

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 082**

51 Int. Cl.:

**A61M 11/02** (2006.01)  
**A61M 11/06** (2006.01)  
**A61M 16/04** (2006.01)  
**A61M 25/00** (2006.01)  
**A61M 16/00** (2006.01)  
**A61M 15/08** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2013** **PCT/EP2013/057744**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013** **WO2013160129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2013** **E 13715253 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016** **EP 2841135**

54 Título: **Sistema para la administración de un tensioactivo pulmonar por atomización**

30 Prioridad:

**23.04.2012 EP 12165234**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.06.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DELLACA', RAFFAELE y**  
**MILESI, ILARIA**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 616 082 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistema para la administración de un tensioactivo pulmonar por atomización

### Campo de tecnología

La presente invención se refiere al campo de instilación retrofaríngea del medicamento y en particular a un sistema para la administración de un tensioactivo pulmonar por atomización.

### Antecedentes de la invención

La administración de medicamento en los pulmones a menudo se enfrenta con el problema de encontrar el equilibrio correcto entre la eficacia y la invasividad del tratamiento. Esto es particularmente difícil con los recién nacidos (de aquí en adelante el término neonatos se utiliza como sinónimo de lactantes). Los neonatos prematuros pueden ser afectados por el nRDS (síndrome de distrés respiratorio neonatal), una enfermedad pulmonar debido a la inmadurez generalizada que causa la falta de tensioactivo pulmonar. Durante muchos años, el nRDS se ha tratado mediante la administración de tensioactivos pulmonares exógenos como bolo a través de instilación endotraqueal a los neonatos prematuros intubados mantenidos bajo ventilación mecánica. Aunque este tratamiento es muy efectivo, como lo demuestra la reducción de la mortalidad, puede presentar algunos inconvenientes que son intrínsecos a la ventilación mecánica (volu/barotrauma) y al procedimiento de intubación que es de todos modos invasivo.

En vista de las potenciales complicaciones asociadas con la intubación y la ventilación mecánica, la atención se ha centrado en diferentes enfoques de la administración de tensioactivos pulmonares exógenos. En particular, como un posible soporte respiratorio, se ha introducido el uso de procedimientos de ventilación no invasiva, tales como la presión positiva continua en la vía aérea nasal (nCPAP) temprana, que suministra aire a los pulmones a través de dispositivos nasales diseñados específicamente, tales como máscaras, cánulas o tubos. En cuidados intensivos neonatales.

Siguiendo esta orientación, en los últimos quince años también se ha prestado gran atención a encontrar una forma alternativa para la administración de tensioactivo pulmonar. La mayoría de los estudios realizados se han centrado en la administración de tensioactivo nebulizado (es decir, partículas con un diámetro de masa  $<10\text{ }\mu\text{m}$ ) por medio de nebulizadores comerciales conectados al circuito ventilador, sobre la base de la hipótesis de que una administración más suave y gradual debería evitar la alta fluctuación de la sangre cerebral que puede ocurrir con la administración de un bolo (Véase por ejemplo Mazela J, Merritt TA, Finner NN "Aerosolized surfactants" Curr Opin Pediatr. 2007; 19(2): 155; o Mazela J, Polin RA "Aerosol delivery to ventilated newborn infants: Historical challenges and new directions" Eur J Pediatr. 2011;1-12; or Shah S "Exogenous surfactant: Intubated present, nebulized future?" World Journal of Pediatrics. 2011; 7(1): 11-5). No obstante los resultados del tensioactivo más homogéneamente distribuidos, las mejoras de las funcionalidades pulmonares obtenidas en los diferentes estudios son muy contrastantes y no evidencian la efectividad del enfoque de nebulización. En otros estudios, el sistema de nebulización de tensioactivos se conectó a ajustes de ventilador no invasivo (es decir, CPAP a través de cánulas nasales); en estas condiciones la cantidad de tensioactivo nebulizado que alcanzó el pulmón parecía ser insignificante (menos del 20%). Además, el tensioactivo nebulizado administrado durante la CPAP no tiene efectos beneficiosos concluyentes sobre la funcionalidad pulmonar como se muestra en estudios piloto sobre neonatos prematuros (ver, por ejemplo Berggren E, Liljedhal M, Winblad B, Andreasson B, Curstedt T, Robertson B, et al "Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome" Acta Paediatrica 2000;89 (4): 460-4; o Finner NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R "An open label, pilot study of Aerosurf combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates" Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery. 2010; 23(5): 303-9; o Jorch G, Hartl H, Roth B, Kribs A, Gortner L, Schaible T, et al "Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants" Pediatr Pulmonol. 1997; 24(3):222-4). Los estudios son muy variados y los autores aplican diferentes condiciones con referencia a varios parámetros, por ejemplo: 1) colocación y tipo de generador de aerosol, 2) modo de ventilación, 3) humedad, 4) flujo de aire, 5) tamaño de partícula, 6) modelos nRDS, 7) dilución de tensioactivo, etc.

Por lo tanto, es difícil hacer una comparación adecuada entre ellos. Sin embargo, los sistemas conocidos generalmente no demuestran ser muy efectivos. Además, cuando un tensioactivo en aerosol se administra con un nebulizador a través de una máscara y no se sincroniza con la respiración del neonato, alguna parte puede ser exhalada durante la expiración y se deposita en las vías respiratorias superiores o tuberías/conexiones o es exhalada por los miembros expiratorios. Además, la administración del tensioactivo nebulizado añade espacio muerto a los circuitos respiratorios y, considerando que los recién nacidos prematuros pueden tener un volumen tidal de 1 ml o incluso menos, esto puede promover la retención de  $\text{CO}_2$  que, finalmente, puede ser peligrosa si se llega a una situación final de hipercapnia.

Un enfoque interesante que puede mitigar parcialmente el riesgo anterior ha sido propuesto por Wagner et al (Wagner MH, Amthauer H, Sonntag J, Drenk F, Eichstadt HW, Obladen M "Endotracheal surfactant atomization: an alternative to bolus instillation?" Crit Care Med. 2000; 28(7):2540) que muestran resultados alentadores. Se basa en un tubo traqueal modificado con un atomizador insertado en la punta del tubo que produce partículas que tienen un SMD (diámetro medio de Sauter)  $> 100\text{ }\mu\text{m}$ , solo durante la inspiración (identificado por un operador). La elección

de poner el atomizador directamente en el tubo ha sido un desafío tecnológico.

