



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 525**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 16/00 (2006.01)

A61M 15/08 (2006.01)

A62B 7/00 (2006.01)

A62B 9/04 (2006.01)

A61F 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00945357 .2**

86 Fecha de presentación : **12.07.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1218049**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.07.2002**

54

Título: **Aparato para aliviar dolores de cabeza, rinitis y otras afecciones comunes.**

30

Prioridad: **12.07.1999 US 143164 P**
16.08.1999 US 148736 P
08.11.1999 US 164125 P
28.02.2000 US 185495 P

73

Titular/es: **Capnia Incorporated**
170 Knowles Drive, Suite 210
Los Gatos, California 95032, US

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

72

Inventor/es: **Rasor, Ned, S. y**
Rasor, Julia, S.

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 275 525 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

Aparato para aliviar dolores de cabeza, rinitis y otras afecciones comunes.

5 La presente invención se relaciona generalmente con aparatos médicos. En particular, la presente invención se relaciona con dispositivos para dispensar dióxido de carbono y otros gases a pacientes para aliviar los síntomas asociados con dolor de cabeza (por ejemplo, dolores de cabeza tipo migraña, dolores de cabeza causados por la tensión, cefalalgia histamínica), dolor de la mandíbula, dolor facial (por ejemplo, neuralgia trigeminal), alergias (rinitis y conjuntivitis), asma, desordenes nerviosos (por ejemplo, epilepsia, enfermedad de Parkinson), y otras afecciones comunes.

10 Una vuelta a través de la sección de medicamentos para el dolor de cabeza y las alergias de cualquier farmacia revela rápidamente que existe un interés generalizado en remedios para aliviar los síntomas comúnmente asociados con dolores de cabeza, alergias, asma y otras afecciones comunes. Las terapias comúnmente disponibles incluyen medicinas orales, pulverizadores nasales, inhaladores orales, inhaladores nasales, gotas para los ojos, y gotas nasales, 15 y probablemente otros dispositivos y propuestas que han sido desarrollados con el paso de los años. De todas maneras existe la posibilidad de otras terapias disponibles en la farmacia que requieren de una prescripción por parte del médico del paciente (por ejemplo, inyectables, inhalables). A pesar del gran número de terapias disponibles, ninguna terapia reúne todos los requerimientos del paciente, y muchas de las terapias sufren de defectos muy significativos. Por ejemplo, las terapias actuales actúan en forma lenta, tienen numerosos efectos secundarios adversos (por ejemplo, náusea, somnolencia, dolor de cabeza causado por el uso excesivo de analgésicos, congestión causada por el uso excesivo de descongestionantes, mareo, sedación, adicción, y muchos otros), tienen baja eficacia, y están contraindicados para una gran parte de los pacientes (por ejemplo, aquellos con hipertensión, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, úlceras pépticas, embarazo, medicamentos concurrentes que interactuarían, infancia, vejez, y otros). Es suficiente con decir que existe un interés continuado en proveer métodos y aparatos para el tratamiento de tales 25 síntomas comunes y afecciones.

El uso de dióxido de carbono diluido por inhalación para el tratamiento de síntomas relacionados con dolores de cabeza, alergias, asma, desordenes nerviosos y otras afecciones comunes se demostró en los años 1940 y 1950. Los protocolos de tratamiento generalmente dependen de mascarar respiradoras o de otro equipamiento para el suministro 30 de volúmenes relativamente grandes de dióxido de carbono diluido para que el paciente inhale a través de la boca y/o de la nariz hacia los pulmones hasta quedar inconsciente. La eficacia de este tratamiento depende de los efectos sistémicos del gas inhalado y por lo tanto se requiere de grandes volúmenes de gas. Los volúmenes típicos de dióxido de carbono inhalados estaban en el rango de 0,5 a 25 litros de 30% a 70% de dióxido de carbono diluido en oxígeno durante un tratamiento único que se repitió varias veces a la semana para 25 a 50 tratamientos. Mientras que el uso 35 de dióxido de carbono inhalado ha probado ser muy efectivo para un cierto número de indicaciones, el uso extendido del dióxido de carbono suministrado de esta manera nunca llegó a ser popular. Está limitado por la necesidad de llevar al paciente a la inconsciencia, la duración y el curso del tratamiento, del uso de grandes y voluminosos cilindros de gas no portátiles, y del requerimiento de que la administración fuera hecha por un médico. La mayoría de los sistemas anteriores son tan grandes y pesados que deben hacer uso de una plataforma o carrito con ruedas y por lo tanto no 40 de prestan para el uso fuera de las instalaciones de un hospital o la casa. Aunque se han propuesto dispensadores portátiles de dióxido de carbono (para otros propósitos tales como el tratamiento de la hiperventilación), se diseñan para suministrar grandes volúmenes de dióxido de carbono diluido para inhalación.

Por estas razones, sería deseable proveer aparatos y métodos mejorados para el tratamiento de síntomas normalmente asociados con dolores de cabeza, alergias, asma, y similares. Tales métodos y aparatos deben suministrar pequeños volúmenes de gas para su uso en forma conveniente fuera de la casa, alivio prácticamente inmediato de los 45 síntomas, ser seguros con pocos o ningún efecto secundario, eficaces sin requerir de la inconsciencia, eficaces con gran número de pacientes, servir de terapia para aquellos contraindicados para las terapias actuales, servir de terapia sin interacción con medicamentos concurrentes, ser de bajo costo, de larga vida (al menos en algunas modalidades), y 50 permitir la administración al paciente de la terapia y adaptar el uso del producto para máximo confort y efectividad. Al menos algunos de estos objetivos serán cubiertos por las invenciones que se describen a continuación.

2. Descripción de los Antecedentes en el Estado del Arte

55 La patente estadounidense No. 3.776.227, describe un dispensador portátil que suministra dióxido de carbono diluido destinado al tratamiento de la hiperventilación por medio de inhalación. Además, este dispensador portátil no está diseñado para suministrar dióxido de carbono en altas concentraciones que son irrespirables. Otros dispositivos inhaladores, sistemas, y métodos para el suministro de dióxido de carbono y de otros gases y aerosoles a los pacientes son descritos en las patentes estadounidenses Nos. 3.513.843; 3.870.072; 3.974.830; 4.137.914; 4.554.916; 5.262.180; 60 5.485.827; y 5.570.683.

US-A-2.920.623, US-A-2.860.634, US-A-3.127.058, US-A-3.425.414 y US-A-2.651.303 proporcionan ejemplos de dispositivos para suministrar oxígeno para ser inhalado.

65 La terapia con gas para el tratamiento de dolores de cabeza, alergias, asma, y otras condiciones así como fisiologías asociadas es descrita en las siguientes referencias en la literatura médica.

A. Terapia con Dióxido de Carbono

Diamond S Migraine headache - its diagnosis and treatment. *13th Annual Practicing Physician's Approach to the Difficult Headache Patient*, Rancho Mirage, CA, Febrero 5-19, 2000.

Fisher HK y colaboradores, *Am Rev Respir Dis* 114 (5):861, Noviembre 1976.

Fisher HK y colaboradores, *Am Rev Respir Dis* 101:855-896, 1970.

Gillman MA y colaboradores, *Br J Psychiatry* 159: 672-5, 1991.

Grosshans VA y colaboradores, *Z Gesamte Inn Med* 42 (23):667-70, 1987.

Harrowes WMC, Selinger Z Fractional administration of carbon dioxide in the treatment of neuroses, en *Carbon Dioxide Therapy A Neuropsychological Treatment of Nervous Disorders*. Segunda Edición. LJ Meduna Ed, Charles C. Thomas publisher, Springfield, IL 1958.

Jozefowicz RF *Neurologic Manifestations of Systemic Disease* 7(3):605-616, Agosto 1989.

La Verne AA *Dis Nerv System* 14:5, 1953.

Leake CD y colaboradores, *Calif West Med* 31:20, 1929.

Loevenhart AS y colaboradores, *JAMA* 92(11), 1929.

MacRae D Carbon dioxide in pediatrics, en *Carbon Dioxide Therapy A Neuropsychological Treatment of Nervous Disorders*. Segunda Edición. LJ Meduna ed, Charles C. Thomas publisher, Springfield, IL, 1958.

Marcussen RM, Wolff HG, *Arch Neurol Psychiatry* 63:42-51, 1950.

Meduna LJ *Dis Nerv System* 8(2), 1947.

Meduna LJ *J Nerv & Ment Dis* 108:373, 1948.

Meduna LJ Ed, *Carbon Dioxide Therapy A Neuropsychological Treatment of Nervous Disorders*. Segunda Edición. Charles C. Thomas publisher, Springfield, IL 1958.

Moriarty JD Prognosis with carbon dioxide therapy, including the epinephrinemethyl test (Funkenstein test), en *Carbon Dioxide Therapy A Neuropsychological Treatment of Nervous Disorders*. Segunda Edición. LJ Meduna Ed, Charles C. Thomas publisher, Springfield, IL, 1958.

Moriarty JD *J Clin & Exper Psychopath* 13(3), 1952.

National Headache Foundation. A patients guide to migraine prevention & treatment, Chicago, IL, Agosto 1996.

Rodarte JR y colaboradores, *Resp Physiol* 17:135-145, 1973.

Singh V y colaboradores, *Lancet* 335:1381-3, 1990.

Wilkinson WE Some clinical observations pertaining to the effects of carbon dioxide on the biology of mental disease, en *Carbon Dioxide Therapy A Neuropsychological Treatment of Nervous Disorders*. Segunda Edición. LJ Meduna Ed, Charles C. Thomas publisher, Springfield, IL, 1958.

Wilmoth DF y colaboradores, *AACN Clin Issues* 7(4):473-81, Noviembre 1996.

B. Terapia con Óxido Nítrico

Pagano D y colaboradores, *Eur J Cardiothorac Surg* 10(12):1120-6, 1996.

Ream RS y colaboradores, *Crit Care Med* 27(5):989-96, Mayo 1999.

Schenk P y colaboradores, *Ann Emerg Med* 33(6):710-4, Junio 1999.

C. *Terapia con Helio*

Hollman G y colaboradores, *Crit Care Med* 26(10):1731-6, Octubre 1998.

5 **Jolliet** P y colaboradores, *Crit Care Med* 27(11):2422-9, Noviembre 1999.

Schaeffer EM y colaboradores, *Crit Care Med* 27(12):2666-70, Diciembre 1999.

10 D. *Fisiología*

Aizawa y colaboradores, *Eur Respir J* 13(4):775-80, Abril 1999.

Cha EJ y colaboradores, *J Appl Physiol* 62(4):1544-50, Abril 1987.

15 **Fiermonte** G y colaboradores, *Acta Neurol Scand* 92(2):166-9, Agosto 1995.

Glovsky MM, *Cur Opin in Pulm Med* 4:54-58, 1998.

20 **Leake** CD, *Sci Monthly* 20:320, 1925.

Loh E y colaboradores, *Ann Thorac Surg* 67(5):1380-5, Mayo 1999.

Lorente de No' R, *Studies of the Rockefeller Institute* 131:148-194, 1947.

25 **Nielsen** TM y colaboradores, *Acta Physiol Scand* 98(2):192-9, Octubre 1976.

Saqueton CB y colaboradores, *Am J Physiol* 276(6 Pt 1): L925-L932, Junio 1999.

30 **Schuttauf** F y colaboradores, *Ophthalmologie* 95(4):225-8, Abril 1998.

Sterling GM y colaboradores, *J of Appl Physiol* 32 (1):39-43, Enero 1972.

Tang A y colaboradores, *Clinical Research* 20:243, 1972.

35

La invención se expone en la Reivindicación 1.

De acuerdo con la presente invención, se proveen aparatos y kits para aliviar los síntomas asociados con una
 40 variedad de afecciones comunes, particularmente dolores de cabeza, rinitis, asma y epilepsia. Los síntomas específicos
 incluyen dolor de cabeza, dolor de mandíbula, dolor facial, congestión de los senos nasales, garganta irritada, ojos
 irritados, rinorrea, dificultad para respirar, crisis, y similares. Este listado de afecciones y síntomas no pretende ser
 exhaustiva, y la presente invención puede encontrar uso con otros desordenes donde la infusión con los gases de
 45 tratamiento que se describen aquí más adelante se encuentra que proveen alivio sintomático. La invención permite el
 suministro de un pequeño volumen de gas terapéutico en alta concentración directamente dentro de los pasajes nasales
 en forma local sin inhalación permitiendo un alivio más rápido sin los efectos secundarios adversos de las drogas
 sistémicas que se ingieren, se inyectan o se inhalan.

La modalidad cuenta con la infusión o el baño de las membranas mucosas de una región corporal de un paciente,
 50 por ejemplo, nasal, y/o oral y/o ocular, con un gas de tratamiento que induce un efecto terapéutico para el alivio de los
 síntomas. Un ejemplo de tratamiento con gas es el dióxido de carbono, pero también encontrarán uso otros gases tales
 como el óxido nítrico, oxígeno, mezclas isocápnicas de ácidos gaseosos, helio, y similares. Los gases terapéuticos (a
 que se hace referencia aquí como "gases terapéuticos") se pueden utilizar en una forma sustancialmente pura sin otros
 gases, agentes activos, u otras sustancias que diluyen al agente terapéutico o que tienen otras actividades biológicas.
 55 En otros casos, sin embargo, los gases terapéuticos se pueden combinar con otros gases, tales como gases portadores
 inertes, gases activos, sólidos para formar aerosoles, gotitas de líquido para formar aerosoles, rociadores, polvos,
 o similares para potenciar (reforzar) sus efectos. Contrariamente, estos agentes combinados con el gas terapéutico
 pueden potenciar los efectos del gas terapéutico. En tales casos, los gases terapéuticos y las mezclas pueden tener
 actividades biológicas adicionales a las del alivio de los síntomas que acompañan a las afecciones comunes, como
 60 se describió anteriormente. En todos los casos, sin embargo, el dióxido de carbono u otros gases terapéuticos con
 principio activo serán suministrados en una cantidad y durante un período de tiempo que resulta en la reducción o en
 la eliminación del síntoma que está siendo tratado. Un aspecto preferido de la presente invención es la de proveer al
 paciente con la posibilidad de seleccionar una velocidad de flujo del gas de infusión y una dosis total de gas que sea
 65 efectiva y tolerable para el paciente en particular, cuya velocidad de flujo y de dosis son generalmente mucho menores
 que aquellas empleadas en el arte previo.

La modalidad permite el alivio sintomático deseado por medio de la infusión del gas de tratamiento dentro de una
 cavidad nasal y/o oral sin que el paciente inhale necesariamente el gas terapéutico. En particular, se ha encontrado

que no teniendo el paciente que inhalar el gas terapéutico, esto es, básicamente evitando el paso del gas terapéutico dentro de la tráquea o los pulmones manteniendo su respiración (de él o de ella), o respirando ya sea por la nariz o de la boca a través de la ruta que no está recibiendo la infusión con el gas terapéutico, se reduce significativamente la región corporal que está siendo tratada. Se puede utilizar por lo tanto un volumen relativamente bajo del dióxido de carbono o de otro gas de tratamiento para lograr el efecto terapéutico deseado. Además, la exclusión sustancial de los pulmones permite el uso del gas de tratamiento en altas concentraciones (irrespirable crónicamente), siendo a menudo sustancialmente próxima al 100% la pureza, lo cual es necesario para lograr la máxima efectividad con el tratamiento a través de la mucosa nasal y de la mucosa oral. Además, la infusión nasal u oral de una mezcla crónicamente irrespirable de un gas portador inerte con óxido nítrico permite el suministro directo de óxido nítrico a la mucosa tratada sin la oxidación del óxido nítrico que ocurriría si el gas portador fuera una mezcla crónicamente respirable de óxido nítrico con aire u oxígeno.

En el caso de dolores de cabeza suaves, rinitis, o condiciones similares, un volumen total de dióxido de carbono tan bajo como un centímetro cúbico (cc) suministrado durante un tiempo tan corto como un segundo puede lograr el alivio sintomático adecuado. Desde luego, para síntomas más severos, tales como aquellos asociados con dolor de cabeza tipo migraña, los volúmenes totales de dióxido de carbono para el tratamiento y los tiempos que dura el tratamiento pueden ser mucho mayores.

La administración nasal y/o oral de dióxido de carbono concentrado sin inhalación puede suministrar un alivio apropiado de los síntomas para el asma debido al fenómeno fisiológico conocido como el reflejo nasobronquial. En todos los casos, sin embargo, se cree que la habilidad para aliviar exitosamente los síntomas del paciente depende fundamentalmente del volumen total de gas de tratamiento suministrado al paciente durante un tiempo suficientemente largo. Esto es, la velocidad a la cual se suministra el gas de tratamiento tiene poco efecto, y el paciente generalmente puede utilizar una velocidad de suministro tan rápida como el paciente lo halle cómodo o tolerable con el propósito de lograr un objetivo de dosis total y reducir la cantidad de tiempo necesaria para el tratamiento. Las pautas para las dosis y los tiempos de tratamiento para la infusión dentro de una cavidad nasal y/o oral para los síntomas comunes asociados con afecciones particulares se exponen en las Pautas para Dosificación siguientes.

