, para evitar que se desperdicie la inyección de fármaco atomizado en el esófago o en las paredes de la faringe. Además, el dispositivo debe mantener los tejidos blandos de la pared faríngea alejados de la punta del catéter de atomización, para permitir que se atomice el  
35 medicamento de manera eficaz y no se desencadenen los reflejos vagales.

40 Ningún sistema adecuado se encuentra disponible en el estado de la técnica. De hecho, dispositivos médicos actuales, tales como cánulas orofaríngeas, p. ej., cánula de Mayo y máscara laríngea abordan solamente el problema de mantener las vías respiratorias abiertas.

45 En particular, la cánula de Mayo no permite un posicionamiento apropiado del catéter y no ayuda a mantener el catéter en la posición correcta con relación a las paredes faríngeas; es más, la morfología de la cánula crea un obstáculo para el paso de aire, cuando se utiliza durante modalidades de ventilación a través de la nariz (p. ej., PPCVR nasal) o cuando se aplica a pacientes que respiran espontáneamente.

El documento GB 2444779 divulga una ventilación pulmonar con máscara laríngea en un paciente, que comprende un conducto adaptado para dirigir una sustancia líquida a través de la abertura de la glotis, en la tráquea.

50 El documento WO 2012/032290 A1 divulga una máscara laríngea adaptada para una administración de un fármaco líquido utilizando un catéter; con un dispositivo de este tipo es posible posicionar correctamente el catéter gracias a su forma. Sin embargo, ya que se sella alrededor de la circunferencia de la entrada laríngea, dicho dispositivo tiene la desventaja de evitar completamente el paso de aire a través de la nariz, siendo de este modo incompatible con modalidades de ventilación no invasiva utilizadas comúnmente en infantes (p. ej., PPCVR nasal o CNFA) o con el uso del catéter en pacientes que respiran de forma espontánea. El documento US2014/000622 divulga un  
55 dispositivo para evitar la aspiración traqueal de acuerdo con el estado de la técnica disponible.

60 El documento DE 10 2008 015050 divulga una cánula de traqueostomía que tiene un tubo, que comprende al menos dos plásticos elásticos diferentes, uno de los cuales es más blando y tiene un módulo de elasticidad inferior y el otro es relativamente más duro y tiene un módulo de elasticidad relativamente mayor, y un método para la producción de tal cánula.

65 El documento US 2013/284181 divulga un sistema de tubo endotraqueal que incluye un tubo endotraqueal que tiene un primer conducto y un segundo conducto, estando el primer conducto fluidamente separable del segundo conducto y un conector en comunicación tanto con el primer conducto como con el segundo conducto.

El documento US 2014/014103 divulga un sistema para administrar un antibiótico en aerosol a la tráquea de un

paciente intubado, un tubo adaptador de nebulizador adaptado para ser fijado a un circuito de ventilador y a un tubo endotraqueal o de traqueostomía.

5 El documento US 2010/189808 divulga una composición para disolver o reducir la viscosidad del esputo en una superficie de un dispositivo que incluye una cantidad eficaz de glicerol y una cantidad eficaz de sulfato de dextrano en una solución salina.

### Objetivos de la invención

10 Un objetivo de la presente invención consiste en superar al menos algunos de los problemas asociados con la técnica anterior.

### Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona un dispositivo y un kit como se expone en las reivindicaciones anexas. De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, se proporciona un dispositivo para facilitar el posicionamiento de un catéter para la administración de medicamento líquido a un paciente que respira espontáneamente, que incluye: un cuerpo principal alargado conformado para seguir la forma interna de las vías respiratorias superiores del paciente, estando el cuerpo principal alargado provisto de un medio de guía adaptado para alojar un catéter; un elemento terminal sustancialmente con forma de anillo adaptado para acoplarse a la pared interna de la retrofaringe del paciente, estando el elemento terminal sustancialmente con forma de anillo conectado al cuerpo principal alargado por medio de al menos un radio, creando el elemento sustancialmente con forma de anillo y el al menos un radio una cámara en la que el medicamento puede ser administrado a través del catéter, sin impedir el espacio recurrido respecto al flujo de aire a través de las vías respiratorias naturales. Preferentemente, el elemento sustancialmente con forma de anillo incluye un elemento toroidal separado de y conectado al cuerpo principal alargado por una pluralidad de radios que aseguran el flujo de aire a través de las vías naturales.

20 En una realización preferente de la presente divulgación, el dispositivo comprende además un medio de posicionamiento para la fijación del dispositivo al paciente. Tal medio de posicionamiento puede incluir un elemento sustancialmente con forma de placa, que puede ser útil para mantener el dispositivo en su lugar.

25 El material del cuerpo alargado puede seleccionarse, p. ej., entre los siguientes materiales: polietileno (PET), cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano (PU). El elemento con forma de anillo puede tener el mismo material u, opcionalmente estar fabricado con silicona de calidad.

30 El elemento sustancialmente con forma de anillo puede tener una forma elíptica o cualquier forma sustancialmente circular capaz de crear una cámara para la administración del fármaco.

35 En una realización preferente, el elemento con forma de anillo incluye un elemento inflable que proporciona un mayor contacto con la superficie, lo que representa una mejor distribución de las fuerzas con una mejor tolerabilidad.

Alternativamente, el elemento sustancialmente con forma de anillo puede estar constituido por dos porciones separadas que crean un anillo no continuo adaptado para reducir la interacción con la retrofaringe del paciente.

40 En una realización preferente, el medio de guía incluye un orificio pasante que tiene un diámetro preferible entre 0,5 mm y 3 mm, con el fin de permitir el alojamiento del catéter de atomización.

45 En la presente divulgación, el término "paciente" puede ser aplicado a cualquier mamífero, tal como un paciente humano y un primate no humano, así como también a animales experimentales tales como lechones y corderos, preferentemente a un paciente humano que respira espontáneamente, más preferentemente a un neonato prematuro que respira espontáneamente.

50 Preferentemente, el medicamento comprende un tensioactivo pulmonar exógeno, p. ej., seleccionado entre el grupo que consiste en tensioactivos pulmonares naturales modificados (p. ej., poractant alfa), tensioactivos artificiales, y tensioactivos reconstituidos.

55 De acuerdo con un segundo aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un dispositivo mencionado anteriormente en combinación con un catéter para la administración de un medicamento a pacientes que respiran espontáneamente.

60 En un tercer aspecto de la divulgación, se proporciona un método para evitar y/o tratar un síndrome de dificultad respiratoria en un paciente que respira espontáneamente, comprendiendo dicho método la etapa que consiste en aplicar el dispositivo mencionado anteriormente en combinación con un catéter para la administración de un medicamento.

65 En una realización particular, dicho catéter está montado en un sistema para administrar por atomización un medicamento en la región faríngea del paciente. Más preferentemente, el método de la divulgación comprende

aplicar al paciente modalidades de ventilación no invasiva, tales como presión positiva continua de las vías respiratorias nasal (PPCVRn) o CNFA.

5 En un cuarto aspecto de la divulgación, se proporciona un kit que comprende: a) un catéter; b) el dispositivo descrito anteriormente para posicionar y/o facilitar la introducción del catéter en la boca y en la faringe de un paciente; c) un medicamento y d) un medio de recipiente para contener el medicamento, el dispositivo y el catéter.

10 El método y sistema de acuerdo con las realizaciones preferentes de la presente divulgación permiten y facilitan el posicionamiento correcto de un catéter para la administración de un medicamento líquido (p. ej., tensioactivo). El método y sistema de la presente divulgación proporcionan varias ventajas que incluyen, pero no se limitan a, operación no invasiva en pacientes que respiran espontáneamente.

15 El sistema de la divulgación podría utilizarse para facilitar la administración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato (SDRn) y del adulto (SDRA), así como para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad relacionada con una deficiencia o disfunción de tensioactivo, tal como el síndrome de aspiración de meconio, infección pulmonar (p. ej., neumonía), lesión pulmonar directa y displasia broncopulmonar.