Los resultados prometedores del enfoque de Wagner se deben probablemente a las dimensiones más grandes de las partículas que permiten la distribución y absorción del tensioactivo pulmonar similar a los mecanismos implicados en la administración del bolo. En particular, se puede postular que las partículas grandes se depositarán en las vías respiratorias más centrales, y pueden llegar a los alvéolos no expandidos por gradiente de difusión, efecto Marangoni y capilaridad, mientras que, al contrario, las partículas nebulizadas pequeñas, que pueden pasar a través de las vías respiratorias superiores, es probable que se exhale durante la expiración o se depositen en los alvéolos ya abiertos que produce el flujo de aire durante la respiración, sin llegar a la región de atelectásica del pulmón y contribuye a una distribución aún más heterogénea de las constantes de tiempo pulmonar. Otra ventaja de Wagner es que el tensioactivo pulmonar se administra solo durante la fase de inspiración y esto ayuda a controlar mejor la cantidad de medicamento administrado efectivamente (con mejoras en términos de ahorro y resultados clínicos).

Un inconveniente de Wagner es que el tubo debe llegar a la tráquea (donde se coloca el nebulizador), con el fin de poder administrar las partículas de gran tamaño que se puede filtrar por las vías respiratorias superiores, y este procedimiento es invasivo y puede causar problemas, en particular para neonatos. Por otra parte, todos los sistemas conocidos de la técnica anterior que implementan un procedimiento de administración no invasiva (es decir, que no entra en el tubo traqueal) son capaces de administrar solo partículas de tamaño pequeño que son capaces de superar la barrera externa, pero son menos eficientes para alcanzar todos las regiones pulmonares que necesitan tratamiento.

Además, de acuerdo con el experimento de Wagner, la "sincronización" de la administración del medicamento con el ritmo de inspiración se hace manualmente, lo que no es ideal por razones obvias, que incluyen un desecho del producto. Por otra parte, todos los intentos conocidos en la técnica para implementar tal sincronización, por ejemplo los descritos en el documento EP 0692273, dependen de la presencia de dispositivos tales como un ventilador mecánico. Sin embargo, esta solución necesita conexiones a la vía aérea del recién nacido, lo que añade espacio muerto y carga mecánica a la respiración del paciente.

Por todos estos motivos, se apreciaría mucho un procedimiento y un sistema no invasivos mejores para administrar el tensioactivo exógeno que es capaz de combinar las ventajas de la nebulización de partículas de gran tamaño con una sincronización automática apropiada de la administración.

### **Objetos de la invención**

Es un objeto de la presente invención para superar al menos algunos de los problemas asociados con la técnica previa.

### **Resumen de la invención**

La presente invención proporciona un sistema expuesto en la reivindicación 1, un programa de computadora expuesto en la reivindicación 8, y un kit expuesto en la reivindicación 9.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema para administrar un medicamento a los pacientes que respira espontáneamente, que comprende: i) un catéter flexible adaptada para llegar a la región retrofaringea del paciente, el catéter que incluye al menos un primer canal que está adaptado para transportar en la región faríngea del paciente un flujo de medicamento líquido y al menos un segundo canal adaptado para transportar en la región faríngea del paciente de un flujo de gas presurizado; ii) primer medio de bombeo conectado a un primer extremo del al menos el primer canal, adaptado para crear una presión baja que empuja la columna del medicamento líquido hacia el segundo extremo del al menos primer canal; iii) segundo medio de bombeo conectado a un primer extremo del al menos segundo canal, adaptado para crear el flujo de gas presurizado; de modo que cuando la columna del medicamento líquido y el gas presurizado se encuentran en la cavidad faríngea, la columna de líquido se rompe en una pluralidad de partículas, lo que causa que el medicamento atomizado sea liberado en los pulmones del paciente; iv) una unidad de control configurada para controlar el medio de bombeo; y v) un sensor de presión conectado a al menos primer canal para medir un valor indicativo de la presión en la cavidad faríngea del paciente, tal valor se usa por la unidad de control para determinar si el paciente está en una fase de inspiración o en expiración y en el que, en uso, el primer medio de bombeo se activan selectivamente por la unidad de control solo durante la fase de inspiración.

El uso del lumen lleno de líquido del catéter para estimar las oscilaciones de presión en la cavidad faríngea permite ventajas específicas en comparación con otros enfoques: 1) proporciona una respuesta muy rápida del sistema transductor catéter-presión (los líquidos no son compresibles y añade una distensibilidad mínima del sistema de medición, lo que produce constantes de tiempo muy rápidas), lo que permite una rápida detección de la fase respiratoria de los recién nacidos (la frecuencia respiratoria de los recién nacidos prematuros pequeños puede ser mayo de 60 respiraciones por minuto, un orden de magnitud mayor que la de los adultos) ; 2) el uso de catéteres desechables pequeños y bajo costos sin lúmenes extra para el muestreo de presión y con el transductor de presión colocado cerca del dispositivo principal; 3) la presencia de líquido en el lumen impide que la punta del catéter sea ocluida por los fluidos siempre presentes en la faringe, por ejemplo saliva o humedad debido al ambiente saturado de vapor de agua, una ventaja importante frente a los lúmenes llenos de aire para la detección de presión; 4), ya que

la oscilación de presión debida a la vía de baja resistencia proporcionada por el lumen lleno de líquido es pequeña en comparación con los gases, es mucho más fácil detectar las oscilaciones de presión muy pequeñas en la cavidad faríngea debido a la respiración del recién nacido, Que son del orden de 1 cm H<sub>2</sub>O.

5 Preferiblemente, el catéter está hecho de material plástico flexible y como alternativa puede incluir un andamiaje parcialmente rígido. Preferiblemente, el al menos segundo canal incluye una pluralidad de canales dispuestos alrededor del primer canal.

Preferiblemente, el medicamento en aerosol comprende un tensioactivo pulmonar exógeno, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos pulmonares naturales modificados (por ejemplo, poractant alfa), tensioactivos artificiales y tensioactivos reconstituidos, mientras que el gas presurizado incluye aire u oxígeno.

10 De acuerdo con una realización adicional, el catéter incluye unos medios espaciadores dispuestos en su superficie externa de manera que, cuando el catéter está en su sitio para el tratamiento de aerosol, el segundo extremo del al menos primero y al menos segundo canal se mantienen separados de la pared de la cavidad faríngea.