TABLA I PAUTAS PARA DOSIFICACIÓN					
Condición	Velocidad de Flujo (cc/seg)	Tiempo Típico de Tratamiento (Rango) (seg)		Dosis Típica Total (Rango) (cc)	
Rinitis Alérgica:					
Suave	1-10	3	(1-5)	10	(2-20)
Moderada	1-10	15	(2-30)	30	(2-60)
Severa	1-10	50	(3-79)	160	(12-350)
Dolor de Cabeza causado por problemas de Tensión:					
Suave	1-10	5	(1-16)	30	(1-80)
Moderado	1-10	1-0	(2-16)	50	(2-80)
Severo	1-10	60	(24-135)	300	(168-675)
Dolor de Cabeza por Migraña:					
Suave	1-10	30	(15-50)	80	(40-150)
Moderado	1-10	60	(23-115)	160	(65-345)
Severo	1-10	85	(30-180)	250	(90-540)

La presente invención también provee el alivio sintomático deseado de la irritación alérgica de los ojos (por ejemplo, conjuntivitis) por medio de la infusión del gas de tratamiento sobre el ojo, ya sea por detrás de una copa portátil colocada sobre el ojo o por medio de otra copa que confine al gas terapéutico en una concentración alta sobre el ojo durante el período de tratamiento. El tiempo del tratamiento y la dosis para el tratamiento del ojo son similares a aquellos para el tratamiento nasal o el oral.

La modalidad provee aparatos para el suministro de un gas terapéutico, por ejemplo, dióxido de carbono, óxido nítrico, mezclas isocápnicas de oxígeno de ácidos gaseosos, helio, y similares para un paciente humano. El aparato contiene medios para generar un flujo del dióxido de carbono o de otro gas terapéutico, y hacer una infusión en una membrana mucosa o en un ojo con el flujo del gas. Como se describió anteriormente, con el propósito de limitar y concentrar la infusión del gas terapéutico para tratamiento nasal y/o oral, el paciente usualmente se abstiene de inhalar el gas terapéutico mientras a la membrana mucosa nasal u oral se le hace una infusión o el paciente respira ya sea en forma nasal u oral a través de la ruta que no está siendo sometida a la infusión con el gas terapéutico. De esta

forma, se minimiza el volumen de la cavidad nasal y/o oral que se llena por medio del flujo del gas terapéutico y la concentración del gas se maximiza ya que el gas terapéutico no necesita llenar la gran capacidad de los pulmones para proveer un efecto terapéutico.

5 Aunque se preferirá no inhalar el gas terapéutico, los gases no son tóxicos y algunos conductos de los gases dentro de la traquea y/o los pulmones no le quitarán mérito significativo a la terapia. Además, con práctica, muchos pacientes serán capaces de continuar respirando el aire ambiente a través de una vía nasal u oral mientras que simultáneamente se hace la infusión a las membranas mucosas oral o nasal con el gas terapéutico. Esto es, en algunos casos, el paciente puede continuar respirando a través de la boca mientras se hace la infusión a los pasajes nasales con el gas terapéutico
10 o se continúa respirando a través de la nariz mientras se hace la infusión de la cavidad oral con el gas terapéutico. Por lo tanto, en el primer aspecto de la presente invención, el paciente solo requiere limitar o inhibir los pasajes del gas terapéutico dentro de la traquea y/o los pulmones con el propósito de localizar o concentrar el gas terapéutico en los pasajes nasal u oral que está siendo tratado.

15 En las modalidades particulares, el gas terapéutico puede contener esencialmente dióxido de carbono puro. Por “esencialmente puro”, se entiende que el dióxido de carbono, u otros gases terapéuticos, están libres de la presencia significativa de otros gases, esto es, el volumen total de gas contendrá al menos 50% de dióxido de carbono, preferiblemente al menos 70% de dióxido de carbono, y más preferiblemente 95% o superior. Además de estar libre de otros gases, el dióxido de carbono estará libre de otros componentes fisiológica o biológicamente activos, tal como drogas, agentes tensoactivos, y otras sustancias que, aunque presentes en concentraciones relativamente bajas, tendría efecto fisiológico o biológico.

En otras modalidades, sin embargo, el dióxido de carbono, u otro gas terapéutico, puede estar presente en un portador que tendría una presencia significativa, esto es, el volumen total de dióxido de carbono que contendrá al
25 menos 6% de dióxido de carbono, preferiblemente al menos 30% de dióxido de carbono, y más preferiblemente 49%. El portador puede ser inerte o biológicamente activo. Ejemplos de gases portadores inertes incluyen nitrógeno, aire, oxígeno, hidrocarburos halogenados, y similares. En modalidades preferidas, los gases terapéuticos se generan con una velocidad de flujo en el rango entre 1 cc/seg y 20 cc/seg, preferiblemente entre 2 cc/seg y 10 cc/seg. Para aplicación pediátrica se pueden preferir velocidades de flujo menores a 1 cc/seg (por ejemplo, 0,5 cc/seg). La infusión comprende preferiblemente dirigir el flujo de gas terapéutico dentro de una fosa nasal y permitiendo el flujo para infusión a través
30 de los pasajes nasales y el paso por fuera a través de la otra fosa nasal. Tal infusión ocurrirá bajo la presión del gas terapéutico que está siendo liberado dentro de una fosa nasal, esto es, el paciente no está inhalando o causando por lo demás que el gas terapéutico haga infusión a través de los pasajes nasales. En tales protocolos de infusión a través del pasaje, se cierra la boca del paciente con el propósito de bloquear la salida del gas a través de la boca. En un protocolo alternativo de infusión, se dirige el gas terapéutico dentro de la boca del paciente y se le permite salir a través de
35 cualquiera de las dos fosas nasales o de ambas. En aún otro protocolo de infusión, se dirige el gas terapéutico dentro de una fosa nasal o de ambas fosas nasales y sale a través de la boca abierta. En los dos protocolos más recientes, tanto las membranas mucosas orales como las membranas mucosas nasales experimentan infusión con el gas terapéutico. El paciente debe evitar respirar sustancialmente a través de los pasajes oral o nasal que reciben la perfusión con el
40 gas terapéutico. Se debe reconocer que el paciente pueda respirar a través de la boca mientras se hace perfusión a los pasajes nasales, y pueda respirar a través de la nariz mientras se hace perfusión de la cavidad oral. Además, el paciente puede hacer inspiraciones sencillas durante una etapa larga de infusión sin cambiar sustancialmente el tiempo total de infusión en esa etapa.

45 Las etapas de tratamiento pueden ocurrir como una infusión sencilla o múltiples infusiones. La duración de cualquier etapa particular de infusión dependerá, entre otras cosas, del grado de alivio que experimente el paciente, esto es, el paciente puede continuar y/o repetir las infusiones hasta que se logre el alivio. Las etapas sencillas de infusión usualmente se llevarán a cabo durante un tiempo en el rango desde 1 hasta 20 segundos para el alivio de la rinitis y de 1 a 60 segundos para el alivio del dolor de cabeza, y más usualmente desde 2 segundos hasta 15 segundos para rinitis
50 y desde 10 segundos hasta 30 segundos para dolor de cabeza. Las etapas de infusión a menudo se repetirán una, dos, tres, cuatro, o más veces con el propósito de lograr el tiempo total del tratamiento deseado expuesto en la tabla anterior. Usualmente, los métodos se llevarán a cabo con dispositivos portátiles o de otro tipo que tiene la capacidad de ajustar la velocidad de flujo. Esto es, los dispositivos se pueden ajustar para suministrar flujos de gas terapéutico en forma relativamente constante con un valor particular dentro del rango desde 1 cc/seg hasta 20 cc/seg. Los métodos pueden
55 por lo tanto comprender además el ajuste del flujo de gas hasta un nivel que el paciente perciba como confortable. Después de ajustar el volumen de gas, se puede determinar la duración total del tratamiento con base en el flujo de gas y la cantidad total deseada de gas que va a ser suministrada. Mientras que los flujos del tratamiento y las veces en que aplica el tratamiento se pueden seleccionar inicialmente con base en datos tales como los suministrados en la Tabla I anterior, se apreciará que el paciente eventualmente aprenderá que velocidades de flujo para el tratamiento, las veces
60 que se aplica el tratamiento, y el número de tratamientos que conducen al éxito en el alivio de los síntomas en forma personal. En realidad, en la práctica médica actual, la terapia con gas es una “valoración para efectuar” la terapia sin una dosis especificada.

Se divulgan los métodos que pueden ser utilizados para generar una dosis terapéutica de dióxido de carbono o
65 de otro gas de tratamiento. Los métodos comprenden la liberación a partir de un dispensador portátil de un flujo de gas terapéutico que contiene desde 1 cc/seg hasta 20 cc/seg de dióxido de carbono. Preferiblemente, el flujo de gas consistirá esencialmente de dióxido de carbono, esto es, es puro dióxido de carbono como se describió anteriormente. Alternativamente, sin embargo, el flujo de gas puede contener dióxido de carbono presente en un gas portador, también

como se describió anteriormente y/o con drogas sólidas o líquidas u otras sustancias. El dispensador portátil tendrá una salida adecuada para el suministro de gas hacia el paciente. En una modalidad preferida, la salida será adecuada para sellarse en o contra una fosa nasal humana. En una modalidad alternativa, la salida será adecuada para sellarse en o contra una boca humana. En otra modalidad alternativa, la salida será adecuada para sellarse alrededor de un ojo humano o de ambos ojos. Pueden llevarse a cabo una o más etapas de tratamiento, cada etapa teniendo una duración en el rango desde 1 segundo hasta 100 segundos, preferiblemente desde 2 segundos hasta 30 segundos, y a menudo desde 1 segundo hasta 20 segundos, dependiendo de la condición que está siendo tratada y de su severidad. Se seleccionará el número total de las etapas de tratamiento dependiendo de la severidad el síntoma. Típicamente los síntomas suaves requieren de 1 a 2 etapas de tratamiento, los síntomas moderados requieren de 2 a 3 etapas de tratamiento, y los síntomas severos requieren de 3 a 8 etapas de tratamiento. El número total de etapas en el tratamiento se seleccionará dependiendo de la velocidad de flujo con el propósito de proveer una dosis total objetivo del dióxido de carbono. Típicamente, las velocidades de flujo se ajustarán en un valor de ingreso dentro del rango desde 1 cc/seg hasta 20 cc/seg. Mientras que los flujos del tratamiento y las veces en que aplica el tratamiento se pueden seleccionar inicialmente con base en datos tales como los suministrados en la Tabla I anterior, se apreciará que el paciente eventualmente aprenderá el régimen de tratamiento que conduzca al éxito en el alivio de los síntomas en forma personal.

Las modalidades contienen dispensadores para el suministro de gases terapéuticos a un paciente. Los dispensadores incluyen un contenedor que contiene un volumen del gas terapéutico, típicamente dióxido de carbono o cualquiera de los otros gases terapéuticos descritos anteriormente. El dispensador contiene además un regulador de flujo que libera un flujo del gas terapéutico desde el contenedor hasta una salida que se adapta para sellarse contra una fosa nasal, boca u ojo humanos. Por lo tanto, los dispensadores serán útiles para el suministro de gas terapéutico a la fosa nasal, boca, u ojo para infusión de una membrana mucosa de acuerdo con los métodos generalmente descritos anteriormente. Como en los métodos descritos anteriormente, el gas terapéutico es preferiblemente dióxido de carbono, ya sea dióxido de carbono sustancialmente puro o el dióxido de carbono presente en un gas o un líquido portador y/o combinado con otras sustancias activas o no activas. El regulador de flujo se ajustará preferiblemente para que el paciente pueda seleccionar una velocidad de flujo en el rango entre 1 cc/seg y 20 cc/seg, o dentro de otros rangos expuestos anteriormente. En un ejemplo de modalidad de dispensador, el contenedor incluye un cilindro, el regulador ajustable de flujo contiene una tapa de giro en un extremo del cilindro, y la salida contiene una boquilla en la tapa. Se puede girar el regulador para abrir el dispensador e iniciar un flujo del dióxido de carbono o de otro gas terapéutico. Entonces por medio del giro apropiado de la tapa, se puede ajustar la velocidad de flujo a la velocidad preferida por el usuario, y se inserta entonces la salida dentro o alrededor del orificio apropiado del paciente, con el propósito de iniciar la infusión de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

Se proveen dispensadores para el suministro de dióxido de carbono a un paciente que incluyen un contenedor que soporta un volumen de dióxido de carbono bajo presión. Se provee un regulador de flujo sobre el contenedor y se libera un flujo de dióxido de carbono desde el contenedor a una velocidad en el rango entre 1 cc/seg y 20 cc/seg. Preferiblemente, el dispensador contiene además una salida, donde la salida se puede adaptar para sellarse contra un orificio humano. Usualmente, el dióxido de carbono será sustancialmente puro, aunque en otros casos puede estar presente en un gas o un líquido portador en combinación con otras sustancias activas o no activas. En ciertas modalidades particulares, el dióxido de carbono está presente en el contenedor como un líquido, en donde se pueden almacenar volúmenes relativamente grandes de dióxido de carbono. En otros ejemplos, el dióxido de carbono estará presente en el contenedor como un gas presurizado. Ya que los dispensadores más recientes contendrán menos dióxido de carbono, ellos no necesitan ser tan robustos como los contenedores que contiene dióxido de carbono líquido con presiones mucho más altas. Preferiblemente, los reguladores de flujo se ajustarán a los valores de entrada dentro del rango de la velocidad de flujo.

Los kits de acuerdo con la modalidad pueden incluir un contenedor que soporta un gas terapéutico y las instrucciones para su uso que exponen cualquiera de los métodos descritos anteriormente para el suministro del gas a un paciente. El contenedor puede incluir a cualquiera de los dispensadores preferidos descritos anteriormente, y las instrucciones de uso, y el contenedor usualmente estará empacado con ellos en un empaque convencional para un dispositivo médico, tal como un tubo, bandeja, bolsa, caja, o similar.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra un dispensador portátil de gas construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

La Figura 2 es una vista axial en sección transversal de una modalidad inicial del dispensador de la Figura 1.

Las Figuras 3A-3C son vistas detalladas en sección transversal de la cabeza del dispensador y del regulador de flujo del dispensador de las figuras 1 y 2.

Las Figuras 4A y 4B son ilustraciones detalladas de la aguja del regulador de flujo de la cabeza del dispensador, mostrando ejemplos de dimensiones para las configuraciones inicial y preferida de la aguja, respectivamente.

La Figura 4c ilustra la relación analítica entre el ángulo crítico α para despunte de la aguja y el tamaño del orificio anular d para un desplazamiento x de la aguja.

La Figura 5 es una vista detallada de la tapa penetrable posicionada en el contenedor presurizado de gas del dispensador de las Figuras 1 y 2, mostrada después de la penetración por medio de la aguja de la Figura 4A.

La Figura 6 ilustra una modalidad preferida para calibrar el regulador de flujo de las Figuras 3A-3C.

La Figura 7 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 7-7 de la Figura 6.

La Figura 8 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 8-8 de la Figura 7.

La Figura 9 es una ilustración esquemática de un dispensador portátil de gas conectado a una fuente grande para suministro de gas.

La Figura 9A ilustra una construcción alternativa para una cabeza de dispensador que tiene una perforación separada y medios para regular el flujo.

La Figura 9B ilustra una modalidad preferida de una cabeza de dispensador de dos piezas.

La Figura 10 ilustra una alternativa de dispensador portátil que emplea una fuente de gas con una presión relativamente baja.

Las Figuras 11 y 12 ilustran otra modalidad alternativa del dispensador de la presente invención, que ilustra un sistema químico para generación de gas para producir gas de acuerdo con los métodos de la presente invención.

La Figura 13 ilustra a un paciente que emplea el dispensador de la Figura 1 para el tratamiento de síntomas asociados con afecciones comunes.

La Figura 14 ilustra un kit construido de acuerdo con los principios de la presente invención.

La figura 15 es una gráfica de comparación de la sensibilidad del control de la velocidad de flujo lograda con diferentes diseños de aguja.