20 Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente divulgación se dirige al uso de un tensioactivo pulmonar administrado mediante el dispositivo descrito anteriormente para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad mencionada anteriormente y a un método terapéutico del mismo.

#### Breve descripción de los dibujos

25 A continuación, se hace referencia, a modo de ejemplo, a los dibujos anexos, en los que:

La Figura 1 muestra una vista lateral y frontal de un dispositivo que implementa una realización particular de la presente invención;

30 La Figura 2 muestra una vista lateral y frontal de ejemplos adicionales de dispositivos que implementan una realización particular de la presente invención;

La Figura 3 muestra una realización particular de la presente invención caracterizada por un anillo inflable y un vástago flexible;

35 La Figura 4 muestra una vista lateral de un dispositivo de acuerdo con una realización de la presente invención y una vista frontal de dos posibles realizaciones del elemento sustancialmente con forma de anillo;

La Figura 5 muestra diferentes ejemplos del elemento sustancialmente con forma de anillo de acuerdo con la posible realización de la presente invención;

La Figura 6 muestra una realización alternativa de la presente invención;

La Figura 7 muestra posibles ejemplos de la punta opcional;

40 La Figura 8 muestra un ejemplo del elemento de posicionamiento opcional de acuerdo con una realización de la presente invención.

#### Definiciones

45 Con el término "tensioactivo pulmonar" se entiende un tensioactivo pulmonar exógeno administrado a los pulmones que podría pertenecer a una de las siguientes clases:

50 i) tensioactivos pulmonares "naturales modificados" que son extractos de lípidos de pulmón picado en trozos pequeños de mamífero o lavado de pulmón. Estas preparaciones tienen cantidades variables de proteínas SP-B y SP-C y, dependiendo del método de extracción, pueden contener lípidos tensioactivos no pulmonares, proteínas u otros componentes. Algunos de los tensioactivos pulmonares naturales modificados presentes en el mercado, como Survanta™, están enriquecidos con componentes sintéticos tales como tripalmitina, dipalmitoilfosfatidilcolina y ácido palmítico.

55 ii) tensioactivos pulmonares "artificiales" que son simplemente mezclas de compuestos sintéticos, principalmente fosfolípidos y otros lípidos que están formulados para imitar la composición lipídica y el comportamiento del tensioactivo pulmonar natural. Están desprovistos de proteínas tensioactivas pulmonares;

60 iii) tensioactivos pulmonares "reconstituidos" que son tensioactivos pulmonares artificiales a los que se han añadido proteínas/péptidos tensioactivos pulmonares aislados de animales o proteínas/péptidos fabricados mediante tecnología recombinante, tales como los descritos en el documento WO 95/32992 o análogos de proteínas tensioactivas pulmonares sintéticas, tales como los descritos en los documentos WO 89/06657, WO 92/22315, y WO 00/47623.

El término procedimiento de "ventilación no invasiva" (VNI) define una modalidad de ventilación que soporta la respiración sin necesidad de intubación.

65 El término "profilaxis" se refiere al uso para reducir la ocurrencia de la enfermedad, mientras que el término "tratamiento" se refiere al uso para terapia paliativa, de curación, alivio de síntomas, reducción de síntomas,

inducción de regresión de la enfermedad.

El término "neonato prematuro" se refiere a un bebé cuyo nacimiento se produce antes de las 37 semanas de edad gestacional.

5

### Descripción detallada de realizaciones preferentes

De acuerdo con una realización de la presente invención, un dispositivo relativamente rígido como uno representado en la Figura 1 proporciona un soporte para posicionar y mantener en el lugar correcto un catéter que puede ser utilizado para administrar un fármaco al pulmón.

10

En una realización preferente de la presente invención, se proporciona un dispositivo con un medio de guía (p. ej., un orificio pasante) que puede alojar un catéter para la administración de un medicamento líquido o en aerosol.

15

Como se muestra en la Figura 1, el dispositivo 100 de acuerdo con la presente invención comprende los siguientes componentes: un cuerpo alargado (p. ej., vástago) 101 para guiar y mantener el catéter en la posición y orientación deseadas; un elemento 103 con forma de anillo fijado al vástago por al menos un radio 105 para minimizar la interacción con la pared de la laringe y para crear espacio para la administración del fármaco; un medio de guía 109 (p. ej., un orificio pasante).

20

La forma, las dimensiones y la curvatura del dispositivo pueden modelarse según la forma interna de la garganta del paciente y se adaptan para alcanzar su extremo distal en la región retrofaringea. La porción final del dispositivo (el extremo distal) muestra mayores dimensiones y está provista de un elemento sustancialmente con forma de anillo que se acopla a las paredes de la cavidad faríngea y que tiene la función de mantener abierta la retrofaringe (que es una especie de lugar virtual) y de mantener el catéter en la posición y orientación correctas, evitando que la punta del catéter toque las paredes de la retrofaringe. La Figura 2 muestra algunas posibles realizaciones alternativas con diferentes formas posibles del vástago y del elemento con forma de anillo. En una realización preferente de la presente invención, el elemento sustancialmente con forma de anillo está conectado al cuerpo principal del dispositivo por medio de dos radios, de modo que se crea una especie de cámara en la proximidad inmediata de la salida del orificio pasante en la que la punta del catéter administra el medicamento en aerosol. Si bien en la realización descrita actualmente el extremo distal tiene sustancialmente una forma de anillo, no deben excluirse otras soluciones, siempre y cuando garanticen la creación de una especie de cámara en la que el medicamento se administre a través del catéter. El medicamento se atomiza en esta área para que pueda ser transportado por el flujo inspiratorio antes de alcanzar las paredes de las vías respiratorias. Debido a la estructura "abierta", la parte final del dispositivo no evita el paso del aire y la administración del medicamento por medio del catéter puede combinarse con una ventilación no invasiva (p. ej., PPCVR nasal). Por consiguiente, para este objetivo, el espesor de la pared del elemento con forma de anillo debe ser una relación entre proporcionar suficiente estabilidad mecánica al anillo y reducir al mínimo la resistencia al flujo respiratorio procedente de la nariz.

25

30

35

40

El diámetro de la sección transversal del elemento con forma de anillo (sección del torus) o la dimensión característica si la sección transversal no es un círculo, debe variar entre 0,5 mm y 5 mm de acuerdo con las propiedades mecánicas del material. Asimismo, para ajustarse mejor a la anatomía del paciente y distribuir uniformemente la presión de contacto en las paredes de la región de la faringe, el anillo puede ser proporcionado por un elemento inflable, p. ej., un tubo (véase la Figura 3). En cuanto a la pared del elemento con forma de anillo, debe encontrarse un equilibrio entre la reducción al mínimo de la resistencia de las vías respiratorias para la respiración espontánea y el acoplamiento de las paredes faríngeas a fin de reducir la presión local transmitida a la pared.

45

La Figura 3 muestra una posible implementación para el elemento con forma de anillo. En esta realización, la interacción con las paredes de la faringe se ha reducido mediante el uso de un anillo inflable. Con más detalle, el elemento con forma de anillo está fabricado de dos elementos separados, un anillo rígido muy fino utilizado para proporcionar estabilidad y para dar soporte a la conexión con los radios y un segundo anillo inflable exterior. El anillo inflable aborda dos objetivos: 1) la reducción de las fuerzas transmitidas a la pared, mediante la adaptación a la anatomía y la distribución de las fuerzas en una superficie mayor y 2) una mejor estabilización del extremo distal del dispositivo, proporcionando un acoplamiento más firme con la faringe del paciente.

50

En este caso, la presencia del anillo inflable también puede utilizarse para medir la presión en la región faríngea a fin de sincronizar la administración del fármaco, ya que dicho anillo inflable puede utilizarse como punto de toma al conectar un transductor de presión al catéter utilizado para inflar el anillo.

55

En las Figuras 4 y 5, se muestran algunas posibles alternativas del elemento 103 sustancialmente con forma de anillo, incluyendo las soluciones (véase, p. ej., la Fig.4.c y la Fig.5.d) en las que la forma sustancialmente de anillo no es un anillo cerrado apropiadamente, aunque es discontinuo. Incluso esta solución, que reduce la resistencia al flujo de aire respiratorio, debería ser capaz de minimizar la interacción con las paredes de la faringe con el fin de tener una mejor distribución de la presión en las paredes.