15 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un kit que comprende: a) una composición farmacéutica que comprende un tensioactivo pulmonar suspendido en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable; b) el sistema de la invención; c) medios para ubicar y/o facilitar la introducción del catéter en la región retrofaríngea; y d) medios de recipiente para contener la composición farmacéutica, el sistema y los medios de ubicación. Se describe un procedimiento para prevenir y/o tratar una enfermedad de distrés respiratorio en neonatos prematuros de respiración espontánea, que comprende la etapa de administrar un tensioactivo pulmonar que respiran espontáneamente, dicho procedimiento comprende la etapa de administrar un tensioactivo pulmonar en la cavidad retrofaríngea de dichos neonatos. Un aspecto adicional de la presente invención proporciona un programa de computadora para controlar tal procedimiento.

25 El sistema de acuerdo con realizaciones preferidas de la presente invención permite optimizar la dispensación de tensioactivo con una administración eficiente de las partículas atomizadas a los pulmones sin requerir una operación invasiva para colocar el catéter. El sistema de la presente invención proporciona varias ventajas que incluyen: un proceso de atomización más suave, gracias al catéter de atomización por chorro de aire, cuyo impacto mecánico sobre el tensioactivo es mínimo; una fabricación más fácil y un diseño más compacto del catéter de atomización gracias a la ausencia de la conicidad final; la posibilidad de controlar y sincronizar con el patrón de respiración del paciente sin la introducción de un sensor, conexiones en la abertura de la vía aérea o un segundo lumen; la flexibilidad del dispositivo, que se puede usar durante la respiración espontánea o cuando se proporciona un soporte respiratorio no invasivo, tal como durante nCPAP u otros procedimientos de ventilación no invasivos tales como la ventilación con presión positiva intermitente nasal (NIPPY); el uso de componentes que ya son familiares para el personal del hospital, por ejemplo, catéteres y sensores de presión desechables (similares a los utilizados para el control invasivo de las presiones sanguíneas); toda la parte en contacto con el tensioactivo pulmonar y el paciente son de bajo costo y desechables, lo que otorga tratamientos higiénicos y más seguros que los de la técnica anterior, lo que es particularmente importante cuando el paciente es un neonato prematuro.

### Breve descripción de los dibujos

A continuación se hará referencia, a modo de ejemplo, a los dibujos adjuntos, en los que:

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

40 La Figura 2 muestra un ejemplo de un catéter multi-canal usado en el sistema de acuerdo con una realización de la presente invención;

La Figura 3 muestra un ejemplo de la dimensión de las partículas de tensioactivo (Curosurf<sup>TM</sup>) atomizado usando el sistema de acuerdo con la realización preferida de la presente invención.

45 La Figura 4a y 4b representa respectivamente un sensor de presión usado en el sistema de acuerdo con una realización de la presente invención y el circuito que controla el sensor de presión;

La Figura 5 muestra una señal de presión retrofaríngea ejemplificativa adquirida en un neonato prematuro.

La Figura 6 muestra un cuadro de flujo que muestra las principales etapas de un análisis estadístico realizado sobre la señal de presión retrofaríngea mostrada en la figura 5;

50 La Figura 7 muestra un diagrama del volumen tidal relacionado con los fetos tratados con el sistema de acuerdo con una realización de la presente invención;

### Definiciones

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

- i) tensioactivos pulmonares "naturales modificados" que son extractos de lípidos de pulmón de mamíferos picados o lavado de pulmón. Estas preparaciones tienen cantidades variables de proteínas SP-B y SP-C y, de acuerdo con el procedimiento de extracción, pueden contener lípidos tensioactivos no-pulmonares, proteínas u otros componentes. Algunos de los tensioactivos pulmonares naturales modificados presentes en el mercado, como Survanta<sup>TM</sup>, están enriquecidos con componentes sintéticos tales como tripalmitina, dipalmitoilfosfatidilcolina y ácido palmítico.
- ii) tensioactivos pulmonares "artificiales" que son simplemente mezclas de compuestos sintéticos, principalmente fosfolípidos y otros lípidos que están formulados para imitar la composición lipídica y el comportamiento del tensioactivo pulmonar natural. Están desprovistos de proteínas tensioactivas pulmonares;
- 10 iii) Tensioactivos pulmonares "reconstituidos" que son tensioactivos pulmonares artificiales a los que se han añadido proteínas/péptidos tensioactivos pulmonares aislados de animales o proteínas/péptidos fabricados mediante tecnología recombinante tales como los descritos en el documento WO 95/32992 o análogos de proteínas tensioactivas pulmonares sintéticas tales como las descritas en los documentos WO 89/06657, WO 92/22315 y WO 00/47623.
- 15 El término "procedimiento de ventilación no invasiva (NIV)" define una modalidad de ventilación que soporta la respiración sin necesidad de intubación.

#### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Con referencia a la Figura 1, se ilustra una implementación del sistema de acuerdo con una realización preferida de la presente invención. En el ejemplo discutido en la presente los autores abordamos el problema de administrar la cantidad correcta de medicamento atomizado a un paciente: en particular se administra un tensioactivo pulmonar (por ejemplo, poractant alfa, disponible comercialmente como Curosurf<sup>TM</sup> de Chiesi Farmaceutici SpA) a, por ejemplo, un neonato prematuro.

Sin embargo, cualquier tensioactivo pulmonar actualmente en uso, o desarrollado en lo sucesivo para su uso en el sistema de distrés respiratorio y otras afecciones pulmonares, podría ser adecuado para su uso en la presente invención. Estos incluyen tensioactivos pulmonares modificados naturales, artificiales y reconstituidos (PS). Los tensioactivos pulmonares naturales modificados actuales incluyen, pero sin limitación, tensioactivo pulmonar de lípido bovino (BLES<sup>TM</sup>, BLES Biochemicals, Inc. Londres, Ont.), Calfactant (Infasurf<sup>TM</sup>, Forest Pharmaceuticals, St. Louis, MO), bovactant (Alveofact<sup>TM</sup>, Thomae, Alemania), tensioactivo pulmonar bovino (tensioactivo pulmonar TA<sup>TM</sup>, Tokyo Tanabe, Japón), poractant alfa (Curosurf<sup>TM</sup>, Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Italia) y beractant (Survanta<sup>TM</sup>, Abbott Laboratories, Inc., Abbott Park, IL).