Descripción de las modalidades específicas

1. Tratamiento de la Rinitis Alérgica y del Dolor de Cabeza

Los inventores han encontrado que bañando la membrana mucosa de la nariz, los pasajes nasales, y la boca, con dióxido de carbono gaseoso por períodos tan cortos como un segundo pueden suprimir el inicio de la irritación aguda de la mucosa causada por activadores tales como los alérgenos y/o los antígenos transmitidos por el aire o por contacto. Además, la inflamación crónica de la mucosa y el dolor asociado, causado por la exposición prolongada a los alérgenos y/o a los antígenos, puede ser aliviada en pocos minutos por medio de tales aplicaciones repetidas de dióxido de carbono. Un posible mecanismo de acción del tratamiento local anteriormente descrito con dióxido de carbono es el siguiente. Creando una alta concentración de dióxido de carbono (hipercapnia) por medio de la infusión dentro de los pasajes nasales causa una disminución muy rápida del pH (haciéndolo más ácido) de las membranas mucosas disminuyendo la actividad neuronal (inhibiendo la liberación de un mediador inflamatorio tal como la histamina) de los nervios que abastecen las membranas de la mucosa nasal y se conectan directamente al tronco cerebral. Se sabe que el asma es una enfermedad comórbida con la rinitis alérgica. Se sabe que el dióxido de carbono relaja tanto a las vías aéreas central como periférica en adultos asmáticos. Además, se sabe que la oxigenación se mejora en pacientes con estados asmáticos, enfermedad crónica pulmonar obstructiva, y bronquitis por medio de la inhalación de helio. También, el óxido nítrico inhalado mejora la oxigenación y la ventilación de la mayoría de los niños con falla respiratoria hipóxica aguda. Por esta razón, estas afecciones respiratorias se pueden reducir o aliviar por medio de la administración del tratamiento anteriormente descrito utilizando dióxido de carbono o helio u óxido nítrico. Además, se piensa que los dolores de cabeza (por ejemplo, los dolores de cabeza tipo migraña, dolores de cabeza causados por la tensión, cefalalgia histamínica, dolor de la mandíbula, dolor facial) son debidos a activadores que crean un estado de hiperexcitabilidad de los nervios liberando mediadores inflamatorios tales como histamina y serotonina. Por esta razón, se pueden reducir o aliviar los dolores de cabeza por medio e la administración del tratamiento anteriormente descrito con dióxido de carbono. La epilepsia, también un estado de hiperexcitabilidad nerviosa, se sabe que es una enfermedad comórbida con los dolores de cabeza y se utilizan medicamentos antiepilépticos para la prevención de la migraña. Por esta razón, se puede reducir o aliviar la epilepsia por medio de la administración del tratamiento anteriormente descrito con dióxido de carbono. Se ha encontrado que un conveniente dispensador portátil fácilmente controlado de dióxido de carbono es un medio adecuado y óptimo para practicar este proceso de aplicación del dióxido de carbono. Además, se pueden administrar en forma similar a los gases terapéuticos otros gases tales como óxido nítrico, oxígeno, helio y otros, a través de un dispensador portátil conveniente fácilmente controlado.

Los elementos esenciales de una supresión exitosa de los síntomas de irritación, dolor e inflamación a través del uso de dióxido de carbono son la dispensación conveniente del dióxido de carbono o de otro gas terapéutico a la vez, con una velocidad de flujo controlada, y con una duración seleccionada por el usuario. Debido a la habilidad del dióxido de carbono para suprimir pronta o inmediatamente un ataque agudo, los medios para la aplicación del dióxido de carbono deben estar disponibles en forma inmediata, por demanda del usuario, a la vez que cuando aparecen los

síntomas de irritación por exposición a un activador. Si las circunstancias no permiten tal aplicación inmediata, los medios para la aplicación deben estar continuamente disponibles para aliviar la consiguiente inflamación y el dolor tan pronto como sea posible después de la exposición cuando las circunstancias permitan su uso.

- Además, es deseable que el usuario sea capaz de seleccionar convenientemente pero en forma precisa y controlable una velocidad y duración de flujo del dióxido de carbono que caiga entre el límite inferior de efectividad y el límite superior de tolerancia. Se ha encontrado que estos límites son subjetivos, dependiendo de la sensibilidad personal del usuario individual, del grado y extensión de la reacción irritante del usuario, y del sitio de la inyección del dióxido de carbono. Flujos tan bajos como 1 cc/seg durante 1-2 segundos dentro de la nariz son efectivos para la supresión del inicio de los síntomas alérgicos agudos, mientras que típicamente se seleccionan flujos de 4-5 cc/seg durante 5-10 segundos para el alivio óptimo del ataque de alergia crónica suave. Para la mucosa severamente inflamada y/o para la inyección dentro de la boca a menudo se seleccionan para un óptimo alivio, flujos tan altos como 10 cc/seg o superiores por un período de 15 segundos o más. Para el tratamiento de dolores de cabeza tipo migraña o por tensión, la duración del flujo puede ser sustancialmente mayor, como se expone generalmente en la Pauta de Dosificación (Tabla I) anterior.

- Con bajas velocidades de flujo, la presencia del dióxido de carbono produce una sensación de “hormigueo” similar a aquella producida durante el consumo de bebidas carbonatadas que inadvertidamente entran a los pasajes nasales por ejemplo, “las burbujas que ascienden hasta la nariz”. Esta es la velocidad efectiva y el hormigueo es una sensación bienvenida ya que usualmente coincide con el alivio inmediato de los síntomas.

- Por encima de una cierta velocidad de flujo determinada en forma subjetiva, la sensación se torna desagradable, lo cual se puede describir como una sensación de “picazón” o de “quemazón”. Con una velocidad de flujo aún mayor (máxima velocidad tolerable), la sensación de picazón se hace intolerable y las personas se remueven el dispositivo de sus fosas nasales. Se ha encontrado que, para unos pocos individuos, este nivel de tolerancia puede ser tan bajo como 1-2 cc/seg durante un segundo o menos de inyección dentro de la nariz. Más típicamente, se puede tolerar una velocidad de inyección hasta de 10 cc/seg durante 5 segundos o más dentro de la nariz por la mayoría de los usuarios y dentro de la boca por casi todos los usuarios. Se debe observar, sin embargo, que el nivel de tolerancia depende fuertemente de la fase secuencial de la aplicación y del grado de inflamación y/o de dolor en esa fase. El nivel de tolerancia generalmente es menor (por ejemplo, < 3 cc/seg típicamente) al inicio de la primera inyección de dióxido de carbono, especialmente cuando ha existido inflamación crónica y/o dolor. Después de unos pocos segundos el nivel de tolerancia aumenta sustancialmente hasta los niveles ya discutidos. En realidad, la sensación de “picazón” se describe como un bienvenido alivio inmediato hasta la sensación de “cosquilleo” que causa estornudo y otras angustias durante un ataque de alergia, esto es, en forma análoga al alivio de una comezón por medio del rascado de una irritación de la piel. En forma similar, la sensación de “picazón” se describe como un bienvenido alivio inmediato para la sensación de “presión” que causa dolor y otras angustias durante un ataque de dolor de cabeza.

- Por lo tanto, el rango de velocidades de flujo efectivas y tolerables de dióxido de carbono está entre 1 cc/seg y 20 cc/seg, preferiblemente entre 1 cc/seg y 10 cc/seg, y más preferiblemente entre 2 cc/seg y 10 cc/seg. El flujo de dióxido de carbono se regula preferiblemente en forma fácil, controlable, y con respuesta rápida dentro de este rango de velocidades de flujo por parte del usuario.

- Más a menudo el sitio principal de angustia general es la cabeza, por lo cual el modo preferido de inyección de dióxido de carbono es directamente dentro de una fosa nasal. Mientras no se inhale el dióxido de carbono, se lo inyecta dentro de una fosa nasal y se continúa hasta obtener alivio completo. Esto ocurre usualmente cuando se detecta el flujo de dióxido de carbono saliendo de la fosa nasal opuesta y/o la boca. Con un ataque de alergia, a menudo los pasajes nasales se bloquean por tumefacción de la mucosa, en cuyo caso una presión suficiente automáticamente forma una abertura y fuerza el paso a través de cada fosa nasal separadamente. Cuando ambos pasajes están despejados, cada uno puede ser rociado separadamente manteniendo una de las fosas nasales cerrada mientras se abre la boca, o ambas se pueden rociar cerrando la boca y permitiendo el flujo dentro de una fosa nasal para que salga a través de la otra. Frecuentemente inflamación, tumefacción y comezón de la parte superior de la boca acompañan la reacción irritante al alérgeno y/o al antígeno. En este caso, es más efectivo inyectar el dióxido de carbono a través de los labios fruncidos directamente dentro de la boca con salida a través de la nariz mientras se sostiene la respiración. Las técnicas específicas se pueden aprender con la experiencia y los procedimientos óptimos dependerán de la preferencia personal. La habilidad del paciente para optimizar el protocolo de tratamiento se hace posible por medio de una velocidad de flujo completamente ajustable y la selección del sitio de inyección proporcionada por los dispositivos de la presente invención.

2. Modalidad Inicial de Dispensador

- Las Figuras 1-5 ilustran una modalidad inicial de dispensador 10 que se diseñó, se construyó y se probó, con los resultados de la prueba que se muestran más adelante. Se diseñó, construyó y probó también una modalidad posterior de dispensador actualmente preferida, que tiene una función básica similar pero con las mejoras que se describen más abajo en la Sección 4, con los resultados de la prueba que se muestran más adelante. En la modalidad inicial de dispensador, una carcasa de cartucho 12 para dióxido de carbono tiene un paso de rosca 14 sobre el cuello 15 del cartucho. Tales cartuchos roscados para dióxido de carbono actualmente se comercializan para ser utilizados en otras aplicaciones (disponibles con Leland Limited, Inc., South Plainfield, NJ), aunque los contenidos de tales cartuchos actuales para dióxido de carbono no han sido calificados para administración a los humanos. El cartucho roscado 12

ES 2 275 525 T3

para dióxido de carbono se enrosca dentro de una cabeza roscada de dispensador 16, que contiene una aguja 18 para perforación y regulación del flujo y puertos 20 para dispensar el fluido. Las roscas empleadas, 28 por pulgada (11 por cm), son aquellas comúnmente empleadas en cartuchos comerciales roscados.

5 La configuración de la modalidad inicial de dispensador como se muestra en las Figuras 1-5 provee un grado aceptable de regulación de flujo con un escape aceptablemente bajo a través del asiento de la válvula formado por su penetración de la tapa de sello del cartucho. Una aguja de acero endurecido que tiene el tamaño y la forma mostrada en la Figura 4A es lo suficientemente afilada y fuerte para penetrar una tapa tipo tapón 30 que sella el cuello 15 del
10 cartucho 12. Diferentes diseños de tapas se componen de acero dulce y se emplean en cartuchos comerciales que cumplen con los estándares de seguridad industrial, uno de los cuales se muestra como la tapa tipo tapón 30 en las Figuras 2, 3, 5 y 7. Las características de diseño de la tapa y del cartucho que cumplen con estos estándares, incluido el espesor requerido de la pared y la resistencia del material de las paredes de la tapa y del cartucho, son conocidas por aquellos capacitados en el diseño de un cartucho para gas a alta presión, y han sido ampliamente aceptadas por ser completamente adecuadas durante muchos años en los productos de consumo de producción masiva. La aguja 18
15 que tiene las dimensiones expuestas más abajo, cuando se la emplea con tapas 30 que tienen las dimensiones críticas expuestas más abajo, suministrarán tanto sellos herméticos a las fugas como velocidades de flujo óptimas para la presente invención. Como se muestra en la Figura 3B, cuando la cabeza que soporta la aguja 16 está completamente enroscada sobre el cartucho del dióxido de carbono, el extremo del cartucho encuentra la superficie en la cual la aguja está montada u otro límite. La distancia que la aguja puede penetrar la tapa de sello 30 está por lo tanto limitada en
20 forma precisa, y el agujero que produce allí tiene dimensiones definidas en forma precisa para controlar y limitar la velocidad de flujo del dióxido de carbono del cartucho dentro de un rango de flujo deseado (por ejemplo, 1-20 cc/seg) para una aplicación efectiva y segura. La aguja 18 crea un asiento de válvula del tipo de presión en la medida en que entra y penetra la tapa. Un tapón o límite, por ejemplo suministrado por el engranaje de la cabeza 16 contra el cuello 15, evita que la aguja se tuerza o ensanche el asiento (agujero). El flujo controlado se presenta cuando a la aguja se la retira en forma controlada del asiento, como se muestra en la Figura 3C.

Se ha encontrado que el montaje de la aguja 18 en un material para la cabeza 16 con un grado relativamente alto de elasticidad, tal como polímero plástico, proporciona un grado de conformidad suficiente para acomodar cualquier “balanceo” fuera de su eje que ocurra durante la rotación de la cabeza y por lo tanto se evita el agujero no circular
30 de penetración y con fugas que se presenta cuando se monta la aguja rígidamente en una cabeza metálica. El montaje elástico también permite un consentimiento compresivo que mantiene la aguja firmemente asentada después de su repetida inserción dentro del orificio.

La configuración de la modalidad de dispensador mostrada en las Figuras 1-5, que tiene el cartucho que contiene al dióxido de carbono enroscado directamente dentro de la cabeza dispensadora, proporciona ventajas adicionales. La
35 cantidad de dióxido de carbono contenida en un dispensador portátil conveniente se incrementa mucho por lo tanto sobre las configuraciones que emplean una carcasa externa para cartucho. Los cartuchos producidos comercialmente con cuellos roscados se encuentran disponibles en varios tamaños que contienen 8, 12, 16, 38 o más gramos de dióxido de carbono. El tamaño apropiado empleado en las modalidades de dispensador descritas depende de la importancia relativa del tamaño del cartucho y del número de dosis de tratamiento requeridas para un uso particular. Por ejemplo, los estudios han mostrado que los productos portátiles para el tratamiento de la rinitis alérgica deben proveer cientos de dosis, lo que requeriría de un cartucho relativamente grande para el dióxido de carbono. En contraste, los productos portátiles para el tratamiento del dolor de cabeza necesitan proveer únicamente unas pocas dosis, requiriendo de un cartucho relativamente pequeño. El contrapeso contra estos requerimientos es la importancia relativa del tamaño
40 dependiendo de las preferencias de diferentes usuarios, por ejemplo, para el transporte conveniente del dispensador en un bolso o bolsillo. Actualmente se prefiere el cartucho de tamaño para 16 gramos que es el término medio entre estos factores. Las opciones fácilmente disponibles para los diseños de cabeza y cartucho que tienen una rosca estándar en las modalidades descritas permiten un alto grado de flexibilidad en el diseño. En forma similar, la relativamente alta simplicidad y facilidad de producción de las modalidades descritas de cabeza dispensadora permiten la fabricación de
50 la cabeza dispensadora y del cartucho como un dispositivo desechable único, especialmente con una cabeza moldeada polimérica plástica.

El dispensador 10 puede ser operado convenientemente utilizando las etapas ilustradas en las Figuras 3A-3C. En la Figura 3A, se muestra la cabeza del dispensador 16 en su condición “en el estante” en donde la cabeza 16 está
55 completamente elevada con relación al cuerpo del cartucho 12 de tal manera que la aguja 18 yace por encima de la superficie expuesta de la tapa 30. En este momento, por supuesto, la tapa 30 no ha sido perforada. Se apreciará que la cabeza 16 puede ser completamente removida y, en realidad, la cabeza 16 y el cartucho 12 pueden ser almacenados y/o distribuidos en forma separada, donde la cabeza 16 puede ser desechable o reutilizable. Cuando un paciente desee iniciar el uso del dispensador 10, se rotará la cabeza 16 en la dirección mostrada por medio de la flecha 40 en la
60 Figura 3A para provocar que la cabeza 16 descienda con relación al cuerpo del cartucho 12 y cause que la aguja 18 penetre dentro de la tapa 30, como se muestra en la Figura 3B. Por medio del cierre completo de la tapa 16 contra la superficie superior del cuello 15, como se muestra en la Figura 3B, la aguja 18 definirá en forma precisa la penetración 42 que tiene la geometría deseada (definida por medio de la geometría de la aguja), como se muestra en la Figura 5. El dispensador 10 está entonces listo para el uso. Alternativamente, el dispensador puede ser suministrado con la
65 aguja que ha penetrado la tapa. De esta forma, puede llevarse a cabo el muestreo de control de calidad del gas en el contenedor en la planta fabricante por medio del giro de la cabeza del dispensador. Un usuario puede abrir la cabeza del dispensador 16 por medio de rotación en la dirección opuesta, como se indica por medio de la flecha 42 en la Figura 3C. La cabeza del dispensador se rota suficientemente para levantar la aguja 18 hasta sacarla de la penetración

42 y de la tapa 30. El grado hasta el cual se remueve la aguja desde la penetración 42 determinará la velocidad de flujo del dióxido de carbono gaseoso o de otro gas terapéutico. Esto es, la abertura dejada entre la superficie exterior de la aguja 18 y la superficie interior de la penetración 42 será variable para crear un área de flujo anular variable a través de la cual puede pasar el gas. La velocidad de flujo del gas dependerá entonces del grado en el cual se ha girado la tapa 16.