60

El objetivo del elemento con forma de anillo es estabilizar la última parte de la interfase acoplando las paredes

65

faringéas para mantener la posición relativa de la parte distal de la interfase integral con la entrada de la tráquea, si no la posición de la cabeza. La razón para hacerlo puede verificarse empíricamente poniendo dos dedos al lado del cartílago cricoides y moviendo la cabeza a la izquierda y a la derecha, aunque la cabeza se está moviendo, los dedos no están en la garganta.

5 En una realización preferente, se proporciona en el extremo opuesto del dispositivo, un elemento de posicionamiento 107 (véase la Figura 1), que tiene la forma de una placa para ayudar a fijar el dispositivo en la boca del paciente y mantener el dispositivo firmemente en su lugar.

10 Como se muestra en la Figura 6, el dispositivo 100 puede incluir opcionalmente una punta 601 que se extiende desde el vástago 101 para facilitar la inserción del dispositivo 100 en la boca del paciente.

15 Cuando la punta 601 está presente, el vástago 101 ofrece el soporte para manejarla e insertarla. El vástago 101 se extiende desde la boca del paciente hasta la retrofaringe, con una forma que se ajusta a la anatomía de las vías respiratorias superiores del paciente. El vástago 101 está destinado para: 1) guiar y sostener un catéter de atomización que transporta el medicamento desde la boca hasta la retrofaringe en la posición apropiada y con una orientación específica; 2) soportar los otros elementos del dispositivo (el elemento 103 con forma de anillo y la punta opcional 601) y 3) permitir la manipulación e inserción del sistema y contribuir a mantener la posición apropiada del dispositivo 100 gracias a su forma que imita la anatomía de las vías respiratorias superiores del paciente. Ya que el dispositivo no debe impedir la respiración nasal espontánea, la forma del vástago podría estar más desarrollada en el plano sagital que en el lateral (en el extremo distal) o al menos con el mismo espesor en ambas direcciones.

20 Por consiguiente, el experto en la materia modificará la forma del vástago para imitar la anatomía de las vías aéreas superiores del paciente.

25 Asimismo, con el fin de permitir una mayor libertad de movimiento relativo entre el elemento con forma de anillo colocado en la faringe y en la boca (debido, por ejemplo, a la rotación de la cabeza del paciente), el vástago podría incorporar una sección de material más flexible. Con el fin de que el dispositivo 100 proporcione una guía apropiada a un catéter, es necesario un alojamiento en el que se pueda insertar o posicionar el catéter. Tal alojamiento puede ser una luz (es decir, orificio pasante 109 que se ha mencionado anteriormente) que puede desarrollarse a lo largo del vástago o, en una realización alternativa, puede desarrollarse a lo largo de una línea diferente 1) para reducir la curvatura del catéter y facilitar la inserción del catéter y 2) proporcionar la dirección apropiada de la punta del catéter.

30 El experto en la materia seleccionará el diámetro interior del orificio pasante 109 en función del diámetro del catéter utilizado.

35 En una realización preferente de la presente invención, la flexión del dispositivo debe seguir la forma de la garganta del paciente, en particular la orientación del catéter debe dirigir el medicamento a los pulmones del paciente; de hecho, si el catéter no está bien posicionado, el medicamento (p. ej., un tensioactivo) podría no entrar correctamente en el sistema respiratorio. En cualquier caso, gracias al efecto estabilizador del extremo distal del dispositivo proporcionado por el elemento con forma de anillo, no es necesaria una imitación precisa.

40 En una realización preferente, la forma del dispositivo, en particular la forma del elemento sustancialmente con forma de anillo, ayuda en el posicionamiento del propio dispositivo dentro de la laringe del paciente; debe evitarse que el dispositivo pueda ser empujado demasiado lejos en la laringe, de lo contrario, estimularía muchos reflejos que inducen a espasmos laríngeos, cierre de la glotis, alteración del patrón respiratorio normal (p. ej., reducción de la frecuencia respiratoria).

45 Por otra parte, si el dispositivo no está lo suficientemente profundo, el medicamento (p. ej., un tensioactivo) se deposita en las paredes de la faringe y es ingerido por el paciente.

También hay que tener en cuenta que el área en la que el dispositivo entra en contacto con el paciente es muy sensible.

50 En una realización preferente de la presente invención, el dispositivo debe tener unas dimensiones determinadas por la anatomía, en particular considerando el ejemplo de un neonato prematuro humano como paciente: 1) parte del vástago se extiende desde la boca hasta la retrofaringe, de modo que la longitud de esta parte puede ser de 40 a 60 mm, dependiendo del peso del paciente, 2) la parte del vástago fuera de la boca tiene de 30 a 70 mm de largo, se utiliza para mantener en su lugar el catéter y para facilitar su manejo, 3) el radio de curvatura es de 10 a 30 mm de acuerdo con el peso del neonato prematuro y 4) el anillo tiene un radio máximo de 7,5 mm con una sección transversal del torus que varía de 0,5 a 5 mm.

55 Cuando el dispositivo de la presente invención se utiliza en combinación con un catéter montado en un dispositivo de atomización, el vástago también proporcionará una correcta colocación para dicho catéter de atomización, cuya punta distal debe de estar unos pocos milímetros por encima de las cuerdas vocales, y una dirección apropiada de la punta de atomización, ya que debe apuntar hacia la tráquea y no hacia el esófago o las paredes laríngeas/faringéas.

La sección transversal del vástago puede ser una elipse o cualquier forma redondeada y alisada (véanse las Figuras 4 y 5), con las dimensiones externas lo más pequeñas posible con el fin de evitar dañar los tejidos blandos de las vías respiratorias y con el fin de disminuir la resistencia opuesta al flujo de aire.

5 Como se muestra en la Figura 3, se acuerdo con otra posible realización, el vástago también puede estar formado por tres partes: la distal de plástico rígido para orientar el catéter de atomización hacia la entrada de la tráquea, la parte central puede estar hecha de un material más blando que puede adaptarse a la anatomía mejorando la tolerabilidad y la comodidad del paciente, y el extremo proximal hecho de material rígido para ayudar al operador en el despliegue del catéter.

El vástago puede fabricarse con material, tal como por ejemplo: polietileno (PE), cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano (PU) o silicona de calidad médica.

15 Si la interfase se utiliza junto con un sistema, tal como el catéter de atomización que suministra una cierta cantidad de flujo de aire al paciente, es posible dividir en el vástago luces adicionales que pueden proporcionar una trayectoria a través de la atmósfera al gas excedente, proporcionando un sistema intrínsecamente seguro para evitar el desarrollo de exceso de presión en la faringe.

20 El elemento 103 con forma de anillo está fijado al vástago por pequeños radios 105 y rodea la punta del catéter. Se posiciona con el fin de mantener las paredes plegables de la retrofaringe lo suficientemente lejos de la punta del catéter.

25 El elemento sustancialmente con forma de anillo puede estar hecho del mismo material del vástago o con un material más blando, por ejemplo, silicona de calidad médica y diseñado con una sección redondeada para facilitar la inserción del dispositivo 100 y para reducir al mínimo la interacción con la pared de la laringe a fin de evitar posibles reflejos que puedan inducir espasmos laríngeos, cierre de la glotis o una alteración del patrón respiratorio normal (p. ej., reducción de la frecuencia respiratoria). En una realización preferida, el elemento con forma de anillo está conectado al vástago mediante dos radios en la parte superior e inferior. Sin embargo, son posibles otras disposiciones alternativas, p. ej., puede haber un solo radio, o más de dos radios y podrían estar en diferentes posiciones, p. ej., pueden estar en los lados. Una de las ventajas del dispositivo de acuerdo con la presente invención es que el paso del aire no es impedido por la forma del dispositivo, por lo tanto, cualquier número y forma del radio que permita el paso del aire puede ser una alternativa aceptable. El elemento sustancialmente con forma de anillo puede adoptar diferentes formas como se muestra en la Fig. 5, que están diseñadas para adaptarse mejor a las pequeñas diferencias en la anatomía. Puede ser un anillo apropiado o un elemento sustancialmente con forma de anillo parcial.