Ejemplos de tensioactivos artificiales incluyen, pero sin limitación, pumactante (A1ec<sup>TM</sup>, Britannia Pharmaceuticals, UK) y palmitato de colfoscerilo (Exoourf<sup>TM</sup>, GlaxoSmithKline, plc, Middlesex). Ejemplos de tensioactivos reconstituidos incluyen, pero sin limitación, lucinactante (Surfaxin<sup>TM</sup>, Discovery Laboratories, Inc., Warrington, Pa.) y el producto que tiene la composición descrita en la Tabla 2 del Ejemplo 2 del documento WO 2010/139442. Preferiblemente, el tensioactivo pulmonar es un tensioactivo natural modificado o un tensioactivo reconstituido. Más preferiblemente, el tensioactivo pulmonar es poractant alfa (Curosurf<sup>TM</sup>).

La dosis del tensioactivo pulmonar a administrar varía con el tamaño y la edad del paciente, así como con la gravedad de la afección del paciente. Los expertos en la técnica pertinente serán fácilmente capaces de determinar estos factores y de ajustar la dosis en consecuencia.

40 Un catéter 101 transporta el medicamento atomizado (por ejemplo, tensioactivo) directamente a la región retrofaríngea con el fin de aumentar la eficiencia de la administración del medicamento sin ser invasivo: esto es particularmente importante para pacientes muy jóvenes, tales como neonatos prematuros que padecen de síndrome de distrés respiratorio neonatal (nRDS). De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el catéter está hecho de material flexible biocompatible (por ejemplo, material plástico). Es posible acoplar el catéter con un andamiaje rígido (por ejemplo metálico) para aumentar la rigidez del dispositivo y para mejorar la facilidad de las operaciones de ubicación. La administración del medicamento atomizado se realiza por medio de una técnica de chorro de aire. El uso de aire para asistir a la atomización es una técnica bien conocida que proporciona una atomización completamente desarrollada también cuando se requieren condiciones de baja presión y bajo flujo (ver por ejemplo Arthur Lefebvre, "Atomization and spray", Taylor and Francis, 1989). Tal técnica se basa en una cantidad relativamente pequeña de gas (por ejemplo, aire, pero podría ser otro gas comprimido, por ejemplo oxígeno, nitrógeno o helio) que fluye en uno o más canales separados que el medicamento que se administra en forma líquida; El flujo de aire acelera y rompe la columna de líquido, lo que induce la atomización del medicamento. Por lo tanto, el catéter 101 incluye una pluralidad de canales (al menos dos, uno para el medicamento y otro para el aire) para transportar contemporáneamente el medicamento y el flujo de aire. La columna de medicamento líquido se rompe en gotitas por la turbulencia debido al flujo de aire próximo o alrededor cuando los dos flujos (aire y medicamento líquido) salen de los canales del catéter y se encuentran en la región retrofaríngea. Las gotitas atomizadas tienen un diámetro medio de al menos 80 micrones, preferiblemente superior a 100 micrones, más preferiblemente de 80-150 micrones. Se cree que este efecto es causado por el flujo de aire que acelera la

inestabilidad de la lámina fluida. El aire también ayuda a dispersar las gotitas, evitando la colisión entre ellas y facilitando la difusión del medicamento en los pulmones lo que reduce la probabilidad de contacto entre las partículas y la pared de la cavidad retrofaríngea.

El medicamento (por ejemplo, el tensioactivo) se suministra por medio de una bomba 103 conectada a un extremo del catéter, que fuerza al medicamento líquido a salir del extremo opuesto del catéter donde se encuentra con el flujo de aire (transportado por un canal diferente del catéter) y se atomiza, es decir, se rompe en una pluralidad de pequeñas partículas (gotitas) por el aire presurizado. La bomba 103 se puede obtener mediante un dispositivo capaz de generar un flujo, tal como una bomba de infusión: en una realización preferida de la presente invención, la bomba 103 está hecha de una estructura mecánica que comprende una estructura que contiene una jeringa con el medicamento líquido y un motor paso a paso que empuja el pistón de la jeringa. La bomba 103 es controlada por una unidad de control 109; tal unidad de control puede ser realizada en una computadora, un microprocesador o, más generalmente, cualquier dispositivo capaz de actividad de procesamiento de datos. Un dispositivo de bomba 105 (que incluye posiblemente una fuente presurizada y un regulador de presión y un filtro) está conectado al uno o más canales que transportan el flujo de aire. Los expertos en la técnica apreciarán que con el término bomba se incluye cualquier dispositivo capaz de proporcionar una presión a un flujo de líquido o un flujo de gas. La bomba 105 está controlada por una unidad de control, tal como se describió para la bomba 103. El flujo de la bomba 103 debe estar en el intervalo de 9-18 ml/H mientras que la presión de la bomba 105 debe estar comprendida entre 0,4 y 0,8 Atm (1 Atm = 1,01325 Bar).

En una realización preferida de la presente descripción, el catéter 101 incluye múltiples canales, con un canal principal (por ejemplo central) que transporta el tensioactivo, que está rodeado por una pluralidad de canales adicionales (por ejemplo laterales) que transportan un flujo de aire presurizado). La técnica de chorro de aire descrita en la presente proporciona la ventaja de una fragmentación más suave del tensioactivo. Los atomizadores de corriente para administración de fármacos se basan normalmente en orificios planos, mientras que el procedimiento descrito en la presente emplea un catéter de atomización usando el abordaje de chorro de aire. La configuración geométrica del orificio liso presenta normalmente un estrechamiento en la punta del catéter, la boquilla, que acelera el líquido, lo que produce una alta inestabilidad en presencia de una alta caída de presión (más de 1 Atm) y, como consecuencia, la fragmentación del líquido en partículas. Por el contrario, el catéter de chorro de aire del sistema de acuerdo con una realización preferida de la presente descripción es un catéter de múltiples lúmenes: el tensioactivo fluye en el lumen principal mientras que el aire presurizado fluye en los laterales. Las turbulencias generadas por el flujo de aire pequeño fragmentan el tensioactivo de una manera muy "suave". Además, el uso de orificios planos puede requerir una presión diferencial muy alta a través de la boquilla para inducir la atomización, mientras que el atomizador de chorro de aire no necesita una alta presión de accionamiento al tensioactivo, ya que el proceso de atomización es impulsado por la turbulencia del aire alrededor de la tensioactivo.