Con referencia ahora a las Figuras 6-8, el dispensador 10 puede ser modificado para tener una cabeza dispensadora calibrada 16' con números 50 impresos o grabados sobre su extremo inferior para indicar las referencias de entrada de la velocidad de flujo. En una primera modalidad, los números serían suministrados sin modificaciones adicionales de la cabeza 16 para que un usuario pueda marcar cualquier velocidad de flujo a o entre los números designados. En una segunda modalidad, la cabeza del dispensador 16' será modificada para tener un brazo resortado 52 que es recibido en una pluralidad de retenes 54 formados en el cuello 94. La ubicación de los retenes 54 se selecciona para que la cabeza del dispensador 16' haga "clic" en el lugar de cada una de las referencias de entrada indicadas por los números 50 sobre la cabeza del dispensador. Para utilizar la cabeza del dispensador 16', el usuario girará la tapa en la dirección de la flecha 56 hasta alinear el número 50 de la velocidad de flujo con una flecha indicadora 58 impresa o estampada en relieve sobre el cuerpo del cartucho 12. Además de la alineación visual, el usuario sentirá y escuchará cuando el brazo resortado 52 ha asentado el retén 54 que corresponde a la velocidad de flujo deseada. En las modalidades más preferidas, se forma una muesca 60 en el cuello 94. La muesca 60 actúa como una parada que limita la rotación para que el usuario no pueda remover accidentalmente la cabeza del dispensador 16'. Esto es, mientras gira el brazo resortado 52 en la dirección de la flecha 56, eventualmente entrará en la muesca 60. El tabique repentino 62 en el extremo de la muesca evitará que continúe la rotación, evitando además la remoción accidental de la cabeza. Por supuesto, la presencia del brazo resortado 52 puede evitar la reutilización de la tapa rotacional 16', de tal manera que el diseño de las Figuras 6-8 estará encaminado a ser desechable.

Deberá ser claro que se pueden utilizar otros métodos diferentes a los de rotación de la cabeza del dispensador para variar en forma controlable el flujo a través del orificio de una perforación; por ejemplo, se puede mover en forma axial la aguja por medio de la disposición de una palanca para llevar a cabo en forma controlable la perforación descrita y la regulación del flujo dentro del rango preferido de velocidades de flujo descritas aquí. Tal disposición en una modalidad portátil que tiene un grado óptimo similar de sensibilidad y un rango de ajuste por medio de los dedos que el medio de rotación descrito aquí, pueden lograr el mismo resultado.

3. Modalidad con Medios de Punción y de Control de Flujo Separados

Con referencia ahora a la Figura 9A, se describirá una modalidad alternativa de cabeza dispensadora 80. La cabeza dispensadora 80 es similar a la modalidad descrita anteriormente con respecto a las Figuras 1-5 excepto por que los aspectos de montaje de perforación por la aguja y la regulación del flujo están separados. En particular, la cabeza del dispensador 80 comprende un cuello inferior 82 y una tapa para regulación del flujo 84 montada en forma enroscada a un extremo superior del cuello inferior. La aguja 86 está asegurada en la porción inferior de la tapa para regulación de flujo 84 e incluye dos regiones ahusadas. La primera región ahusada 88 actúa como la punta de la aguja que penetra el sello 90 que está montado sobre el extremo superior 92 de un cilindro de gas 94 a alta presión. El sello 90 se extiende por encima del cuello roscado 96 del cilindro de gas 94. El cuello inferior 82 se monta en forma roscada sobre el cuello roscado 96 de tal forma que el sello 90 se extiende dentro de la cámara de gas a alta presión 98 dentro del extremo superior del cuello inferior 82. Se provee un sello 100 del tipo anillo en O para inhibir la fuga del gas a lata presión.

La regulación del flujo en la cabeza del dispensador 80 es proveída por la segunda región ahusada 102 que se recibe en un asiento de válvula 104 formado en el extremo superior del cuello inferior 87. En vez de contar con la penetración de la aguja para formar la abertura para control de flujo, la cabeza del dispensador 80 cuenta con un asiento preformado de válvula cónica 104 que casa con la región ahusada 102 sobre la aguja. De esta forma, las dimensiones tanto del asiento 104 como de la región ahusada 102 pueden ser cuidadosamente controladas con el propósito de asegurar el control preciso del flujo de gas. Por lo tanto, cuando se gira la tapa reguladora de flujo 84 para levantar la tapa con relación al cuello inferior 82, la región ahusada 102 se levantará fuera del asiento de la válvula 104. De esta forma, se puede controlar la regulación de flujo del gas. Adicionalmente, se provee un sello para el flujo de gas cuando se va a cerrar el cartucho tanto asentando la porción ahusada de la aguja 102 en el asiento 104 como asentando la punta de la aguja en la penetración creada en el sello 90. El uso del asiento de válvula 90, que se puede formar a partir de un metal duro convencional, cerámica, u otro material para la válvula, puede mejorar mucha la vida útil de la cabeza del dispensador 80. Así, tales diseños pueden ser particularmente valiosos para las unidades no desechables donde se puede reutilizar la cabeza del dispensador 80. Desde luego, el cartucho asociado de gas se reemplazará todas las veces que el gas que está siendo transportado se agote.

4. Modalidad Preferida de Dispensador

A partir de las pruebas con la modalidad del dispensador inicial, se definieron varias mejoras conducentes a la modalidad preferida que también fue construida y probada. Se encontró que los dispensadores preferidos de la presente invención deben permitir el control preciso pero fácil de la velocidad de flujo en los rangos de flujo deseados en una configuración portátil conveniente. En la modalidad preferida específica ilustrada en la Figura 9B, se encontró que existe una relación óptima entre la velocidad de flujo del dióxido de carbono o de otros gases terapéuticos seleccionados por un usuario y el grado de rotación de la cabeza del dispensador con relación al cartucho que se requiere para obtener ese flujo. Si el grado de rotación requerido es muy pequeño, es difícil para el usuario seleccionar la velocidad

5 óptima de flujo, esto es, el ajuste de sensibilidad es muy grueso. Si el grado de rotación es muy grande, el ajuste de la velocidad óptima de flujo requiere de más de un posicionamiento del pulgar y del dedo índice que el usuario típico emplea para rotar la cabeza, esto es, el ajuste es difícil y su sensibilidad es mayor que la requerida. En este segundo aspecto, el modo de ajuste empleado por muchos sino por la mayoría de los usuarios adultos experimentados es la de sostener el dispensador en la palma de una de las manos únicamente con el tercero, cuarto y quinto de los dedos, y girar la cabeza del dispensador con el dedo pulgar y el índice de esa mano.

10 Específicamente, se ha encontrado que la rotación de la cabeza del dispensador de la modalidad preferida requerida para obtener la máxima velocidad de flujo empleada por la mayoría de los usuarios, por ejemplo, 10 cc/seg no debe ni necesita exceder aproximadamente los 120 grados con el propósito de obtener una sensibilidad completamente adecuada de ajuste y para no exceder la rotación que puede obtenerse en forma confortable con un movimiento continuo del dedo pulgar y del dedo índice. Por el contrario, un grado de rotación para obtener tal velocidad de flujo máxima típica, si es aproximadamente menor a 30 grados, es muy gruesa para el ajuste fino del flujo sobre el rango de 1-10 cc/seg de las velocidades típicas de flujo óptimo previamente definidas. Debe ser claro que la relación óptima entre la 15 velocidad de flujo y el grado de rotación de la cabeza se pueden obtener por medio de la selección de las combinaciones apropiadas de tamaño de perforación del orificio, del diámetro de la cabeza, y de la finura de la rosca sobre el cartucho (número pasos de rosca/pulgada).

20 Con el uso de la aguja que tiene la configuración inicial mostrada en la Figura 4A se encontró que un movimiento axial de la aguja aproximadamente solamente de 0,001 pulgadas varía el flujo de gas desde cero hasta el máximo flujo requerido de 20 cc/seg. Esto corresponde a una rotación de la cabeza dispensadora aproximadamente únicamente 10 grados utilizando el roscado estándar 28 por pulgada sobre cartuchos comerciales. Mientras que esta disposición produjo un aceptable ajuste de flujo para las pruebas iniciales, la rotación de 10 grados es mucho menor que la rotación óptima de 30 a 120 grados definida anteriormente. Por lo tanto, una modalidad alternativa de cabeza de dispensador 25 que permite el uso de pasos de rosca más fina, y una configuración alternativa de aguja permiten un movimiento axial mucho mayor, fueron incorporadas dentro de la modalidad preferida de dispensador mostrada en la Figura 9B. Una característica preferida del objeto de la invención, por lo tanto, es la forma y el tamaño de la aguja, y el grado y el medio para la producción precisa y confiable del resellado repetido del orificio de la perforación por parte de la aguja, para obtener las velocidades óptimas controlables de flujo en los rangos tolerables y efectivos definidos.

30 La modalidad preferida de dispensador mostrada en la Figura 9B retiene las características principales de la modalidad inicial descrita previamente pero, además, se puede observar que la parte sencilla de la cabeza del dispensador de la modalidad inicial ha sido reemplazada por un montaje de dos partes que consiste de una cabeza 16' y un cuello 94'. La cabeza 16' es similar a la cabeza del dispensador inicial 16 en que incorpora una aguja 18' para perforación 35 y regulación de flujo junto con puertos 20' para el suministro del gas dispensado. El cuello 94' se enrosca sobre el cuello 15' del cartucho de dióxido de carbono y se lo fija allí contra la rotación, por ejemplo por medio de un roscado apretado 14'. La cabeza 16' se enrosca sobre un roscado fino 96' sobre el cuello. El roscado fino 96' (por ejemplo, 48-56 pasos de rosca/pulgada) permite un ajuste rotacional mucho más fino que el roscado grueso 14' (típicamente 29 pasos de rosca/pulgada) sobre el cuello del cartucho.

40 La configuración preferida del cartucho, mostrada en la Figura 4B, permite obtener el cambio muy pequeño requerido en el área del orificio por medio de un desplazamiento axial relativamente grande de la aguja. La porción más inferior de la aguja, a una distancia aproximadamente igual al espesor de la tapa 30 para sellar el cartucho, tiene esencialmente la misma forma y tamaño que el punto de punción 97 mostrado en la Figura 4A como el empleado 45 en la modalidad inicial del dispensador. La configuración de este punto es un compromiso óptimo entre la solidez de una punta roma y el requerimiento de una fuerza reducida de una punta aguzada en el proceso de punción. Sin embargo, la región de la aguja 98' más allá del punto de punción, que es adyacente a la pared perforada de la tapa, determina el tamaño del orificio que controla el flujo anular del asiento de válvula 42 cuando se retira parcialmente la aguja. La configuración de la región de asiento 98' de la aguja para controlar el flujo es conveniente para obtener las 50 características del dispensador requeridas para la regulación del flujo. Por encima de la región de la aguja 98', la aguja puede ser de un diámetro aún mayor. Por ejemplo, en una modalidad el diámetro de la aguja fue aproximadamente de 1 mm ó 0,04 pulgadas.

55 Como se muestra analíticamente en la Figura 4C, el desplazamiento axial de la aguja que proporciona el tamaño requerido del orificio anular que controla el flujo depende en forma inversa del ángulo crítico α de la aguja en la región de asentamiento. El ángulo crítico α es aproximadamente de 20 grados en la configuración inicial de aguja mostrada en la Figura 4A, que requiere de un desplazamiento x de aguja aproximadamente de 0,001 pulgadas entre flujo cero y flujo completo como el obtenido por medio de una rotación de 10 grados de la cabeza con 28 pasos de rosca/pulgada. Para obtener la rotación óptima de cabeza de 120 grados, el ángulo crítico α para el asiento de la aguja debe ser por 60 lo tanto aproximadamente de 1,7 grados para 28 pasos de rosca/pulgada o aproximadamente de 3 grados para los 48 pasos de rosca/pulgada preferidos.

Por lo tanto, se exponen los ejemplos de las dimensiones para las agujas 18 y 18' y la tapa 30 en la Tabla II a 65 continuación y se suministran las velocidades de flujo deseadas en el rango de 1 cc/seg hasta 20 cc/seg para cartuchos 12 que soportan dióxido de carbono líquido bajo presión. Debe ser claro que la configuración preferida de aguja mostrada en la Figura 4B, y las provisiones de calibración y de retén mostradas en las Figuras 6-8, pueden ser utilizadas ya sea con la cabeza dispensadora de una pieza mostrada en las figuras 3A-3C y en la Figura 7 o con la cabeza dispensadora de dos piezas mostrada en la Figura 9B para obtener sus ventajas concurrentes. Se debe observar también

que la modalidad preferida de dos piezas no requiere de las ranuras retén en el enroscado 14' del cartucho, pero únicamente en el enroscado del cuello 96.

TABLA II		
EJEMPLOS DE DIMENSIONES DE AGUJA Y DE TAPA		
	Rango	Específico
Aguja 18: (Figura 4A)		
W	0,4-0,6 mm	0,50 mm
α	15-25 grados	20 grados
L ₁	0,4-0,6 mm	0,37 mm
L ₂	0,4-0,6 mm	0,37 mm
Aguja 18': (Figura 4B)		
W ₁	0,4-0,6 mm	0,50 mm
α_1	2-6 grados	3,0 grados
L ₁	0,6-1,0 mm	0,75 mm
L ₂	0,2-0,6 mm	0,37 mm
Tapa 30: (Figura 5)		
t	0,25-0,4 mm	0,30 mm
$\emptyset$	3,0-3,8 mm	3,2 mm

5. Modalidad con Punción Separada y Medio para Asentar la Válvula

Con referencia ahora a la Figura 9A, se describirá una modalidad alternativa de cabeza del dispensador 80. La cabeza del dispensador 80 es similar a la modalidad descrita anteriormente con respecto a las Figuras 1-5, excepto porque los aspectos de la perforación con la aguja y la regulación del flujo del montaje están separados. En particular, la cabeza del dispensador incluye un cuello inferior 82 y una tapa para regulación de flujo 84 montados en forma roscada a un extremo superior del cuello inferior. La aguja 86 se asegura en la porción inferior de la tapa para regulación del flujo 84 e incluye dos regiones ahusadas. La primera región ahusada 88 actúa como la punta de la aguja que penetra el sello 90 que está montado sobre el extremo superior 92 del cilindro de gas a alta presión 94. El sello 90 se extiende por encima de un cuello roscado 96 del cilindro de gas 94. El cuello inferior 82 está montado en forma enroscable sobre el cuello roscado 96 en tal forma que el sello 90 se extiende dentro de una cámara de gas a alta presión 98 dentro del extremo superior del cuello inferior 82. Se provee un sello 100 de anillo en O para inhibir la fuga del gas a alta presión.

La regulación del flujo en la cabeza del dispensador 80 es proveída por la segunda región ahusada 102 que es recibida en un asiento de válvula 104 formado en el extremo superior del cuello inferior 87. En vez de contar con la penetración de una aguja para formar la apertura para el control para el control del flujo, la cabeza del dispensador 80 cuenta con un asiento preformado cónico para la válvula 104 que encaja con la región ahusada 102 sobre la aguja. De esta forma, las dimensiones tanto del asiento 104 como de la región ahusada 102 pueden ser cuidadosamente controladas con el propósito de asegurar precisión en el control del flujo de gas. Por lo tanto, cuando se gira la tapa 84 para la regulación del flujo para elevar la tapa con relación al cuello inferior 82, la región ahusada 102 se levantará hacia afuera del asiento de válvula 104. De esta forma, se puede controlar la regulación del flujo de gas. Adicionalmente, el sello del flujo de gas cuando el cartucho va a ser cerrado es proveído tanto por el asentamiento de la porción ahusada de la aguja 102 en el asiento 104 así como por el asentamiento de la punta de la aguja en la penetración creada en el sello 90. El uso del asiento de válvula 90, que se puede formar a partir de un metal convencional duro, cerámico, o de otro material para la válvula, puede mejorar grandemente la vida útil de la cabeza del dispensador 80. Por lo tanto, tales diseños pueden ser particularmente valiosos para las unidades no desechables donde la cabeza del dispensador 80 puede ser reutilizada. Desde luego, el cartucho de gas asociado será reemplazado siempre que se ha agotado el gas que está siendo transportado.

6. Medio Alternativo para la Provisión de Gas

Con referencia ahora a la Figura 9, los métodos también pueden llevarse a cabo con sistemas de gran volumen en establecimientos clínicos, institucionales y de asistencia domiciliar permanente. Se provee un gran volumen de dióxido de carbono o de botellas de otros gases y se conectan a través de un regulador convencional de presión 72. La salida del regulador de presión 72 pasará preferiblemente a través de un medidor de flujo de gas 74 y se conectará por medio de una manguera o tubo 76 a una boquilla dispensadora portátil 78. La boquilla 78 tendrá una salida 79 adaptada para hacer interconexión con una ventana de la nariz o con la boca como se describió anteriormente para la modalidad portátil. La boquilla 78 incluirá típicamente también una válvula de control de flujo, que puede ser esencialmente como la ilustrada en las modalidades anteriores para los dispensadores portátiles. La única diferencia requerida sería que, en vez de estar conectada a un pequeño cartucho de dióxido de carbono o de otro gas, la boquilla 78 puede ser

conectada a una botella mucho más grande de gas 70 a través de un tubo flexible o manguera 76, opcionalmente con un medidor de flujo en línea que le permite al usuario seleccionar y ajustar una velocidad de flujo deseada.