40 En particular, la Figura 5.d muestra un ejemplo de anillo abierto que puede utilizarse para reducir el contacto con la faringe. La orientación del plano del anillo (o del anillo virtual en el caso de configuraciones con anillos no completos) en comparación con el vástago debe ser dirigida por la anatomía para permitir que el anillo esté correctamente apuntado hacia la tráquea.

Por consiguiente, el experto en la materia adaptará la orientación del plano del anillo en comparación con el vástago dependiendo de la anatomía del paciente.

45 La punta opcional 601 es el extremo muy distal del dispositivo y es una extensión del vástago que se extiende más allá del anillo (véase la Fig. 6). Cuando está presente, la punta opcional 601 permite 1) una fácil inserción del dispositivo del invento en la faringe a través de la boca y 2) está destinada a ayudar al autoposicionamiento del dispositivo, al permitir la identificación del extremo inferior de la faringe, en la entrada del esófago.

50 De hecho, cuando la punta llega a esta posición, resulta más difícil seguir avanzándola, impidiendo que el dispositivo de la invención se inserte muy profundamente. En particular, la forma de la punta debe ser diseñada para que sea demasiado grande para ser fácilmente insertada en el esófago. Por esta razón, se recomienda una forma caracterizada por un aumento de la dimensión lateral, por ejemplo, la forma de una esfera (véase la Figura 7.a), de un anillo (Figura 7.b) o de un cono de nariz (Figura 7.c) que maximiza la cantidad fármaco administrada al pulmón. Opcionalmente, otro componente del dispositivo está formado por una placa (801) conectada al vástago a través de un conector que permite cambios en la longitud de la parte del vástago entre la placa y la punta del dispositivo, como se muestra en la Figura 8. Esta placa también puede ser proporcionada por un tubo (803) elástico corto y blando que rodea la primera parte del vástago, que imita un chupete. La placa se mantiene fuera de la boca y ayuda a mantener todo el dispositivo en la posición apropiada limitando las fugas de la boca al facilitar el mantenimiento de una condición de boca cerrada durante la administración del tratamiento. Esta última condición es deseable ya que 1) es más fisiológica, 2) permite el suministro de una presión constante conocida durante la terapia de PPCVR y 3) maximiza los cambios de presión en la faringe, mejorando, por lo tanto, la eficacia de los sistemas para identificar la fase de la respiración con el fin de sincronizar la aplicación del tratamiento solo durante la inspiración.

65 En una realización preferente, el dispositivo de posicionamiento puede moverse a lo largo del vástago con el fin de

ser colocado en la posición correcta dependiendo del tamaño del bebé y está hecho de un material blando tal como la silicona de calidad médica.

5 En la presente solicitud se aborda el problema de administrar la cantidad correcta de medicamento atomizado a un paciente, p. ej., un neonato prematuro. En una realización preferente, el medicamento es un tensioactivo pulmonar, p. ej., un tensioactivo pulmonar exógeno.

10 En este sentido, cualquier tensioactivo pulmonar que se utilice actualmente o que se desarrolle en el futuro para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) u otras afecciones pulmonares relacionadas con la deficiencia de tensioactivo pulmonar endógeno podría ser adecuado para su uso en la presente invención. Estos incluyen tensioactivos pulmonares (TP) reconstituidos y artificiales, naturales modificados.

15 Los tensioactivos pulmonares naturales modificados actuales incluyen, pero no se limitan a, tensioactivo pulmonar lípido bovino (BLES™, BLES Biochemicals, Inc. London, Ont), calfactant (Infasurf™, Forest Pharmaceuticals, St. Louis, Mo.), bovactant (Alveofact™, Thomae, Alemania), tensioactivo pulmonar bovino (tensioactivo pulmonar TA™, Tokio Tanabe, Japón), poractant alfa (Curosurf®, Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italia), y beractant (Survanta™, Abbott Laboratories, Inc., Abbott Park, Ill.) Ejemplos de tensioactivos artificiales incluyen, pero no se limitan a, pumactant (Alec™, Britannia Pharmaceuticals, R.U.), y palmitato de colfosceril (Exosurf™, GlaxoSmithKline, pic, Middlesex).

20 Ejemplos de tensioactivos reconstituidos incluyen, pero no se limitan a, lucinactant (Surfaxin™, Discovery Laboratories, Inc., Warrington, Pa.) y el producto que tiene la composición divulgada en la Tabla 2 del Ejemplo 2 del documento WO 2010/139442.

25 Ventajosamente, el tensioactivo pulmonar es un tensioactivo natural modificado o un tensioactivo reconstituido. Más preferentemente el tensioactivo pulmonar es poractant alfa (Curosurf®). En otra realización preferente, el tensioactivo reconstituido tiene una composición divulgada en el documento WO 2010/139442 (véase la Tabla 2 del Ejemplo 2).

30 Preferentemente, el tensioactivo pulmonar es administrado como una suspensión en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable estéril, preferentemente en una solución acuosa salina fisiológica tamponada (0,9 % p/v de cloruro de sodio).

35 Su concentración deberá ser ajustada apropiadamente por el experto en la materia.

Ventajosamente, la concentración del tensioactivo puede estar comprendida entre 2 y 160 mg/ml, preferentemente entre 10 y 100 mg/ml, más preferentemente entre 40 y 80 mg/ml.

40 La dosis del tensioactivo pulmonar que se va a administrar varía con el tamaño y edad del paciente, así como también con la severidad de la condición del paciente. Por consiguiente, los expertos en la técnica relevante serán capaces de determinar con facilidad estos factores y ajustar la dosificación.

45 Otros principios activos que podrían ser comprendidos ventajosamente en el medicamento de acuerdo con la invención incluyen aquellos utilizados actualmente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades respiratorias neonatales, por ejemplo corticosteroides inhalados, tales como dipropionato de beclometasona y budesonida.

50 La presente invención también se refiere al uso del dispositivo divulgado en el presente documento en combinación con un catéter para la administración de un medicamento a pacientes que respiran espontáneamente.

55 En una realización particular, podría utilizarse un catéter para administración endotraqueal mínimamente invasiva de un tensioactivo pulmonar, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento WO 2008/148469 o en Dargaville PA *et al.*, Arch Dis Fetal Neonatal Ed. 2013, 98(2), 122-126. Dicho catéter puede tener un diámetro igual o inferior a 5 French (en lo sucesivo Fr) que corresponde a aproximadamente 1,66 mm (1 French corresponde a  $\frac{1}{3}$  mm). Ventajosamente, el diámetro deberá estar comprendido entre 2,0 y 5,0 Fr. Los diámetros preferentes serían 3,5, 4,0 y 5,0 Fr.

60 Para actuar como un catéter de acuerdo con la invención, cualquier tubo gástrico o nasogástrico, catéter arterial o de succión de uso común en hospitales puede ser utilizado. Puede ser fabricado de cualquier material, preferentemente de poliuretano o silicona, y puede tener una longitud comprendida de 10 a 35 cm, preferentemente de 15 cm o 30 cm.