El tensioactivo pulmonar se administra preferiblemente como una suspensión en un medio acuoso estéril farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en una solución salina fisiológica acuosa tamponada (cloruro de sodio al 0,9% p/v). Su concentración deberá ser ajustada adecuadamente por el experto en la materia. Ventajosamente, la concentración del tensioactivo puede estar comprendida entre 2 y 160 mg/ml, preferiblemente entre 10 y 100 mg/ml, más preferiblemente entre 40 y 80 mg/ml.

El volumen aplicado no debe ser generalmente superior a 5,0 ml, preferiblemente no superior a 3,0 ml. En algunas realizaciones, podría ser de 1,5 ml o 3 ml.

Una característica adicional del sistema de acuerdo con la presente descripción es la de sincronizar la administración de tensioactivo pulmonar con la fase de respiración del paciente. Para implementar esta característica, se inserta un sensor de presión 107 a lo largo del catéter de tensioactivo, pero externamente al tubo faríngeo, y proporciona una medición indirecta pero exacta de las oscilaciones de presión faríngeas. Esta medición es posible debido a la presión relativamente baja en el canal que transporta el tensioactivo, lo que permite el uso de la línea de tensioactivos para medir la presión retrofaríngea con el objetivo de sincronizar la atomización con el patrón respiratorio de los pacientes y ayudar al personal médico asistente para colocar el catéter en el lugar adecuado y controlar el mantenimiento de la posición adecuada durante el tratamiento, lo que permite identificar la ubicación incorrecta de la punta del catéter (por ejemplo, en el esófago).

La Figura 2 muestra una implementación específica del catéter multicanal del sistema de acuerdo con una realización preferida de la presente invención. El atomizador de chorro de aire se realiza por medio de un catéter de multi-lumen con un lumen central interno 201 rodeado por varios lúmenes más pequeños 203. El tensioactivo fluye hacia el lumen central principal, impulsado por la bomba de infusión, mientras que el gas (por ejemplo aire, aire enriquecido con oxígeno u oxígeno puro), fluye a través de los lúmenes laterales. La caída de presión en el catéter central depende de su longitud y diámetro interno. En una realización preferida de la presente descripción, el catéter puede presentar una longitud de 7-15 cm y un diámetro interno de 0,4-0,6 mm. En este caso, la caída de presión está en el intervalo de 7,8 - 0,72 cmH<sub>2</sub>O, considerando un flujo de tensioactivo de 3 ml/20 min. De esta manera no se requiere una boquilla y la dimensión del tamaño de las partículas se determina principalmente por la presión del aire que fluye en el canal lateral. Para generar el flujo de gas en los lúmenes laterales se puede utilizar un compresor o una fuente de gas presurizado (por ejemplo, un cilindro o una toma de pared de gas médico): la presión es modulada por un regulador de presión con un filtro mecánico para evitar que el polvo fluya a través del sistema.

Tal flujo de gas presurizado no es capaz de alterar significativamente la presión en la faringe, ya que el flujo es bastante limitado y las estructuras anatómicas están abiertas a la atmósfera. La distribución del tamaño de las partículas obtenidas por medio de la realización preferida de la presente invención se ha caracterizado con un analizador de tamaño de difracción de láser comercial (Malvern, Insitex RT). Las mediciones se han llevado a cabo usando condiciones ejemplificativas de 0,5 bares de aire presurizado y un caudal de flujo de tensioactivo de 3 ml/20 minutos.

Como resultado, la mayor parte del tamaño de las partículas está comprendida entre 100-200 micrones. En particular, el valor medio es 137,47 micrones, el percentil 10 es 39,50 micrones, el percentil 90 es 130,63 micrones como se indica en la Figura 3.

Como una característica adicional posible, el catéter utilizado en el sistema de la presente descripción puede estar provisto de algunos espaciadores sobre la superficie externa que ayudan a ubicarlo y mantener una distancia mínima entre el propio catéter y la pared de la cavidad retrofaringea. Esta separación asegura que el tensioactivo atomizado es transportado al pulmón por flujo de aire inspiratorio y no proyectado sobre las paredes de la cavidad faringea. Un ejemplo se muestra en la Figura 2b, donde algunas nervaduras están corriendo a lo largo de la superficie externa del catéter; estas nervaduras también pueden tener una función de rigidez que añade algún tipo de rigidez al catéter (como una alternativa al andamiaje metálico mencionado anteriormente). Otras formas de las nervaduras son posibles, por ejemplo, pueden estar en forma de uno o más anillos que rodean el catéter a una distancia predeterminada entre sí: los expertos en la técnica apreciarán que se pueden implementar varias alternativas equivalentes.

El laringoscopio es otra herramienta conocida por el experto en la técnica, que se puede usar adecuadamente para colocar el catéter en la cavidad retrofaringea. Además, las pinzas de Magill, las cánulas orofaríngeas como la cánula de Mayo, de Guedel, de Safar y de Bierman pueden facilitar la introducción del catéter. En una realización preferida, la cánula de Mayo se utiliza tanto para facilitar la introducción como para mantener la punta del catéter en la posición apropiada, es decir, no cerca de la pared faringea y apuntando hacia la entrada de la tráquea durante todo el período de administración del tensioactivo.

La Figura 4a muestra una posible implementación del sensor de presión 107 mencionado anteriormente, que se utiliza en una realización de la presente invención para detectar la presión del aire que procede de o fluye hacia la cavidad faringea. Tal presión medida se usa como una indicación del ritmo de respiración del paciente y el sistema sincroniza la administración del medicamento conforme a ello. Esta sincronización trae grandes ventajas tanto en términos de eficacia del tratamiento como en la reducción del desperdicio de medicamento. La eficacia se debe al transporte del fármaco atomizado por el flujo inspiratorio; el ahorro es causado por el hecho de que el medicamento se administra solo cuando sea necesario, lo que evita desperdiciarlo mientras el paciente está exhalando. En una realización de la presente descripción, el sensor de presión se inserta a lo largo de la línea de tensioactivo y transduce la presión desde la punta del catéter (es decir, la presión en la faringe neonatal) al elemento sensor que actúa como una resistencia variable. Cuando el motor está activado, la jeringa empuja suavemente el tensioactivo en el catéter de atomización para permitir un flujo promedio de 3 ml/h (este parámetro se puede ajustar en el programa de tratamiento). Como se muestra en la Fig. 4b, el sensor aprovecha el fenómeno piezorresistivo para convertir la presión mecánica en una caída de voltaje; tiene una conexión interna del puente de Wheatstone, que significa que está compensado internamente para las fluctuaciones de la temperatura ambiente.