Como se describió hasta ahora, las modalidades de dispensadores de la presente invención han contado con sistemas de alta presión que contienen dióxido de carbono líquido u otro gas terapéutico. Los sistemas de baja presión pueden ser ensamblados al menos en dos formas. Como se muestra en la Figura 10, un primer ejemplo de sistema de baja presión 120 puede incluir un contenedor de pared delgada 122 que contiene dióxido de carbono gaseoso u otro gas terapéutico a una presión relativamente baja, por ejemplo, 100 psi. Los contenedores 122 pueden ser del tipo convencionalmente empleado para los propulsores de aerosol a baja presión disponibles para una variedad de usos para el consumo. En contraste, los cartuchos de dióxido de carbono de alta presión descritos anteriormente tendrán usualmente una presión interna aproximadamente de 1.000 psi. El contenedor de baja presión 122 se puede combinar con una cabeza de dispensador 124 construida generalmente como se describió anteriormente. Los tamaños de los pasajes de flujo, sin embargo, pueden ser modificados con el propósito de acomodar las presiones de la fuente menor. En una segunda modalidad 140 se pueden proveer dióxido de carbono y otros gases terapéuticos a bajas presiones utilizando un sistema de generación química, como el mostrado en las Figuras 11 y 12. Por ejemplo, un contenedor 142 puede incluir reactivos que, por la mezcla, liberan dióxido de carbono. En una modalidad particular, se disponen en el contenedor 142, ácido cítrico en polvo y bicarbonato de sodio secos con agua por separado. Se mezcla entonces el agua con los componentes secos, típicamente triturando el contenedor 142, como se muestra en la Figura 12. El agua se puede liberar en una variedad de formas. Por ejemplo, el agua podría estar separada por medio de una barrera pedercedera entre el agua y los componentes secos. Preferiblemente, el agua estará contenida en microcápsulas pedercederas que contienen agua de tal manera que se libere el agua cuando se triture el contenedor. La cantidad de agua liberada, sin embargo, dependerá del grado en el cual el contenedor 142 ha sido triturado, permitiéndole una vida útil relativamente larga al sistema. Como con los sistemas anteriores, se proveerá una cabeza de dispensador 144 que tiene pasajes de flujo capaces de controlar selectivamente la velocidad de flujo hacia el paciente.

7. Descripción de las Modalidades de Uso para el Dispensador

Con referencia ahora a la Figura 13, cualquiera de los dispensadores descritos anteriormente puede ser utilizado para el suministro del dióxido de carbono o de otro gas terapéutico al paciente, ya se a través de la nariz o a través de la boca. Como se muestra en la Figura 13, la cabeza dispensadora 16 del dispensador 10 es colocada por el paciente P dentro de una fosa nasal, mientras que el paciente se abstiene de inhalar el gas terapéutico, por ejemplo, contiene la respiración. El dióxido de carbono u otro gas terapéutico del dispensador 10 será infundido entonces dentro del pasaje nasal, hacia arriba dentro de los pasajes nasales y hacia afuera a través de la otra fosa nasal, preferiblemente mientras que el paciente refrena la inhalación del gas terapéutico. Usualmente, el paciente mantendrá su boca cerrada durante la infusión nasal, limitando así el volumen de gas infundido hacia abajo y a través de la boca. En algunos casos, sin embargo, puede ser deseable para el paciente abrir la boca (mientras evita inhalar el gas terapéutico) a fin de que el dióxido de carbono u otro gas terapéutico se infunda no solamente a través de los pasajes nasales sino hacia abajo a través de la garganta y hacia fuera a través de la boca. De esta forma, las membranas mucosas de los pasajes nasales así como las regiones superiores de la garganta serán tratadas.

En otras modalidades, el usuario puede colocar el cartucho 10 dentro de la boca, permitiendo que el dióxido de carbono u otro gas terapéutico haga infusión hacia arriba a través de la garganta y hacia fuera a través de las fosas nasales. Nuevamente, el paciente se reprimirá generalmente de inhalar el gas terapéutico de modo que el gas de tratamiento no ingrese a la tráquea o a los pulmones. Limitando las regiones que están siendo tratadas a los pasajes nasales y en algunos casos a los pasajes nasales y a las regiones superiores de la garganta, únicamente se requieren volúmenes muy pequeños del gas para el tratamiento, y se pueden emplear más efectivamente concentraciones altas concentraciones altas del gas (no respirables). Esto es particularmente conveniente cuando se utilizan sistemas portátiles donde la cantidad de dióxido de carbono o de otro gas de tratamiento es limitada. Como se observa en los ejemplos suministrados más abajo, se ha encontrado que aún volúmenes muy bajos de dióxido de carbono pueden ser altamente efectivos en el tratamiento de un cierto número de síntomas asociados con las afecciones comunes descritas anteriormente.

Como se muestra en la Figura 14, los kits de acuerdo con la presente invención incluirán un dispensador 10 de dióxido de carbono o de otro gas terapéutico en combinación con instrucciones para el uso 12. Las instrucciones para uso incluirán instrucciones escritas correspondientes a cualquiera de los métodos de la presente invención como se describió anteriormente. En particular, las instrucciones escritas se referirán específicamente al uso del dispensador 10 en una forma que alivie los síntomas de las afecciones comunes como se describió anteriormente. Además del dispensador 10 y de las instrucciones escritas 12, los kits usualmente incluirán el empaque, por ejemplo en la forma de un contenedor cilíndrico 114 que tiene una tapa removible 116. El dispensador 10 y las instrucciones para uso 112 serán empacados convenientemente dentro del contenedor y cubiertos por la tapa 116.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a manera de ilustración, no como una limitante.

Parte experimental

1. Modelos de Dispensadores Construidos y Probados

Se construyeron y se probaron dos modelos de la modalidad inicial de una cabeza de una pieza mostrada en la Figura 2: uno con la configuración inicial de aguja mostrada en la Figura 4A y una con la configuración preferida de

aguja mostrada en la Figura 4B. En forma similar, se construyeron y probaron dos modelos de la modalidad preferida de dos piezas mostrada en la Figura 9B (con 48 pasos de rosca/pulgada): uno con la configuración inicial de aguja mostrada en la Figura 4A y otro con la configuración preferida de aguja mostrada en la Figura 4B. Las cabezas dispensadoras fueron maquinadas a partir de materiales plásticos Delrin, con agujas embebidas maquinadas a partir de un material endurecido de acero al carbón. Se utilizaron cartuchos de acero comercialmente disponibles con cuellos roscados (28 pasos de rosca/pulgada), que contienen 16 gramos de dióxido de carbono, en todos los modelos. Las configuraciones de las agujas fueron aquellas mostradas en las Figuras 4A y 4B, con un ahusado de 3 grados en la región de asiento 98' de la configuración preferida de aguja.

La Figura 15 muestra las mediciones experimentales de las características de velocidad de flujo para las modalidades de una pieza y de dos piezas con la configuración inicial de aguja, así como aquellas para la combinación de la cabeza dispensadora preferida de dos piezas con la configuración preferida de aguja. Los datos obtenidos utilizando la configuración inicial de aguja fueron muy erráticos para ser graficados, esto es, tienen una gran histéresis y otras características de flujo no reproducibles. Las líneas punteadas muestran la sensibilidad general de la velocidad de flujo con respecto a la rotación de la cabeza para aquellos modelos, sin embargo, se puede observar que la configuración preferida de aguja 18' produce el control y la sensibilidad reproducible grandemente mejorada requerida para el autotratamiento por parte del paciente.

2. Pruebas Preliminares para la Aplicación en Humanos

A. Materiales y Métodos

• Dispositivo de Prueba

Los modelos de la modalidad inicial de una pieza (dispositivo de prueba) fueron utilizados en estos análisis preliminares para aplicación en humanos. El dispositivo de prueba era un dispensador portátil, multidosis, desechable que tenía aproximadamente de 3 a 4 pulgadas de largo y de 6/8 a 7/8 pulgadas de diámetro. El dispositivo consistía de un regulador plástico de flujo de torsión en la punta montado en la parte superior de un cartucho presurizado de acero que contiene dióxido de carbono líquido. La punta del regulador de flujo tiene una plaquita que es del tamaño y la configuración óptima para colocarla contra y cerrar una fosa nasal para la administración del gas. Se midieron en un cierto número de individuos, las velocidades de flujo efectivas del dióxido de carbono nasal y oral, y las velocidades máximas de flujo oral y nasal tolerables, utilizando un aparato de laboratorio. Este aparato consistía de un regulador de flujo conectado a través de un tubo a un medidor de flujo y a un gran tanque de dióxido de carbono. Se utilizaron estos datos de flujo, junto con el número de segundos durante los cuales se administró gas durante la terapia, para calcular las dosis estimada de gas en mililitros.

• Individuos

Del total de 15 individuos incluidos en el análisis, 11 usaron el tratamiento para 35 dolores de cabeza y 9 individuos lo utilizaron para 9 ataques alérgicos. Tres individuos trataron tanto dolor de cabeza como alergia pero en diferentes días. Los individuos incluían adultos, ancianos, y niños de ambos sexos en buena condición física general, que tienen dolores de cabeza suaves, moderados y severos o que tienen alergias por causa de alérgenos de las plantas, los animales o del aire. Se utilizó el dispositivo para tratar dolores de cabeza tipo migraña o causados por tensión, dolor de la mandíbula, y alergias (rinitis alérgica, con síntomas que incluyen congestión sinusoidal, estornudo, e irritación de garganta y de ojos). No existía límite en la duración de los síntomas antes del tratamiento con el dispositivo. Se incluyó a los individuos que no habían hecho uso previo del dispositivo y de aquellos que lo habían utilizado (para tratar síntomas de alergia).

• Tratamiento a través de la Mucosa

Se administró el dióxido de carbono (100%) en forma nasal a los individuos durante unos pocos segundos a través de una fosa nasal para llenar los pasajes nasales mientras se sostiene la respiración, o tomando ocasionalmente bocanadas de aire del ambiente si la dosis fue demasiado larga. El gas salió por la otra fosa nasal. Tal administración nasal es similar a la de los inhaladores nasales actualmente presentes en el comercio excepto porque el gas administrado no fue inhalado. Se encontró que la administración oral con dióxido de carbono a través de los labios fruncidos saliendo a través de las fosas nasales, era más efectiva para la inflamación alérgica que se extiende dentro de la cavidad oral. Los individuos tomaron tantas dosis como consideraron necesarias para conseguir alivio. Es importante observar que no se especificaron un número de dosis, duración de la dosis, tiempo entre las dosis, o una velocidad especificada en el flujo de gas para el usuario. Los individuos escogieron su propio régimen para el alivio de los síntomas. En forma similar, en la práctica médica actual, la terapia con gas es una "valoración para efectuar" la terapia sin una dosis especificada.

• Medición de Resultados

La International Headache Society (IHS) divide la intensidad del dolor de cabeza en tres categorías: suave, moderada y severa. La apreciación del nivel de intensidad depende del grado al cual el dolor de cabeza interfiere con la habilidad para funcionar. Los dolores de cabeza suaves no interfieren con la habilidad para funcionar, los dolores de cabeza moderados interfieren con la habilidad para funcionar pero no requieren de reposo en cama, y los dolores de cabeza severos son incapacitantes y requieren de reposos en cama. La IHS utiliza el alivio del dolor de cabeza

en dos horas como su medición primaria de resultados para los estudios actuales con drogas para el dolor de cabeza. Ya que la terapia de la presente invención actúa mucho más rápido que las drogas actuales, la medición primaria de resultados seleccionada para este análisis fue el alivio del dolor de cabeza en 30 minutos. Cada una de las mediciones de resultados del dolor de cabeza utilizada para este análisis es como sigue:

- Eficacia en el alivio del dolor de cabeza a los 1, 5, 15 y 30 minutos posteriores al tratamiento: la eficacia en el alivio del dolor de cabeza se obtiene cuando la severidad en el dolor de cabeza previa al tratamiento pasa de suave, moderada o fuerte a una severidad postratamiento de ninguna, suave, o moderada respectivamente.
- Eficacia libre del dolor de cabeza a los 1, 5, 15 y 30 minutos posteriores al tratamiento: la eficacia libre del dolor de cabeza se obtiene cuando la severidad en el dolor de cabeza previa al tratamiento pasa de suave, moderada o fuerte a una severidad postratamiento de ninguna.
- Recurrencia en el dolor de cabeza dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento: la recurrencia dentro de las 24 horas se define como sin severidad o una severidad suave en el dolor de cabeza después del tratamiento que entonces empeora de una severidad en el dolor de cabeza de moderada a fuerte dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento sin el uso de medicación de rescate después del empeoramiento.
- Parámetro de seguridad: la seguridad se define como efectos no adversos después del tratamiento.

Para la alergia, la apreciación del nivel de intensidad depende del grado con el cual la alergia interfiere con la habilidad para funcionar. Las alergias suaves no interfieren con la habilidad para funcionar, las alergias moderadas interfieren con la habilidad para funcionar pero no interrumpen completamente la función, y las alergias severas son incapacitantes e interrumpen completamente la habilidad para funcionar. Se utilizaron las mismas mediciones de resultados para el dolor de cabeza que para la alergia.

B. Resultados y Conclusión

• Dosificación

Inicialmente, la efectividad de las velocidades de flujo del dióxido de carbono nasal y oral, y la máxima tolerancia nasal y oral fueron medidas en siete individuos utilizando un aparato de laboratorio. La velocidad de flujo seleccionada que es efectiva o la velocidad máxima tolerable varían con el individuo. Con bajas velocidades de flujo, la presencia del dióxido de carbono produce una sensación de "hormigueo" similar a aquella producida durante el consumo de bebidas carbonatadas que inadvertidamente entran a los pasajes nasales, por ejemplo, "las burbujas que ascienden hasta la nariz". Esta es la velocidad efectiva y el hormigueo es una sensación bienvenida ya que usualmente coincide con el alivio inmediato de los síntomas. Por encima de una cierta velocidad de flujo determinada en forma subjetiva, la sensación se torna desagradable, lo cual se puede describir como una sensación de "picazón" o de "quemazón". Con una velocidad de flujo aún mayor (máxima velocidad tolerable), la sensación de picazón se hace intolerable y las personas se remueven el dispositivo de sus fosas nasales. También, los individuos son más sensibles a la primera dosis de una serie para un ataque; las dosis posteriores producen menos o ninguna sensación. El flujo de datos muestra que las velocidades de flujo máximas tolerables y de menor efectividad fueron las seleccionadas por individuos que no tienen experiencia previa con el tratamiento (ver la Tabla III a continuación). Las velocidades de flujo altas fueron mejor toleradas oralmente que nasalmente. La velocidad típica efectiva en forma nasal fue de 1 a 5 ml/seg y de 5 a 10 ml/seg en forma oral.

TABLA III VELOCIDADES DE FLUJO DEL DIÓXIDO DE CARBONO EFECTIVAS Y MÁXIMAS TOLERABLES						
Edad (años)	Género (h/m)	Experiencia w/ Dispositivo (#)	Velocidad Nasal Efectiva (ml/seg)	Velocidad Nasal Tolerable Máxima (ml/seg)	Velocidad Oral Efectiva (ml/seg)	Velocidad Oral Tolerable Máxima (ml/seg)
43	f	0	<1 <1	<1	>10*	>10*
47	f	0	<1	2	5-10	>10*
9	m	0	1-2	3	5-10	>10*
44	m	0	2	4	2	>10*
45	m	>10	4-5	10	5-10	>10*
72	m	>1000	4-5	10	5-10	>10*
72	f	>1000	4-5	10	5-10	>10*
*La velocidad máxima calibrada de flujo del medidor de flujo fue de 10 ml/seg						

Para terapia, es importante observar que no se especificó un número de dosis, duración de la dosis, tiempo entre las dosis, o una velocidad especificada en el flujo de gas para el usuario. Los individuos escogieron su propio régimen para el alivio de los síntomas. El análisis de los datos de la terapia (ver la Tabla IV a continuación) muestra que el tratamiento es dependiente de la dosis. En general, los ataques más suaves requieren de dosis menores de duración más corta, por lo tanto un volumen menor de gas, que los ataques severos. También, los dolores de cabeza tipo tensión requieren de dosis con una duración promedio más corta que los dolores de cabeza tipo migraña (tensión=24 seg; rango=6-56 seg; migraña=57 seg, rango=30-83 seg), y generalmente un volumen menor de gas (tensión=122 ml; rango=28-288 ml; migraña=158 ml, rango=82-233 ml). La duración promedio y el volumen total de la dosis para el tratamiento del dolor de cabeza y de alergia fueron similares (dolor de cabeza=32 seg y 124 ml; alergia=39 seg y 133 ml) a como lo fueron los tiempos totales de tratamiento (dolor de cabeza=7 min, alergia=5 min).