65 En otra realización particular, el catéter está montado en un sistema para administrar por atomización un medicamento en la región retro- o faríngea, tal como el divulgado en el documento WO 2013/160129. Preferentemente, La administración del medicamento atomizado es realizada por medio de una técnica de chorro de

aire. El uso de aire para ayudar a la atomización es una técnica bien conocida que garantiza una atomización totalmente desarrollada también cuando se requieren condiciones de baja presión y bajo flujo (véase, p. ej., Arthur Lefebvre, "Atomization and spray", Taylor y Francis, 1989). Tal técnica está basada en una cantidad relativamente pequeña de gas (p. ej., aire, pero puede ser otro gas comprimido, p. ej., oxígeno, nitrógeno, o helio) que fluye en uno o más canales separados que el medicamento que es administrado en una forma líquida; el flujo de aire acelera y rompe la columna de líquido, induciendo la atomización del medicamento. Por lo tanto, el catéter de múltiples luces incluye una pluralidad de canales (al menos dos, uno para el medicamento y uno para el aire) para transportar contemporáneamente el medicamento y el flujo de aire. La columna de medicamento líquido se rompe en gotas por la turbulencia debido al aire que fluye al lado o alrededor cuando los dos flujos (aire y medicamento líquido) salen de los canales del catéter y se encuentran en la región retrofaringea. Las gotas atomizadas tienen un diámetro medio de al menos 20 micrómetros, preferentemente igual o superior a 40 micrómetros, más preferentemente igual o superior a 60 micrómetros. Se cree que este efecto es provocado por el flujo de aire que acelera la inestabilidad de lámina de fluido. El aire ayuda también en dispersar las gotas, evitando la colisión entre ellas y facilitando la difusión del medicamento en los pulmones al reducir la probabilidad de contacto entre las partículas y la pared de la cavidad retrofaringea.

En una realización preferente, el catéter de múltiples luces puede presentar una longitud de 7-15 cm y un diámetro interno de 0,6-0,8 mm. De acuerdo con una realización más preferente, la luz a través de la que pasa el medicamento tiene un diámetro de 0,75 mm, mientras que la luz lateral para gas puede ser una única luz para toda la longitud del catéter excepto para los 5 milímetros distales en la punta, donde puede cambiar su forma en una pluralidad de luces coaxiales a la luz del tensioactivo.

Alternativamente, puede ser utilizado el catéter de múltiples luces divulgado en la solicitud en trámite junto con la presente EP 13189768.8 cuya enseñanza es incorporada en la presente por referencia.

En una realización preferente de la invención, el dispositivo divulgado en el presente documento es utilizado en combinación con un catéter de múltiples luces que transporta el medicamento atomizado (p. ej., un tensioactivo pulmonar) directamente a la región retrofaringea con el fin de incrementar la eficacia de la administración de medicamento sin ser invasiva; esto es particularmente importante para pacientes muy jóvenes, tales como neonatos prematuros que padecen síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDRn).

Con el fin de administrar un fármaco nebulizado al pulmón, otras estrategias que no sean el catéter de chorro de aire podrían ser utilizadas con la presente invención. Por ejemplo, los dispositivos piezoeléctricos tales como los nebulizadores de malla vibratoria o un nebulizador OAS (ondas acústicas superficiales) tal como el que se divulga en el documento WO 2014/13228 podrían incorporarse en la parte distal de la luz principal del vástago en lugar de la punta del catéter de chorro de aire.

Ventajosamente, el dispositivo de la invención se utiliza para administrar un medicamento a través de un catéter a cualquier paciente que respire espontáneamente, más ventajosamente a un neonato humano que respira espontáneamente, preferentemente a un neonato prematuro. En una realización particular, el dispositivo de la invención se utiliza para administrar un medicamento a través de un catéter a neonatos de muy bajo peso al nacer prematuros de 24-35 semanas de etapa gestacional que están respirando espontáneamente, y que presentan signos tempranos de síndrome de dificultad respiratoria, según lo indican los signos clínicos y/o la demanda de oxígeno suplementario (fracción de oxígeno inspirado (FI<sub>O2</sub>) > 30 %).

En un aspecto adicional de la divulgación, se proporciona un método para evitar y/o tratar un síndrome de dificultad respiratoria en un paciente que respira espontáneamente, comprendiendo dicho método aplicar el dispositivo divulgado en el presente documento en combinación con un catéter para la administración de un medicamento. Sin embargo, el método terapéutico podría también ser destinado a la prevención y/o tratamiento de cualquier enfermedad relacionada con una deficiencia o disfunción de tensioactivo, así como de condiciones en las que puede estar presente la dificultad respiratoria que incluye, pero no se limitan a, aspiración de meconio e infección pulmonar. Preferentemente, el método de la divulgación comprende aplicar al paciente un procedimiento de ventilación no invasiva, tal como presión positiva continua de las vías respiratorias nasal (PPCVRn). Ventajosamente, se aplica presión positiva continua de las vías respiratorias nasal (PPCVRn) a dichos pacientes, de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Preferentemente, se utiliza una máscara nasal o puntas nasales. Puede utilizarse cualquier máscara nasal disponible comercialmente, por ejemplo aquellas proporcionadas por The CPAP Store LLC, y CPAP Company.

La PPCVR nasal es aplicada normalmente a una presión comprendida entre 1 y 12 cm de H<sub>2</sub>O, preferentemente 2 y 8 cm H<sub>2</sub>O, aunque la presión puede variar dependiendo de la edad del neonato y la condición pulmonar.

Se podría aplicar a los pacientes alternativamente otros procedimientos de ventilación no invasiva, tales como ventilación con presión positiva intermitente nasal (VPPIN), presión positiva de las vías respiratorias bi-nivel (PPVRBi) o cánula nasal de flujo alto (CNFA).

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un dispositivo (100) para facilitar el posicionamiento de un catéter para la administración de medicamento líquido a un paciente que respira espontáneamente, que incluye:
- un cuerpo principal alargado (101) conformado para seguir la forma interna de las vías respiratorias superiores del paciente, estando el cuerpo principal alargado (101) provisto de un medio de guía (109) adaptado para alojar un catéter;
  - **caracterizado por que** comprende:
    - 10 - un elemento terminal sustancialmente con forma de anillo (103) adaptado para acoplarse a la pared interna de la retrofaringe del paciente, estando el elemento terminal sustancialmente con forma de anillo (103) fabricado de un material más blando que el cuerpo principal alargado (101) y que incluye un elemento toroidal separado de, y conectado al cuerpo principal alargado (101) mediante una pluralidad de radios (105), creando el elemento sustancialmente con forma de anillo (103) y la pluralidad de radios (105) una cámara, que permite el flujo de aire a través de las vías respiratorias naturales y en la que el medicamento puede ser administrado a través del catéter.
- 20 2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el elemento toroidal tiene un diámetro comprendido entre 0,5 y 5 mm.
3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que el elemento toroidal incluye un elemento inflable.
- 25 4. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un medio de posicionamiento para la fijación del dispositivo al paciente, incluyendo el medio de posicionamiento un elemento sustancialmente con forma de placa.
- 30 5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material del cuerpo alargado (101) se selecciona entre el grupo que consiste en polietileno (PET), cloruro de polivinilo (PVC) y poliuretano (PU).
6. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material del elemento sustancialmente con forma de anillo (103) se selecciona entre el grupo que consiste en polietileno (PET), cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano (PU) y silicona de calidad.
- 35 7. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento sustancialmente con forma de anillo (103) tiene una forma elíptica.
8. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento sustancialmente con forma de anillo (103) incluye dos porciones separadas que crean un anillo no continuo adaptado para reducir el contacto con la faringe del paciente.
- 40 9. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medio de guía (109) incluye un orificio pasante, que tiene un diámetro de 0,5 a 3 mm.
- 45 10. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cuerpo alargado (101) es flexible.
- 50 11. El dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que las dimensiones del cuerpo principal alargado (101) y del elemento toroidal están adaptadas para su uso con neonatos prematuros que respiran espontáneamente.
- 55 12. Un kit que comprende: a) una composición farmacéutica que comprende un medicamento; b) un catéter flexible para administrar el medicamento; d) un medio de recipiente para contener el medicamento, el sistema y el medio de posicionamiento; **caracterizado por que** comprende: c) el dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para facilitar la introducción y el posicionamiento del catéter en la región retrofaringea.
- 60 13. El kit de la reivindicación 12, en el que el medicamento incluye un tensioactivo pulmonar.
14. El kit de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13, en el que el tensioactivo pulmonar se selecciona entre el grupo que consiste en tensioactivos pulmonares naturales modificados, tensioactivos artificiales y tensioactivos reconstituidos.