El sensor puede ser por ejemplo un sensor de presión desechable, similar al utilizado para la medición invasiva de la presión arterial. La administración de tensioactivo solo durante la fase de inspiración es una gran ventaja proporcionada por la presente invención: esto da como resultado un mejor control de la cantidad efectiva que alcanza los alvéolos y evita el desperdicio del tensioactivo suministrado. Esto requiere la medición de una señal relacionada con el patrón de respiración en la condición de ventilación del neonato prematuro (respiración espontánea y mantenida bajo nCPAP u otro procedimiento no invasivo de ventilación tal como NIPPY) para detectar la inspiración final y la expiración final y predecir el "futuro" patrón de respiración del bebé.

En la Figura 5 se informan gráficos de presión retrofaringea de un bebé prematuro representativo con edad gestacional de 28 semanas y un peso corporal de 1650 g. El panel a muestra toda la pista caracterizada por una variabilidad muy alta con varios picos y fluctuaciones de la línea de base; en el panel b se informa una ampliación de la misma señal. Se ha realizado un análisis estadístico de los datos y se ha diseñado un algoritmo predictivo, cuyas etapas principales se informan en el diagrama de flujo de la Figura 6, con las funciones relativas. En particular, tras la eliminación de tendencias y ruido de alta frecuencia, se integra la señal para obtener una nueva señal proporcional al volumen pulmonar, y al buscar máximos y mínimos es posible detectar los puntos inspiratorio final y espiratorio final. Nuestro análisis estadístico incluye también la medición de la presión involucrada, que es de aproximadamente 1 cmH<sub>2</sub>O en todas las condiciones diferentes.

Mediante el uso de este enfoque se ha obtenido en simulación ejemplificativa, la administración del  $97 \pm 0,8\%$  de tensioactivo en  $60 \pm 21$  min en 7 neonatos prematuros con una edad gestacional de  $29,5 \pm 3$  semanas y un peso corporal de 1614 g ( $\pm 424$  g).

Todas las operaciones del sistema descrito en la presente están controladas por un microprocesador (por ejemplo, un microcontrolador de la familia PIC18F por Microchip Technology Inc.) que ejecuta un software adaptado para

implementar el método aquí descrito.

Se apreciará que se pueden realizar alteraciones y modificaciones a las anteriores sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Naturalmente, a fin de satisfacer requerimientos locales y específicos, un experto en la técnica puede aplicar a la solución descrita anteriormente muchas modificaciones y alteraciones. Particularmente, aunque la presente descripción se ha descrito con un grado profundo de particularidad con referencia a su realización preferida, se debe entender que son posibles omisiones, sustituciones y cambios en la forma y detalles, así como en otras realizaciones; además, está expresamente previsto que elementos y/o etapas de método específicos descritos en conexión con cualquier realización de la descripción descrita se pueden incorporar en cualquier otra realización como un tema general de elección de diseño.

Por ejemplo, consideraciones similares se aplican si los componentes (por ejemplo, microprocesadores o computadoras) tienen estructura diferente o incluyen unidades equivalentes; en cualquier caso, es posible sustituir las computadoras por cualquier entidad de ejecución de código (tal como un PDA, un teléfono móvil y similares).

Consideraciones similares se aplican si el programa (que se puede usar para implementar algunas realizaciones de la descripción) está estructurado de una manera diferente, o si se proporcionan módulos o funciones adicionales; asimismo, las estructuras de memoria pueden ser de otros tipos, o se pueden reemplazar con entidades equivalentes (no necesariamente constituidas por medios de almacenamiento físicos). Además, la solución propuesta se presta a ser implementada con un método equivalente (con etapas similares o adicionales, incluso en un orden diferente). En cualquier caso, el programa puede adoptar cualquier forma adecuada para ser utilizada por o en conexión con cualquier sistema de procesamiento de datos, tal como software externo o residente, firmware o microcódigo (ya sea en código objeto o en código fuente). Además, el programa se puede proporcionar en cualquier medio utilizable por computadora; el medio puede ser cualquier elemento adecuado para contener, almacenar, comunicar, propagar o transferir el programa. Ejemplos de tales medios son discos fijos (en los que el programa se puede cargarse previamente), discos removibles, cintas, tarjetas, cables, fibras, conexiones inalámbricas, redes, ondas de radiodifusión y similares; por ejemplo, el medio puede ser del tipo electrónico, magnético, óptico, electromagnético, infrarrojo o semiconductor.

En cualquier caso, la solución de acuerdo con la presente descripción se presta a ser llevada a cabo con una estructura de hardware (por ejemplo, integrada en un chip de material semiconductor), o con una combinación de software y hardware. El sistema de la invención es particularmente adecuado para la prevención y/o el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio (RDS) del neonato (nRDS). Sin embargo, se puede usar ventajosamente para la prevención y/o tratamiento del RDS adulto/agudo ARDS) relacionadas con una deficiencia de tensioactivo o disfunción, así como de afecciones en las que puede haber dificultades respiratorias como consecuencia, por ejemplo, del síndrome de aspiración de meconio, infección pulmonar (por ejemplo, neumonía), lesión pulmonar directa y displasia broncopulmonar.

De manera ventajosa, el sistema de la invención se aplica a neonatos prematuros que respiran espontáneamente y preferiblemente a neonatos de peso al nacer extremadamente bajo (ELBW), muy bajo peso al nacer (VLBW) y de bajo peso al nacer (LBW) de 24-35 semanas de edad gestacional, que muestran signos tempranos de síndrome de distrés respiratorio indicados por signos clínicos y/o demanda suplementaria de oxígeno ( $\text{FiO}_2 > 30\%$ ).

De manera más ventajosa, se aplica la presión positiva continua en la vía aérea nasal (nCPAP) a dichos neonatos, de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Preferiblemente, se utilizan una máscara nasal o cánulas nasales. Se puede usar cualquier máscara nasal comercialmente disponible, por ejemplo las proporcionadas por The CPAP Store LLC, y la CPAP Company. La CPAP nasal se aplica típicamente a una presión comprendida entre 1 y 12 cm de agua, preferiblemente 2 y 8 cm de agua, aunque la presión puede variar de acuerdo con la edad de neonato y de la afección pulmonar.