TABLA IV
DOSIS EFECTIVA DE DIÓXIDO DE CARBONO

Tipo de Ataque, Severidad (N=No de Individuos)	No. de Ataques (n)	Duración de la Dosis Única (seg)	Número de Dosis (#)	Dosis Total (seg)	Velocidad Est. (ml/seg)	Dosis Total Est. (ml)	Tiempo Total de Tratamiento (min)
Dolor de Cabeza (N=11)							
Migraña-Suave	6	23	1	30	3	82	1
Migraña-Severa	4	35	2	83	3	233	28
Migraña-Todos	10	29	2	57	3	158	15
Tensión-Suave	3	3	2	6	3	28	2
Tensión-Moderada	15	6	2	11	4	50	4
Tensión-Severa	7	15	4	56	5	288	11
Tensión-Todos	25	8	3	24	4	122	6
Dolor de Cabeza-Todos	35	15	2	32	4	124	7
Alergia (N=9)							
Alergia-Suave	1	15	2	40	5	200	>0,7
Alergia-Moderada	2	3	2	16	2	31	>0,2
Alergia-Severa	6	17	2	46	4	156	>3,9
Alergia-Todos	9	13	2	39	3	133	5
*Dolor de cabeza							

Un total de 11 individuos con dolor de cabeza con 35 dolores de cabeza fueron evaluados. Los individuos eran machos (49%) y hembras (51%) con un rango de edades desde 9 hasta 73 años (media=55) con dolor de cabeza suave (26%), moderado (43%), y severo (31%) que incluían migraña (29%), dolor de cabeza tipo tensión (66%), y dolor de cabeza por la mandíbula (5%). La duración del dolor de cabeza antes del tratamiento promedió 2 horas (migraña=2,4 horas, tensión=1,5 horas) y con un rango desde 0,3 hasta superior a 18 horas para migrañas y desde 0,1 hasta 4 horas dolor de cabeza tipo tensión. Los individuos con migrañas habían utilizado el dispositivo de 0 a 8 veces y aquellos con dolor de cabeza tipo tensión desde 0 hasta 13 veces con un individuo que no lo había utilizado previamente para el dolor de cabeza sino que lo había utilizado para alergias por más de 1.000 veces.

Utilizando las mediciones de los resultados de eficacia definidas anteriormente, (que incluyen dolores de cabeza suaves, con un alivio definido como suave, moderado, o severo reducido a ninguno, suave o moderado respectivamente) el presente tratamiento tuvo una eficacia de alivio del dolor de cabeza del 94% (migraña=90%, tensión=96%) y una eficacia libre de dolor de cabeza del 80% (migraña=90%, tensión=80%) para dolores de cabeza a los 30 minutos posteriores al tratamiento (ver Tabla V más abajo). También se obtuvo un considerable alivio del dolor de cabeza a los 15 minutos posteriores al tratamiento (eficacia en el alivio del dolor de cabeza=86%; eficacia libre de dolor de cabeza=74%). Algunos individuos reportaron el inicio inmediato del alivio de síntomas en segundos mientras se administraba la primera dosis. No hubo casos de recurrencia del dolor de cabeza 24 horas después de aplicado el tratamiento con la terapia con gas y ningún individuo reportó efectos adversos después del tratamiento.

TABLA V											
EFICACIA Y SEGURIDAD – DOLOR DE CABEZA (SUAVE, MODERADO, SEVERO)											
Tipo de Ataque (N=No. de individuos)	No. de Ataques (n)	Alivio de Síntomas, Minutos Posteriores al Tratamiento (%)				Libre de Síntomas, Minutos Posteriores al Tratamiento (%)				Tasa de recurrencia 24 horas (%)	Efectos posteriores (%)
		1	5	15	30	1	5	15	30		
Migraña (N=2)	10	60	60	60	90	60	60	60	90	0	0
Tensión (N=9)	25	20	64	96	96	20	64	80	80	0	0
Dolor de cabeza - Todos	35	31	63	86	94	31	60	74	80	0	0

Utilizando las mediciones de resultados de eficacia más estrictos de la IHS (que excluyen los dolores de cabeza suaves, con un alivio definido como moderado o severo reducido a suave o ninguno) el tratamiento tuvo la misma eficacia promedio libre de dolor de cabeza del 80% (migraña=75%, tensión=80%) para dolor de cabeza a los 30 minutos como en el análisis anterior (ver Tabla VI más abajo). Con este criterio, el tratamiento tuvo una eficacia en el alivio del dolor de cabeza del 84% (migraña=100%, tensión=77%) para dolor de cabeza a los 30 minutos. También se obtuvo considerable alivio del dolor de cabeza a los 15 minutos posteriores al tratamiento (eficacia en el alivio del dolor de cabeza=72%; eficacia libre de dolor de cabeza=72%).

TABLA VI											
EFICACIA Y SEGURIDAD – DOLOR DE CABEZA (MODERADO, SEVERO-CRITERIO DE LA IHS)											
Tipo de Ataque (N=No. de individuos)	No. de Ataques (n)	Alivio de Síntomas, Minutos Posteriores al Tratamiento (%)				Libre de Síntomas, Minutos Posteriores al Tratamiento (%)				Tasa de recurrencia 24 horas (%)	Efectos posteriores (%)
		1	5	15	30	1	5	15	30		
Migraña (N=2)	4	25	25	25	100	25	25	75	75	0	0
Tensión (N=8)	22	14	55	77	77	14	55	77	77	0	0
Dolor de cabeza - Todos	25	16	52	72	84	16	52	72	80	0	0

En resumen, el tratamiento del dolor de cabeza tipo migraña y del tipo tensión de acuerdo con la presente invención muestra una eficacia del 80-94% que ocurre de segundos a minutos (tiempo promedio de tratamiento=7 min) comparado con una eficacia del 50-70% en 2-4 horas con las drogas actuales aunque estos fueron análisis para el hallazgo de la dosis donde no se definió el régimen óptimo de dosificación. Este resumen de viabilidad tenía muchos individuos quienes nunca habían utilizado el dispositivo, o nunca lo utilizaron para dolores de cabeza, resultando en un cierto número de casos en donde la terapia fue mucho más eficaz después de que ellos aprendieron el régimen de dosificación personal más efectivo. Por ejemplo, un individuo que sufre de severos dolores de cabeza por tensión trató en tres ocasiones de eliminar los dolores de cabeza solamente con éxito moderado utilizando numerosas dosis

de corta duración (seis dosis de 8 seg=240 ml). Posteriormente, ella pudo eliminar completamente un severo dolor de cabeza por tensión y un severo dolor de mandíbula/diente con dosis menores de mayor duración (tres dosis de 15 seg cada una=225 ml y tres dosis de 45 seg cada una=675 ml, respectivamente). Como otro ejemplo, un individuo sufriendo de un moderado dolor de cabeza por tensión, quien nunca había utilizado el dispositivo para dolores de cabeza, trató de eliminar el dolor de cabeza sin éxito utilizando una dosis extremadamente pequeña (una dosis de 1 seg=2 ml). Finalmente, un paciente sufriendo de un dolor de cabeza por migraña fue incapaz de mejorarse de una migraña suave la primera vez que utilizó el dispositivo (una dosis durante 30 seg=60 ml). Sin embargo, él fue capaz de eliminar completamente todas las migrañas suaves y severas posteriores con un régimen de dosis que desarrolló incrementando la dosis del volumen de gas (dos a tres dosis durante 25 seg cada una=120 ml). Él tenía una historia de migrañas severas bimensuales durante 25 años y había seleccionado sumatriptán (Imitrex®) en forma de inyección como tratamiento previo antes de recibir el dispositivo. Desde que él probó el dispositivo de la presente invención, no ha utilizado ninguna otra medicación para el dolor de cabeza y ya no padece más de migrañas moderadas o severas. Cuando él siente primero la aparición de una migraña, se dosifica dos veces de 20 a 25 segundos de acuerdo con la presente invención. Esto aborta completamente la migraña y no se repite de nuevo. La frecuencia de los incidentes de migraña ha disminuido también.

• Alergia

Hubo 9 individuos con alergia con 9 ataques evaluados de alergia. Los individuos eran machos (67%) y hembras (33%) en el rango de edad de 9 a 72 años (media=39 años) con alergia (suave 11%), moderada (22%), y severa (67%) que incluían síntomas en la nariz, la garganta y los ojos). La duración de la alergia antes del tratamiento estaba en el rango entre 0,2 a 1,5 horas. Los individuos habían utilizado el dispositivo de 0 hasta 1.000 veces.

El tratamiento logró un 100% de eficacia en el alivio de la alergia y un 89% de eficacia libre de alergia tanto a los 15 como a los 30 minutos (ver Tabla VII más abajo). Utilizando las mediciones más estrictas de eficacia de resultados (que excluyen las alergias suaves y el alivio se define como de moderado o severo reducido a suave o a ninguno) el tratamiento tuvo esencialmente la misma eficacia en el alivio de la alergia y de eficacia libre de alergia que en el análisis anterior. Los individuos reportaron el inicio inmediato del alivio de los síntomas en el término de segundos mientras se administraba la primera dosis. Hubo un 50% de recurrencia de los síntomas de la alergia; sin embargo, N era pequeño (N=4) para esta determinación. Las recurrencias no ocurrieron hasta después de 3 horas o más después del tratamiento.

TABLA VII EFICACIA Y SEGURIDAD – ALERGIA (SUAVE, MODERADA, SEVERA Y MODERADA, SEVERA)											
Tipo de Síntoma	No. de Ataques (n)	Alivio de Síntomas, Minutos Posteriores al Tratamiento (%)				Libre de Síntomas, Minutos Posteriores al Tratamiento (%)				Tasa de recurrencia 24 horas (%)	Efectos posteriores (%)
		1	5	15	30	1	5	15	30		
Alergia (N=9)	9	33	78	100	100	33	67	89	89	50	0
Alergia (N=8)*	8	25	75	100	100	25	63	88	88	50	0
*Definiciones más estrictas para la medición de los resultados											

En resumen, el tratamiento de la rinitis alérgica de acuerdo a la presente invención muestra un 88-100% de eficacia ocurriendo en el término de segundos a minutos (tiempo promedio de tratamiento=5 min) en comparación de minutos a horas con las drogas actuales. Ningún individuo reportó ningún efecto adverso después del tratamiento.

En tanto que lo anterior es una descripción completa de las modalidades preferidas de la invención, se pueden utilizar diferentes alternativas, modificaciones y equivalentes. Por lo tanto, la anterior descripción no debe ser tomada como limitante del alcance de la invención que se define por medio de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (10) dispuesto para el suministro de un gas terapéutico a un paciente que tiene una boca y una nariz, comprendiendo el aparato:
 - un contenedor (12) que contiene un suministro de gas terapéutico a presión, siendo el gas terapéutico seleccionado del grupo que consiste de dióxido de carbono, óxido nítrico y mezclas isocápnicas de gases ácidos.
 - medios para generar un flujo del gas terapéutico; y
 - medios (20) dispuestos para hacer una infusión a una membrana mucosa facial nasal y/o oral u ocular con el flujo de un gas terapéutico en ausencia sustancial de inhalación por parte del paciente.
2. Un aparato como el de la reivindicación 1, en donde el gas terapéutico consiste esencialmente de dióxido de carbono.
3. Un aparato como el de la reivindicación 1, en donde el dióxido de carbono está presente en un gas transportador.
4. Un aparato de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes dispuesto para generar un flujo a una velocidad en el rango desde 0,5 cc/seg hasta 20 cc/seg de dióxido de carbono.
5. Un aparato de acuerdo a la Reivindicación 4 dispuesto para suministrar el flujo de gas en el lapso entre 1 y 100 segundos.
6. Un aparato de acuerdo a la Reivindicación 5 dispuesto para proveer una pluralidad de etapas para la infusión que vienen una a continuación de la otra en el lapso entre 1 y 100 segundos.
7. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes dispuesto para suministrar una concentración de dióxido de carbono del al menos el 6%.
8. Un aparato de acuerdo a la Reivindicación 7 dispuesto para producir una concentración de dióxido e carbono de al menos el 50%.
9. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes dispuesto para suministrar el gas terapéutico a una membrana mucosa nasal.
10. Un aparato de acuerdo a la Reivindicación 8 dispuesto para dirigir el flujo de gas terapéutico a una fosa nasal y permitir que el flujo salga a través de la otra fosa nasal y/o de la boca.
11. Un aparato de acuerdo a la Reivindicación 10 que tiene una salida (20) dispuesta para sellarse contra una fosa nasal de un paciente.
12. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende además medios para ajustar la velocidad de flujo del gas hasta un nivel que el paciente perciba que s confortable.
13. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende un dispensador portátil.
14. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que incluye un regulador de flujo que controla la velocidad de liberación del flujo del gas terapéutico a partir del contenedor.
15. Un aparato como en la reivindicación 14, en donde el dispensador tiene una cabeza (16) que puede ser trasladada en forma axial y que porta una aguja (18) que perfora una tapa sellante en el cilindro para formar un orificio que regula el flujo en la tapa.
16. Un aparato como en la reivindicación 14, en donde el dispensador tiene una cabeza (16) que puede ser trasladada en forma axial y que porta una aguja (18) que perfora una tapa sellante en el cilindro, en donde el flujo es controlado por medio de un orificio previamente formado en la cabeza.
17. Un aparato como en la reivindicación 15 ó 16, en donde la cabeza puede ser girada para efectuar el traslado axial.
18. Un aparato como en la reivindicación 17, en donde la cabeza comprende detenciones que permiten la selección de velocidades de flujo predefinidas.

ES 2 275 525 T3

19. Un aparato como en la Reivindicación 11 y en cualquiera de las Reivindicaciones 13 a 18, en donde el contenedor comprende un cilindro, el regulador ajustable de flujo comprende una cabeza en un extremo del cilindro, y la salida comprende una boquilla en la cabeza.

5 20. Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes dispuesto para suministrar un gas terapéutico crónicamente no respirable.

21. Un kit que comprende:

10 un aparato de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes e

instrucciones para el uso que exponen un método para suministrar el gas terapéutico a un paciente de un contenedor que comprende:

15 generar un flujo del gas terapéutico y hacer una infusión en la membrana mucosa nasal y/o oral con el flujo de gas terapéutico mientras se abstiene de inhalar el gas terapéutico.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