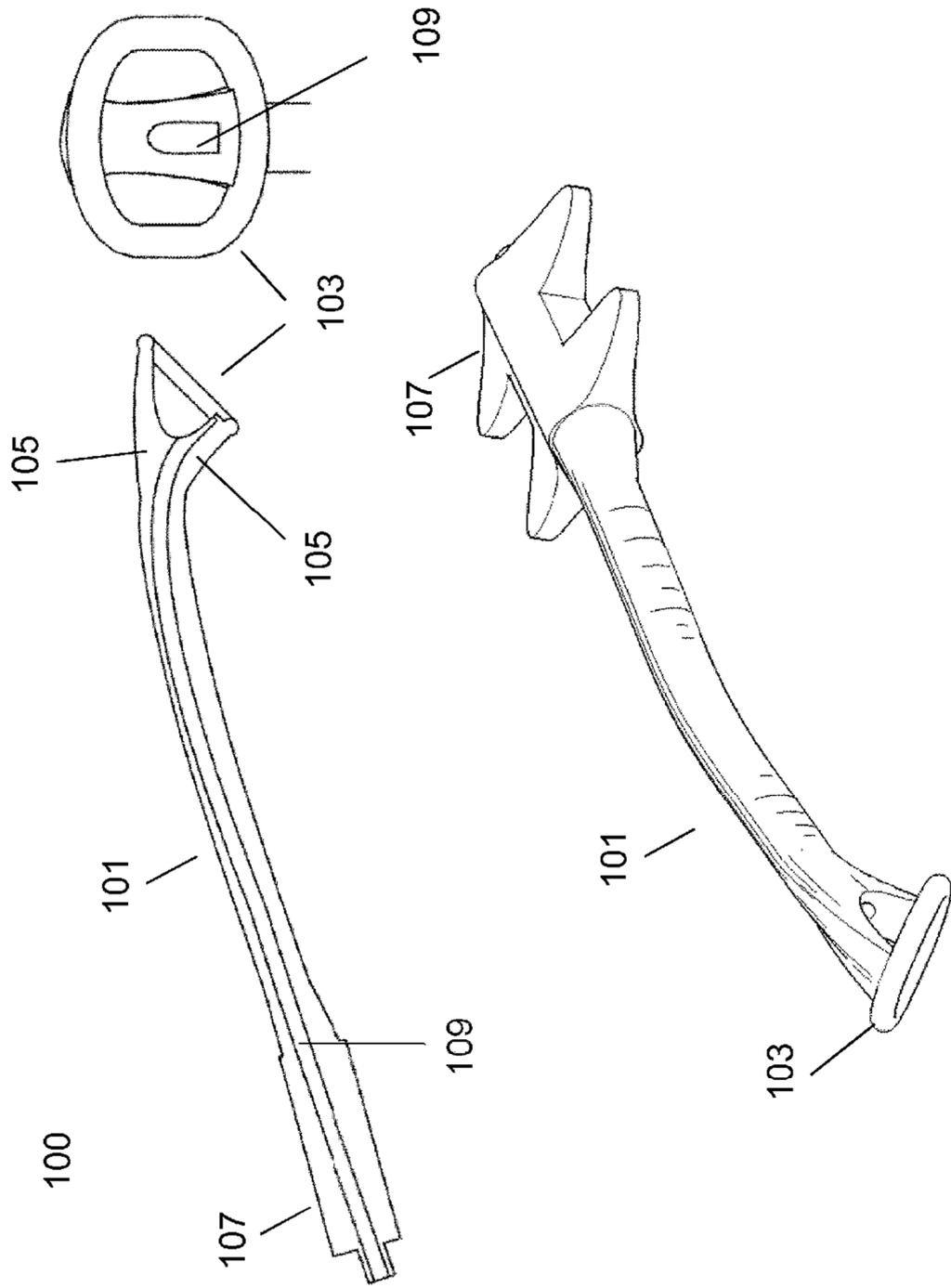


Fig. 1

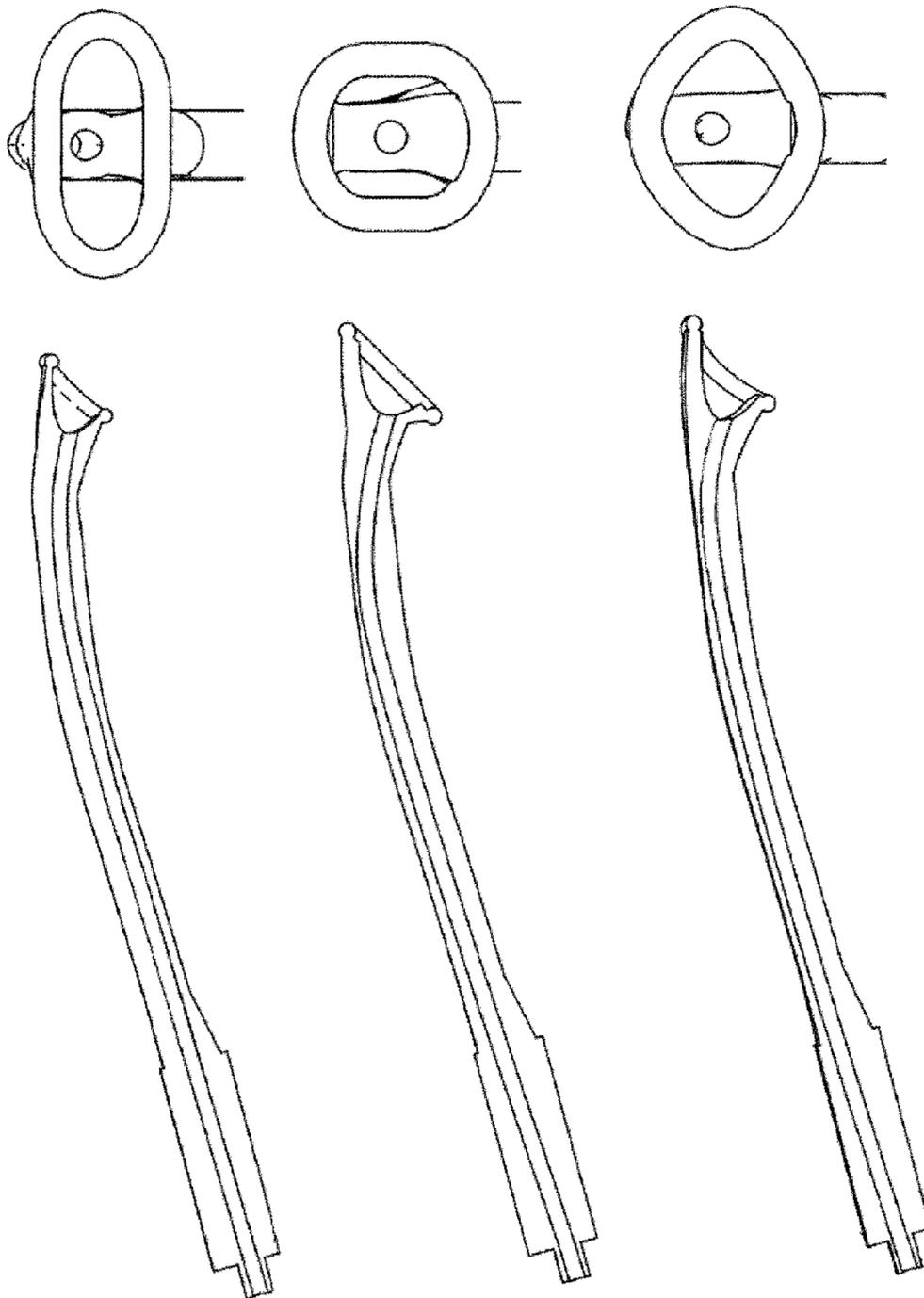


Fig. 2

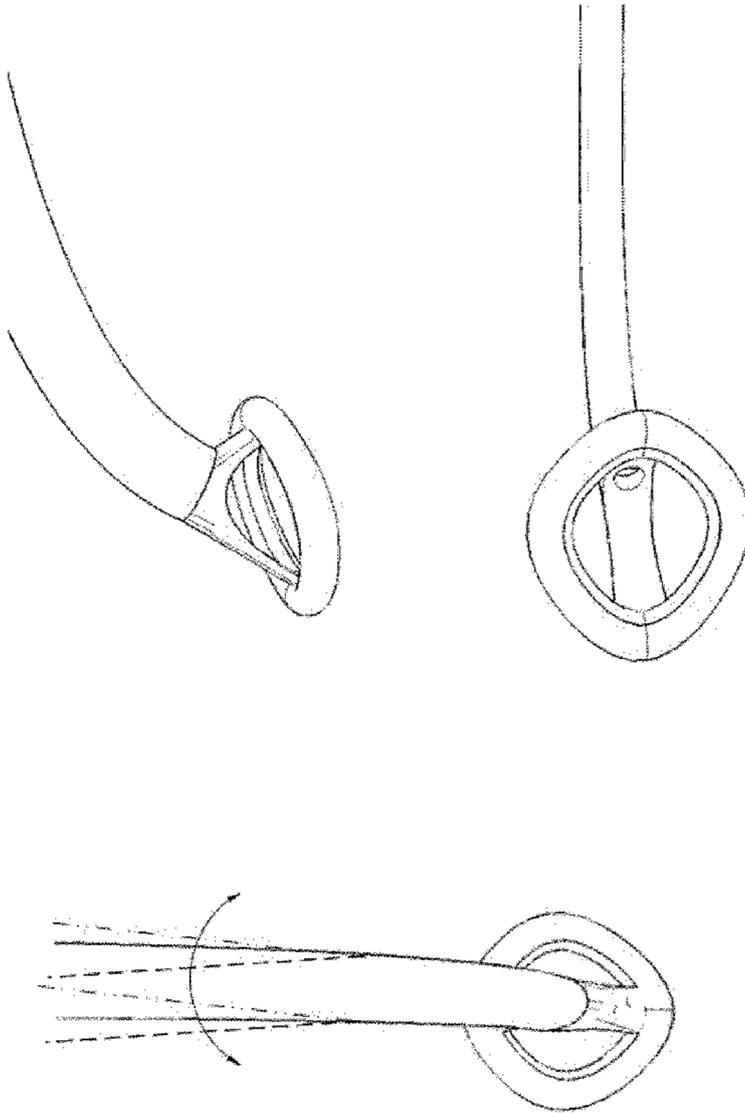