Otros procedimientos de ventilación no invasiva, como la ventilación con presión positiva intermitente nasal (NIPPV), la cánula nasal de flujo alto (HFNC) y la presión positiva de vías respiratorias de dos niveles (BiPAP) se pueden aplicar alternativamente a los neonatos. La invención se ilustra en detalle mediante el siguiente Ejemplo.

La eficacia in vivo del tensioactivo atomizado (en este ejemplo poractant alfa, como se ha definido anteriormente) se evaluó en conejos recién nacidos prematuros al 27º día de gestación (término =  $31 \pm 1$  días). El modelo elegido se parece mucho a las condiciones de los bebés prematuros afectados por RDS en que los pulmones de estos animales no son todavía capaces de producir su propio tensioactivo, pero pueden garantizar el intercambio de gases para que puedan expandirse en respuesta a la administración exógena de tensioactivo.

Los tratamientos se realizaron por vía intratraqueal con un volumen de 2 ml/kg, correspondiente a una dosis de 160 mg/kg. Los fetos, paralizados con bromuro de pancuronio (0,02 mg i.p.), luego se colocaron en el sistema de pletismografía a 37 °C y ventilados con oxígeno puro a presión constante (frecuencia 40/min, relación inspiración/expiración 60/40). No se aplicó presión positiva de expiración final (PEEP). Se aplicó primero una presión "de apertura" de 35 cmH<sub>2</sub>O durante 1 min para superar la resistencia inicial debida a la capilaridad en vías respiratorias de conducción más finas. A continuación se siguió 15 min a 25 cmH<sub>2</sub>O, 5 min a 20 cmH<sub>2</sub>O, 5 min a 15 cmH<sub>2</sub>O y de nuevo a 25 cmH<sub>2</sub>O durante los 5 min finales. El flujo respiratorio se midió cada 5 minutos mediante un



tubo de Fleish conectado a cada cámara del sistema de pletismografía. El volumen tidal ( $V_t$ ) se obtuvo automáticamente mediante la integración de la curva de flujo.

Se realizaron dos series de experimentos.

5 En el primer conjunto, se han recibido cinco muestras (1 ml cada una). El tensioactivo pulmonar administrado en cada muestra es respectivamente: sin poractant alfa atomizado, sin poractant alfa atomizado a una presión de aire de 0,0, 0,2, 0,5 y 0,8 bar. El tensioactivo pulmonar se ha atomizado usando la realización preferida de la presente invención.

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

10 Todas las muestras atomizadas, que incluyen las que pasaron sin ninguna presión aplicada, resultaron tan eficaces como el poractant alfa no atomizado ( $P < 0,05$ , ANOVA de una vía seguido por el ensayo de Tukey, Graphpad Prism). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las diferentes condiciones de atomización.

15 En el segundo conjunto, se han recibido tres muestras (1 ml cada una). El tensioactivo pulmonar administrado en cada muestra es respectivamente: poractant alfa no atomizado, poractant alfa atomizado a una presión de aire de 0,2, 0,5 y 0,8 bar. En este conjunto de experimentos se incluyeron otros dos grupos, un grupo control sin ningún tratamiento y un grupo tratado con un lote de poractant alfa ya liberado al mercado. Los mismos resultados se observaron en el segundo conjunto de experimentos.

20 Como los resultados fueron consistentes en los dos conjuntos, los datos se han agrupado (Figura 7). El análisis estadístico de estos datos confirmó los resultados anteriores. En conclusión, el paso a través del atomizador, utilizando la realización preferida de esta invención, no afecta a la eficacia del poractant alfa en fetos prematuros de conejo. En particular, la atomización a presiones entre 0,2 y 0,8 bares no afecta significativamente a la eficacia de poractant alfa y la aplicación de 0,5 bares parece ser la más adecuada aunque no se ha observado diferencia estadísticamente significativa entre diferentes condiciones de atomización.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema para administrar un medicamento a pacientes que respiran espontáneamente, que comprende:

- i) un catéter flexible (101) adaptado para alcanzar la región retro-faríngea del paciente, el catéter que incluye al menos un primer canal (201) que está adaptado para transportar en la región faríngea del paciente un flujo de medicamento líquido y al menos un segundo canal (203) adaptado para transportar en la región faríngea del paciente un flujo de gas presurizado,

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

- iii) segundo medio de bombeo (105) conectado al primer extremo del al menos segundo canal (203), adaptado para crear el flujo de gas presurizado;

de modo que cuando la columna de medicamento líquido y el gas presurizado se encuentran en la cavidad faríngea, la columna de líquido se rompe en una pluralidad de partículas lo que causa que el medicamento atomizado sea liberado en los pulmones del paciente;

- iv) una unidad de control (109) configurada para controlar el medio de bombeo; y caracterizada porque también comprende:

- v) un sensor de presión (107) conectado a al menos el primer canal (201) para medir un valor indicativo de la presencia en la cavidad faríngea del paciente, tal valor es usado por la unidad de control (109) para determinar si el paciente está en una fase de inspiración o expiración y en el que, en uso, el primer medio de bombeo (103) es activado selectivamente por la unidad de control (109) solo durante la fase de inspiración.

2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos el segundo canal incluye una pluralidad de canal (203) dispuesto alrededor del primer canal (201).

3. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el catéter (101) está hecho de material plástico flexible.

4. El sistema de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el catéter (101) incluye un andamiaje parcialmente rígido.

5. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el catéter (101) incluye medios espaciadores (205) dispuesto en su superficie externo de modo que, cuando el catéter (101) está en el lugar para el tratamiento de aerosol, el segundo extremo del al menos primer y al menos segundo canal (201, 203) se mantienen separados de la pared de la cavidad faríngea.

6. El sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que al menos segundo canal (203) está adaptado para transportar aire presurizado.

7. El sistema de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el sistema está adaptado para administrar un medicamento a neonatos prematuros que respiran espontáneamente.