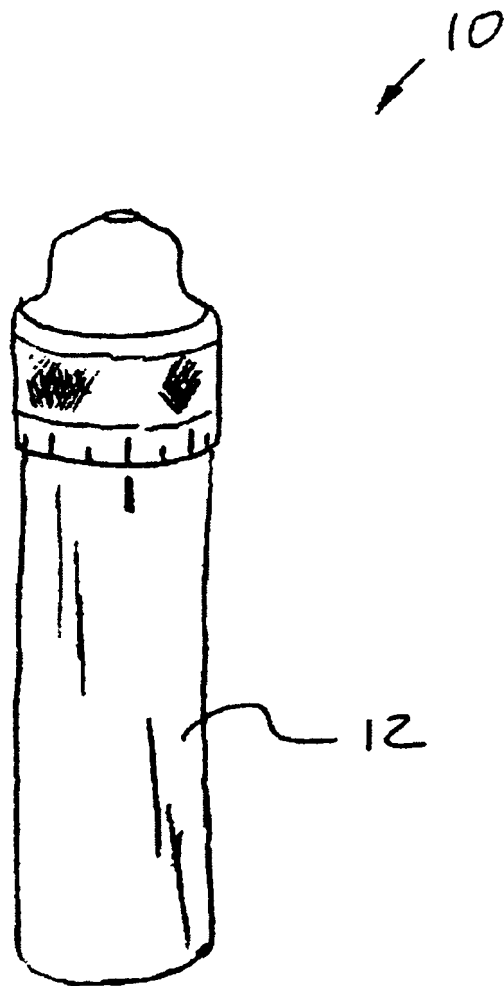


FIG- 1

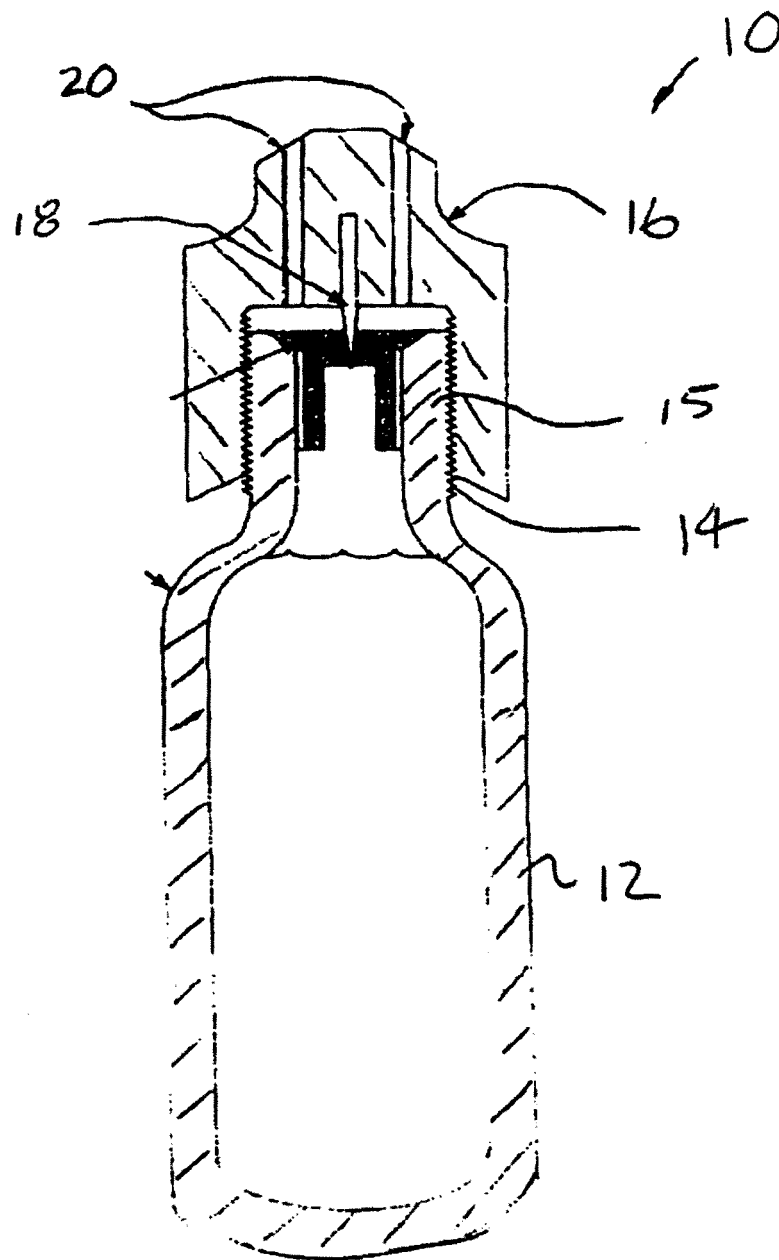
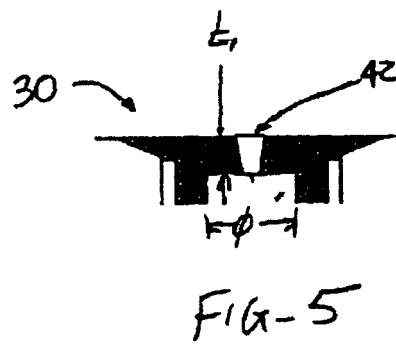
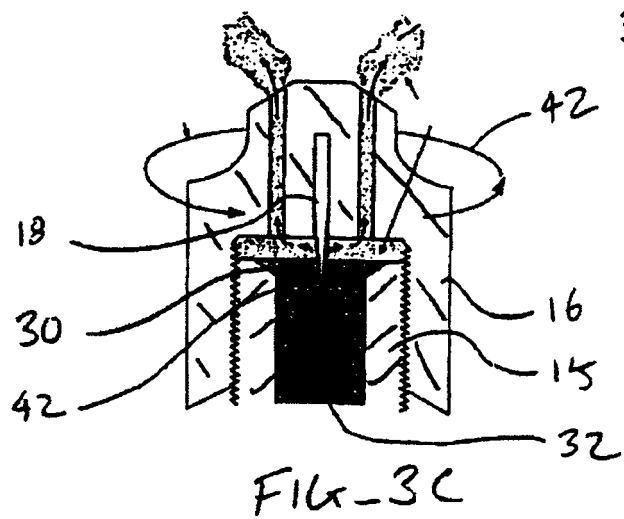
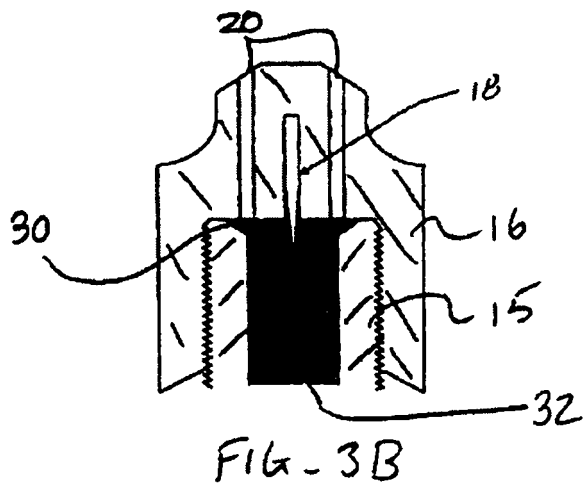
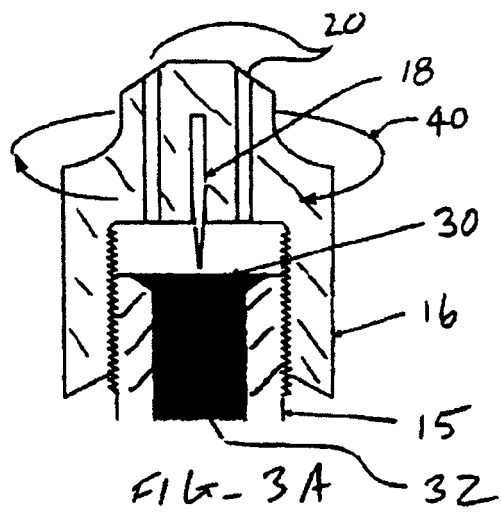
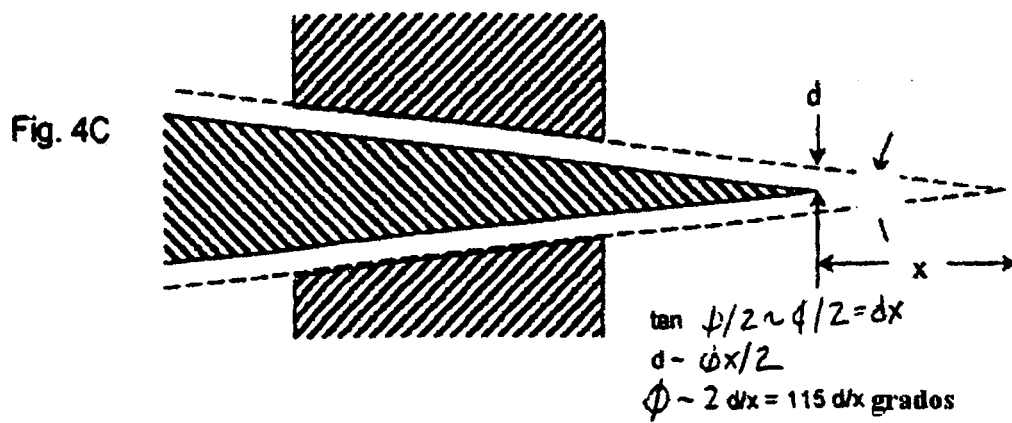
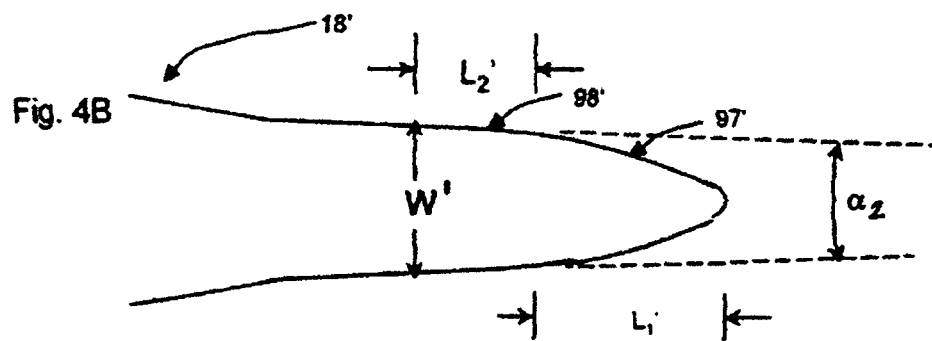
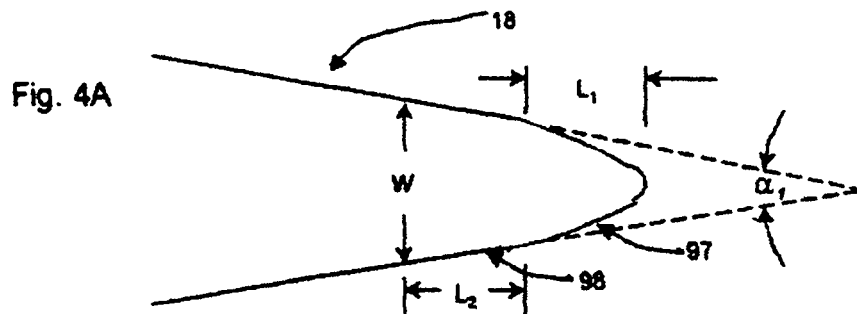
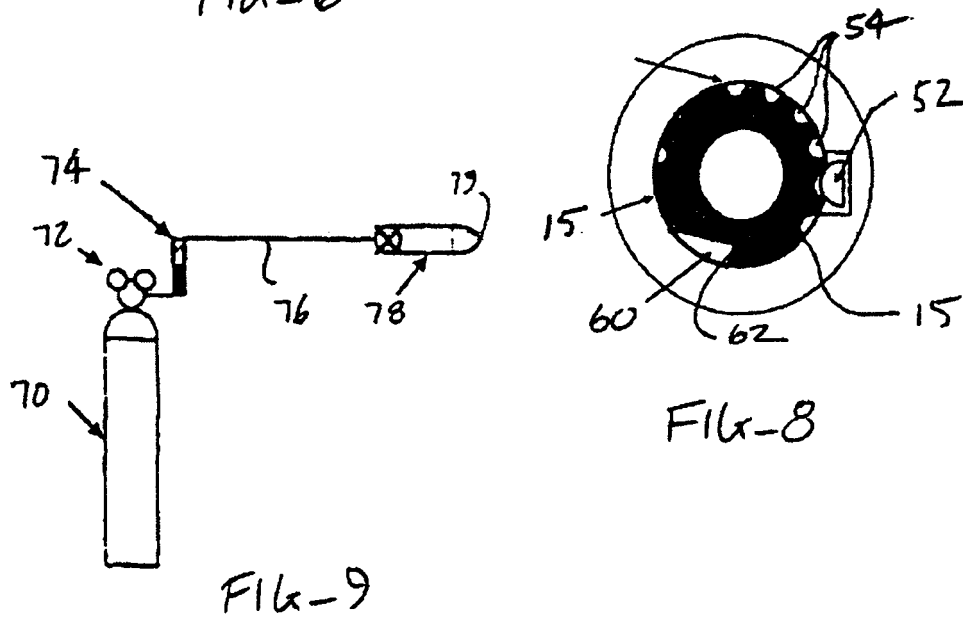
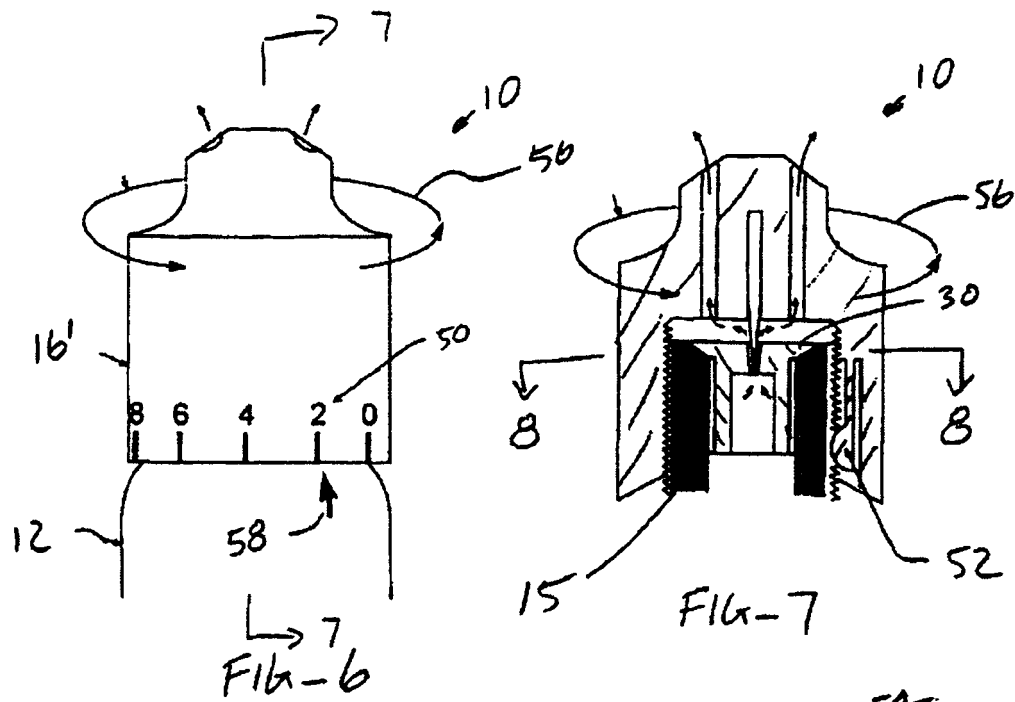