Fig. 3

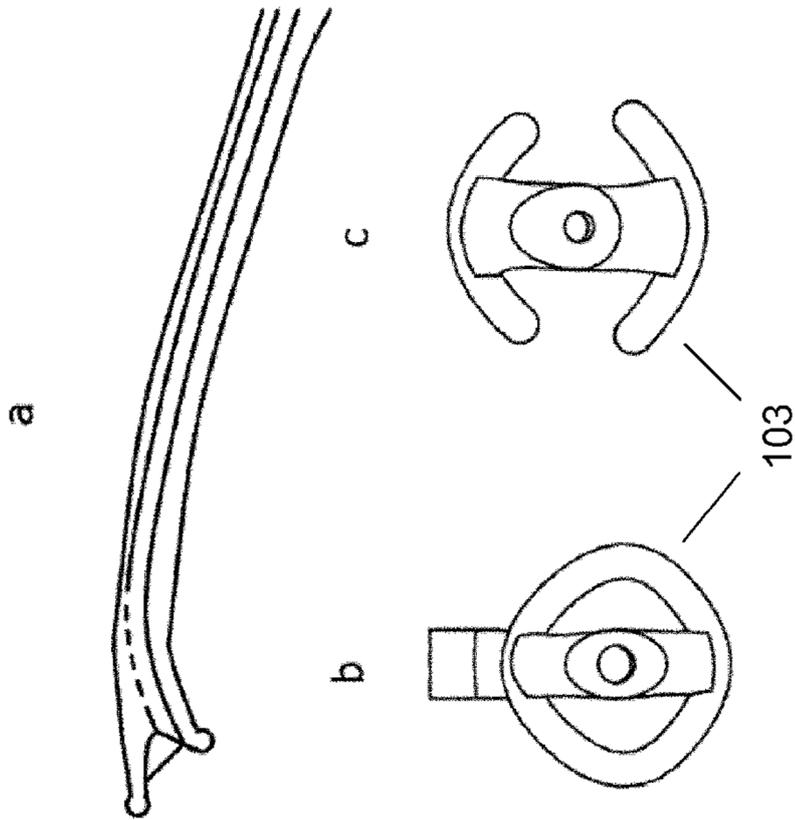


Fig. 4

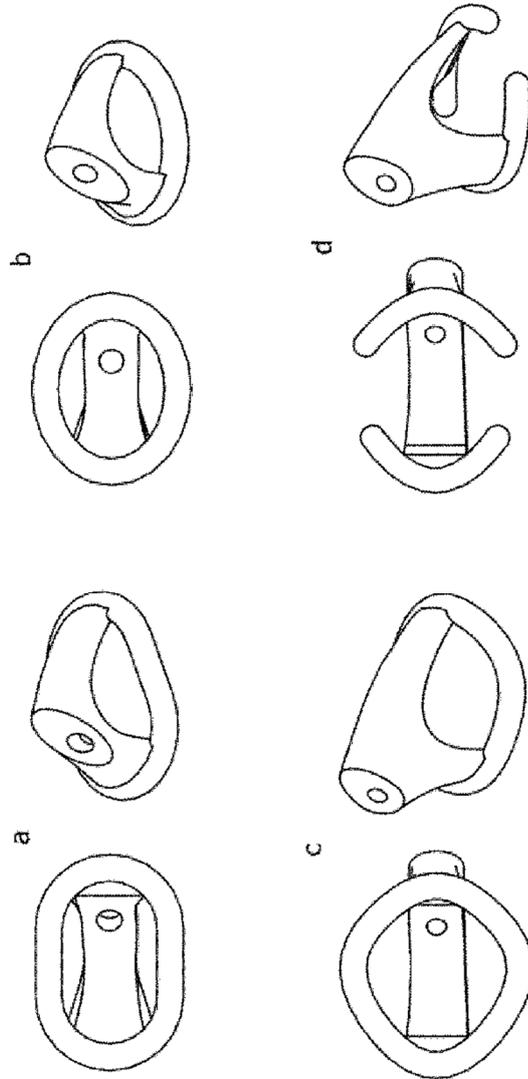


Fig. 5

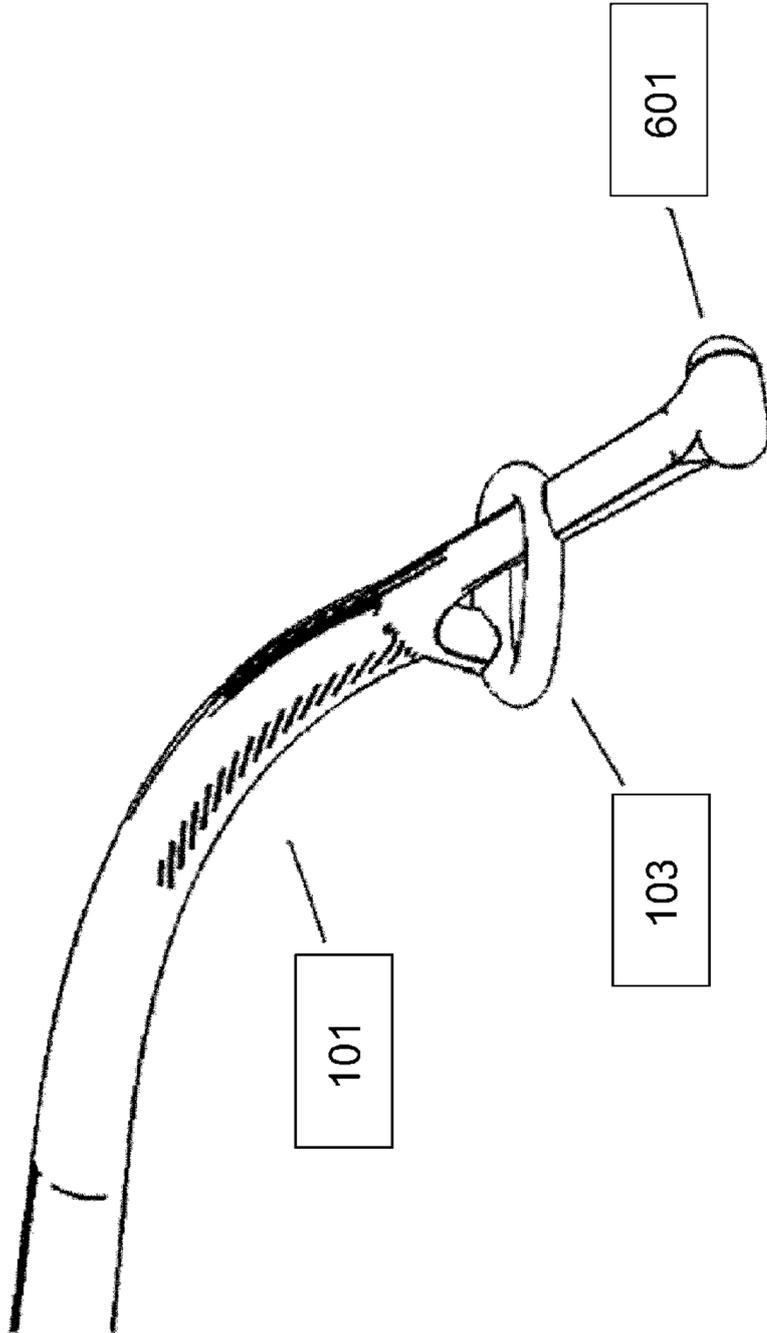


Fig. 6

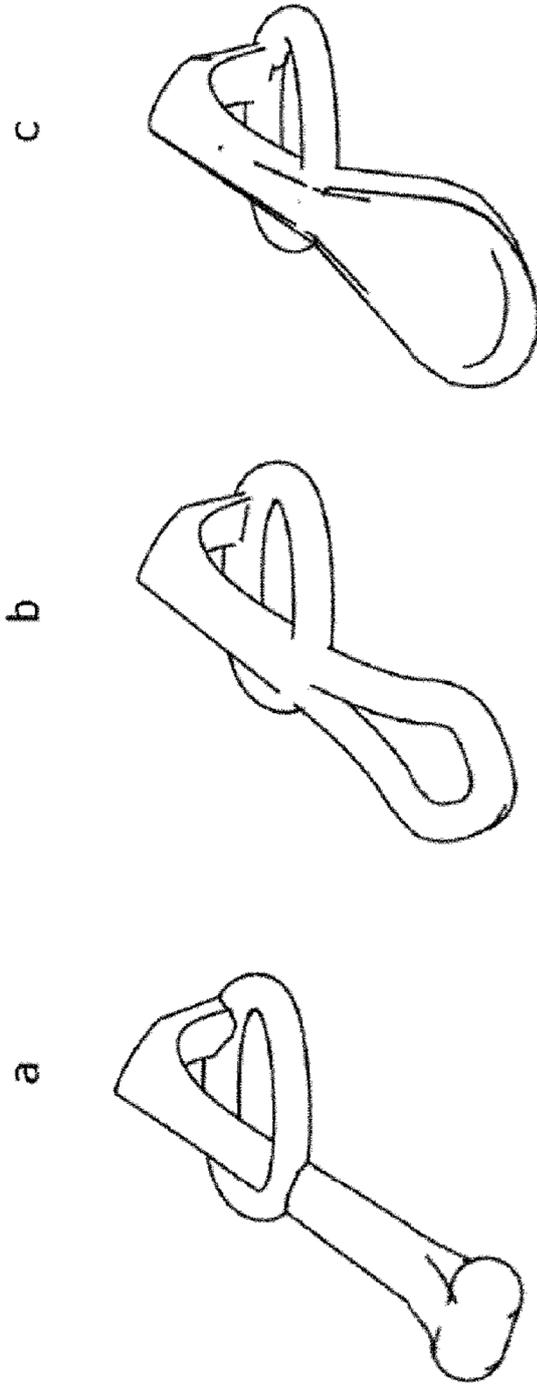


Fig. 7

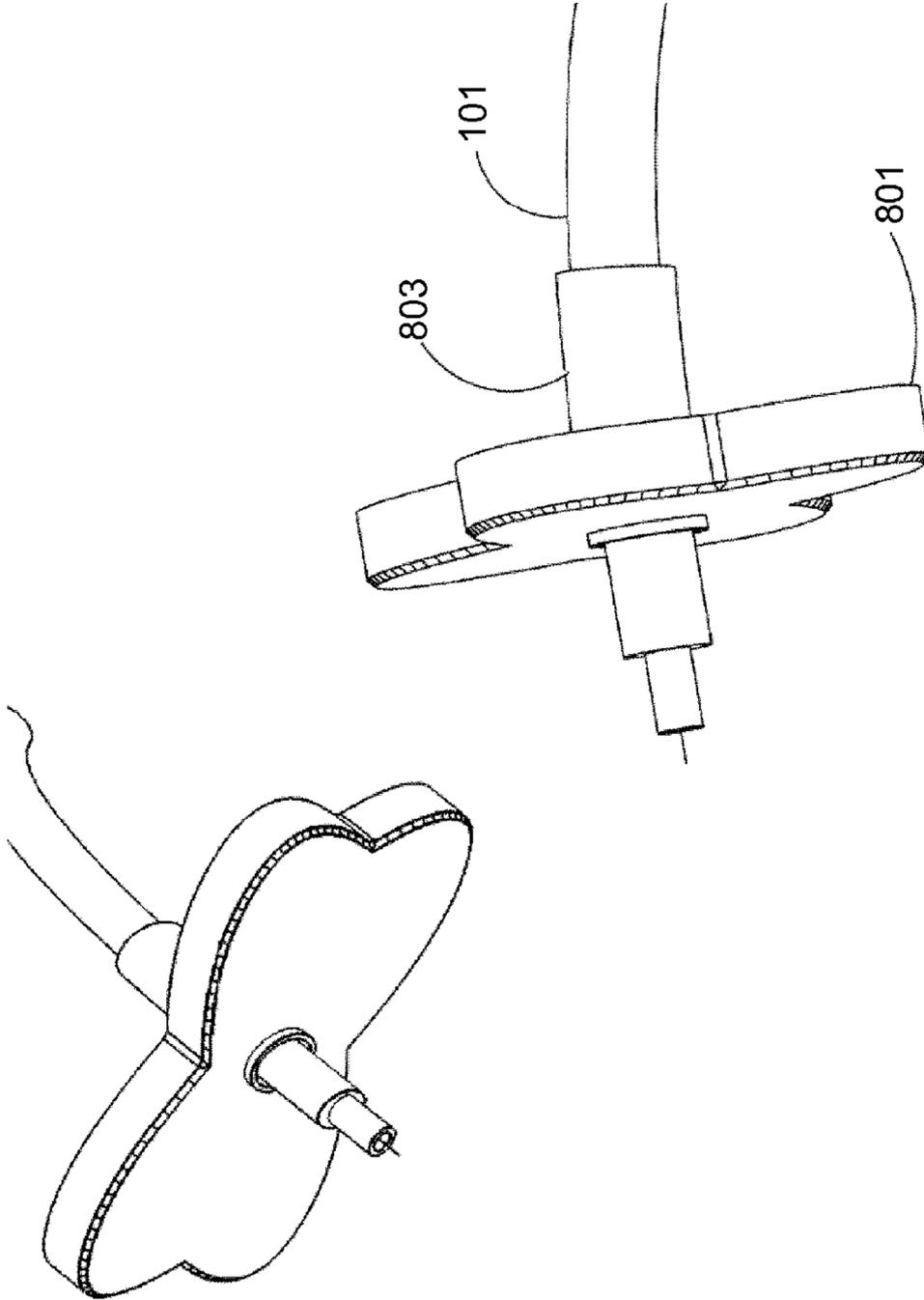


Fig. 8