FIG-2







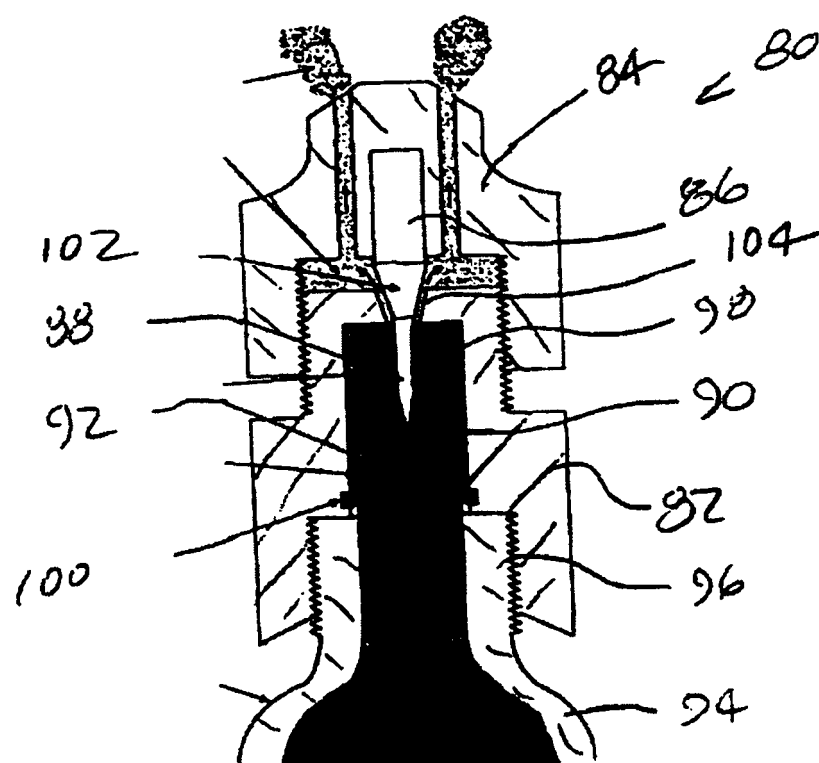


FIG- 9A

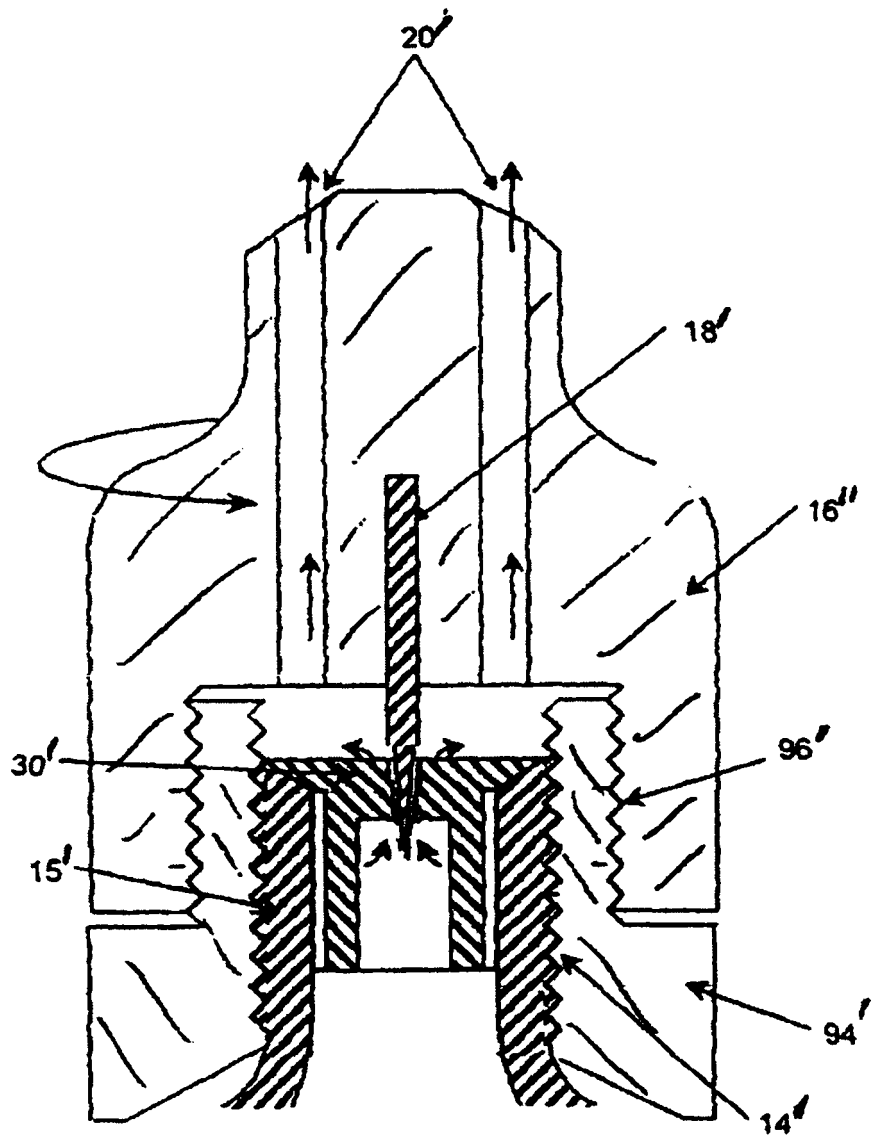


FIG- 9B

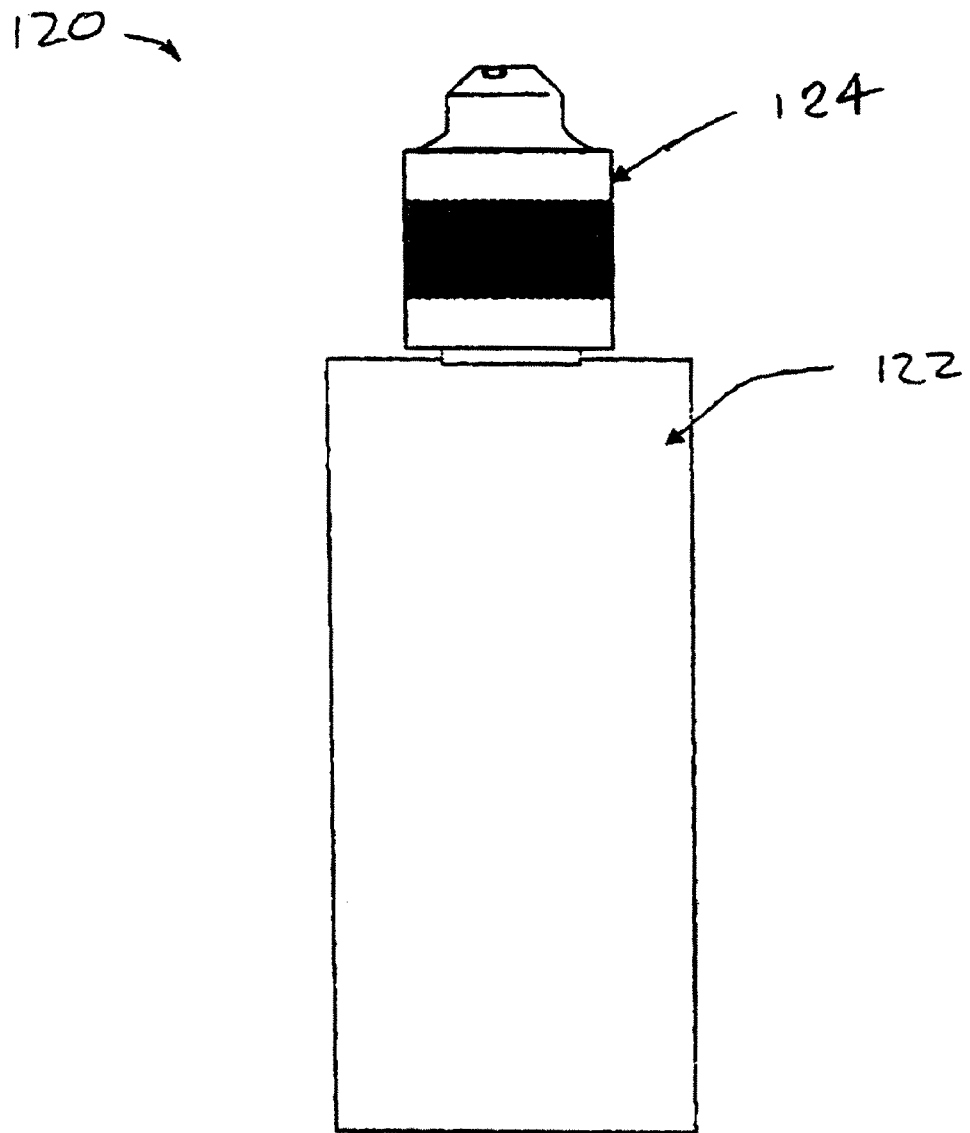


FIG-10

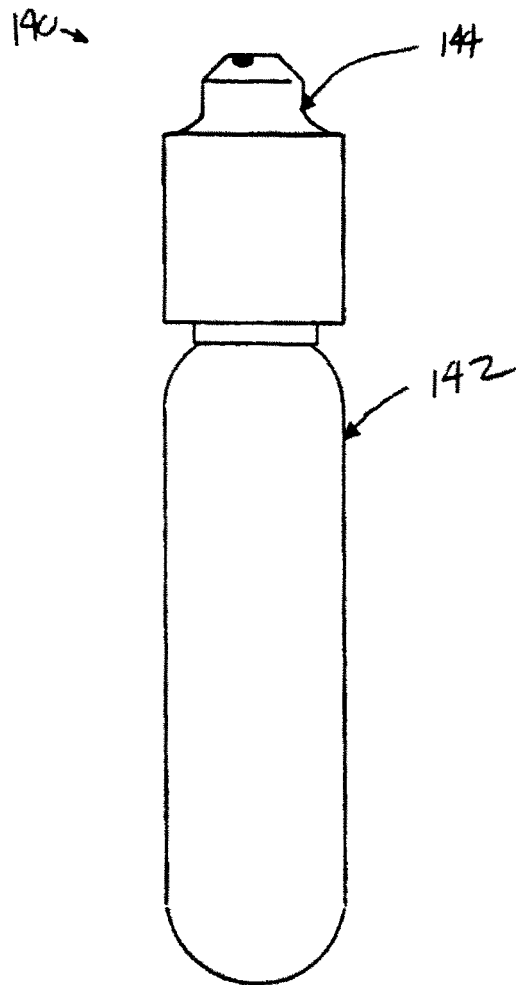


FIG-11

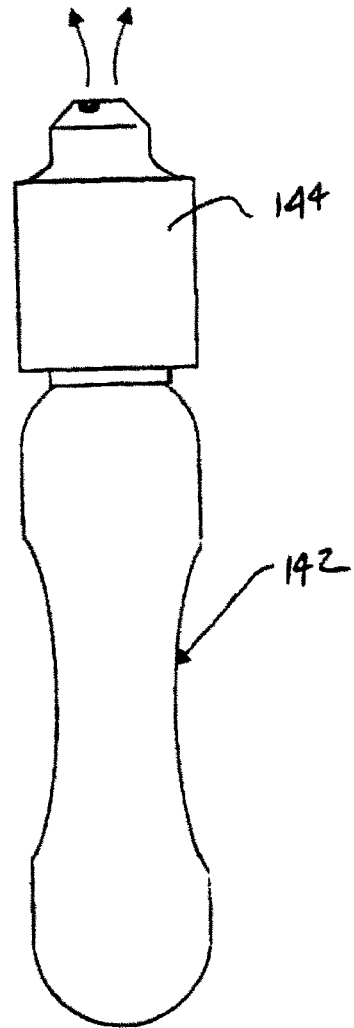


FIG-12

P.

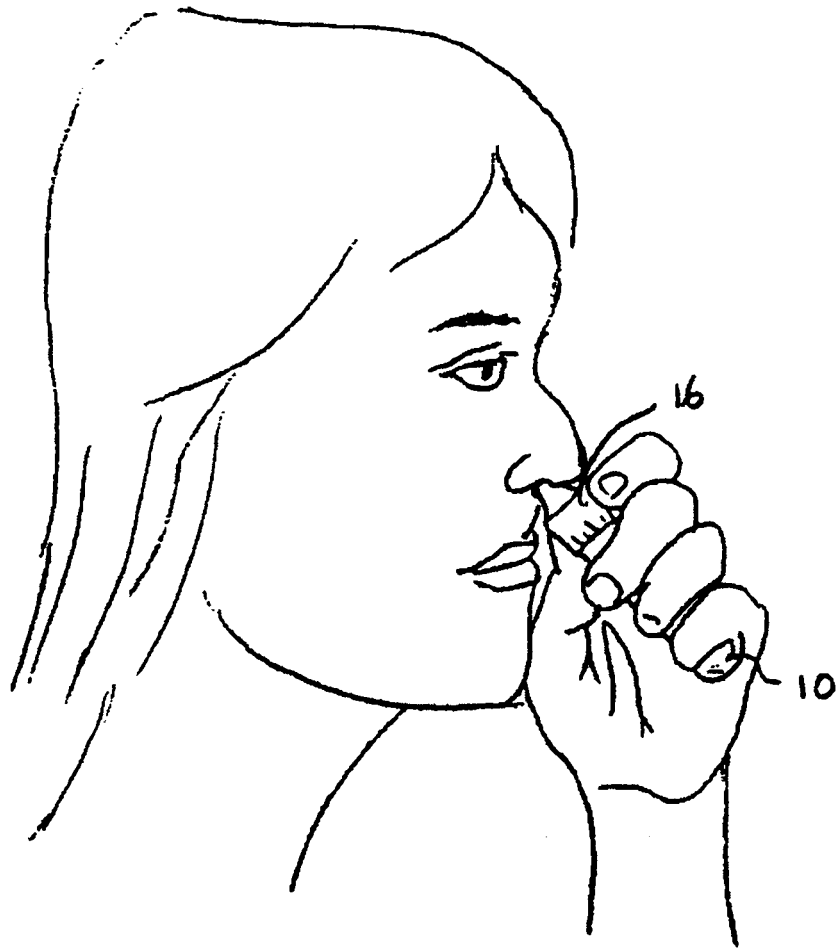


Fig-13

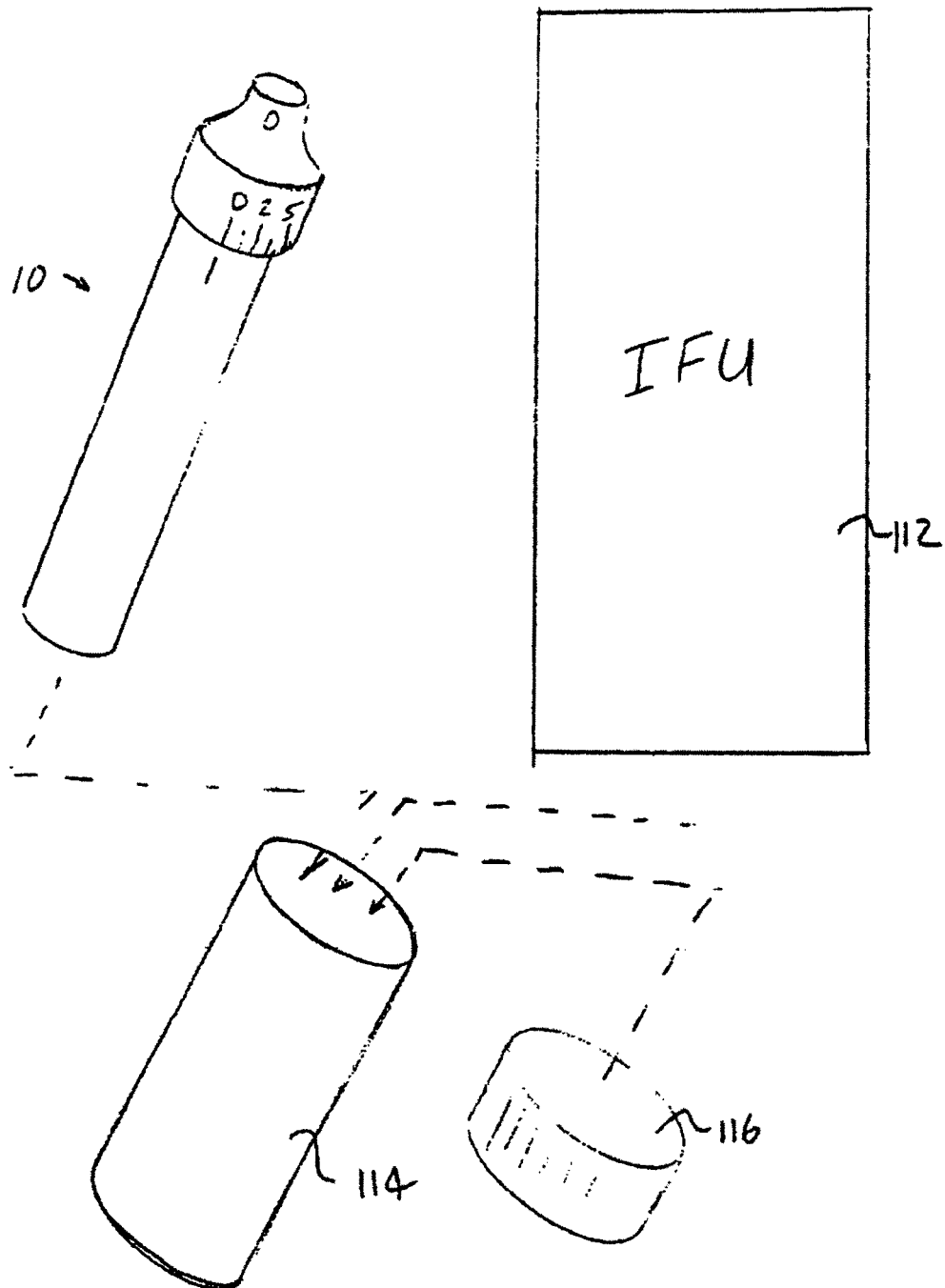


FIG - 14

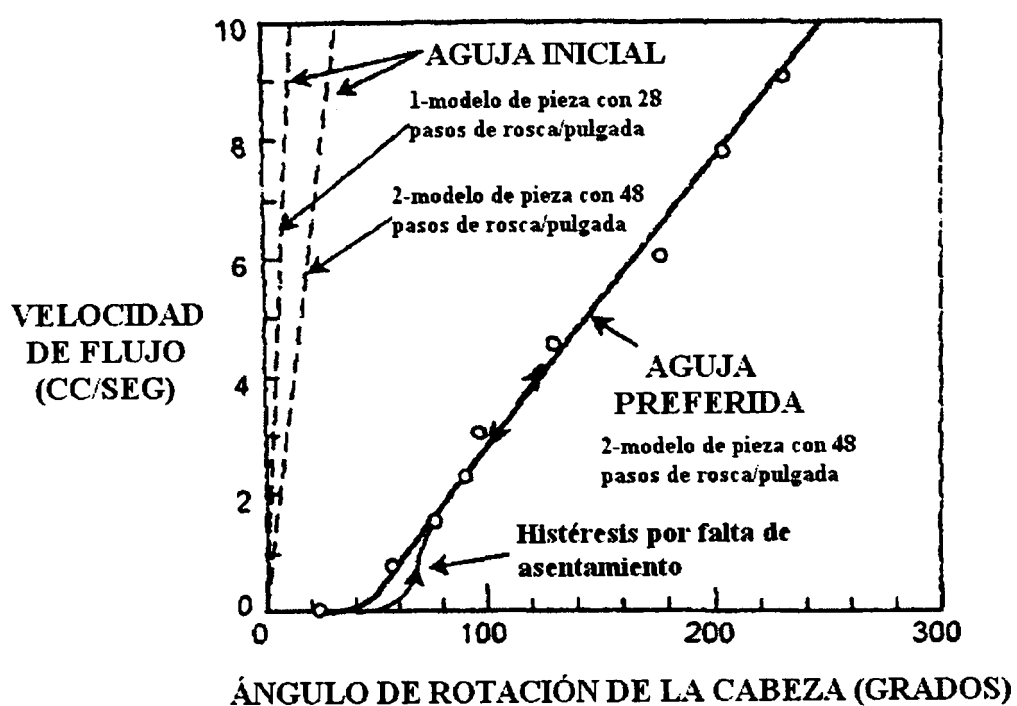


FIG - 15