8. Un programa de computadora que comprende código de software adaptado para realizar, cuando el programa está ejecutado en una computadora, las etapas de

- activar selectivamente el primer medio de bombeo (103) para proporcionar en la cavidad retrofaríngea de un paciente que respira espontáneamente por medio de un catéter flexible multicanal (101) una columna de presión baja de medicamento líquido a través de al menos un primer canal (201) del catéter multi-canal (101);

- activar selectivamente el segundo medio de bombeo (105) para proporcionar un flujo de gas presurizado a través de al menos un segundo canal (203) del catéter multi-canal (101);

- detectar, por medio de un sensor de presión (107) que está conectado a al menos el primer canal (201), la actividad de inspiración del paciente;

en el que la columna de medicamento líquido se rompe en una pluralidad de partículas cuando la columna de líquido y el flujo de gas presurizado se encuentran en la cavidad retrofaríngea, de modo que el medicamento atomizado se libera en los pulmones del paciente; y en el que la etapa de proporcionar el medicamento líquido a través de al menos un primer canal (201) del catéter multi-canal (101) se realiza solo durante la actividad de inspiración.

9. Un kit que comprende: a) un medicamento líquido; b) el sistema de cualquier reivindicación 1 a 7; c) medios para ubicar y/o facilitar la introducción del catéter (101) en la región retro-faríngea; y d) medio de recipiente para contener el medicamento líquido, el sistema y el medio de ubicación.

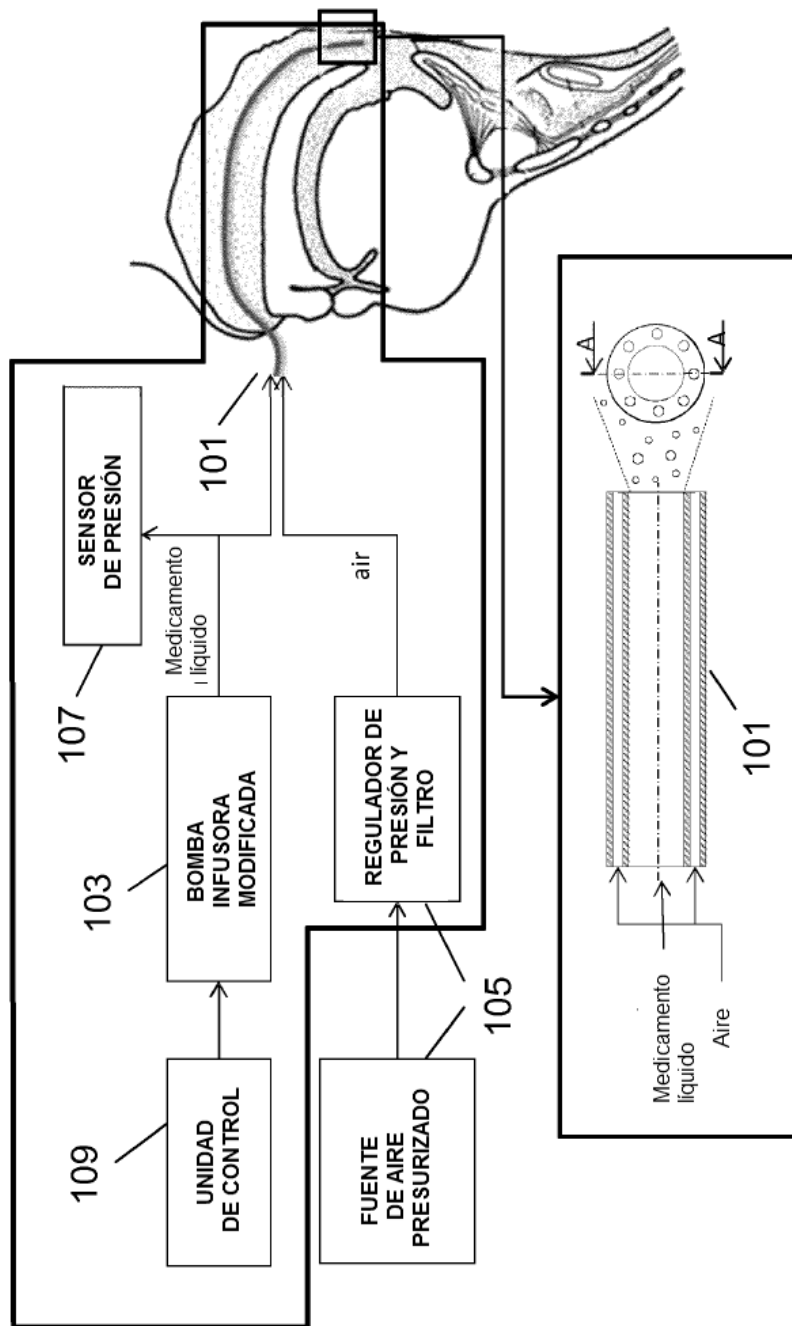
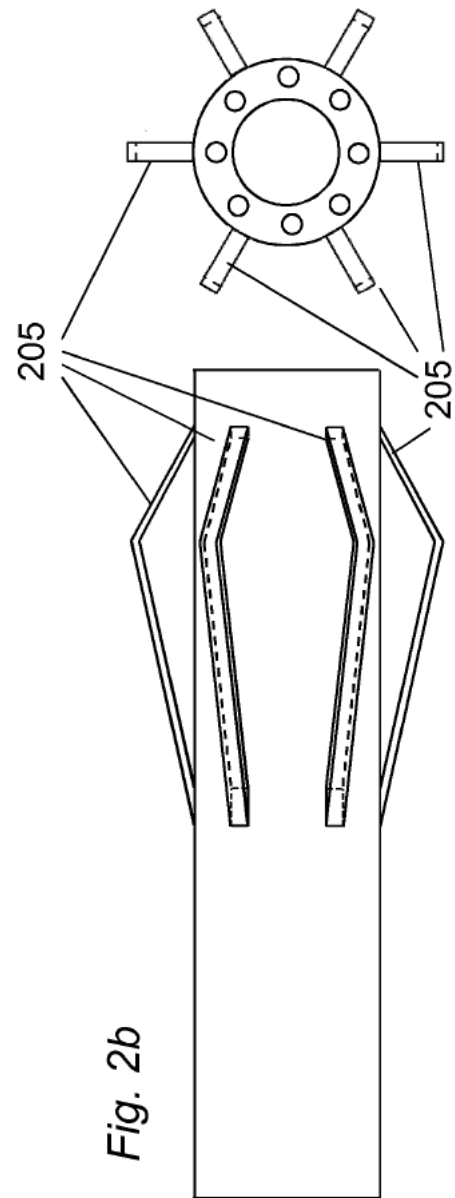
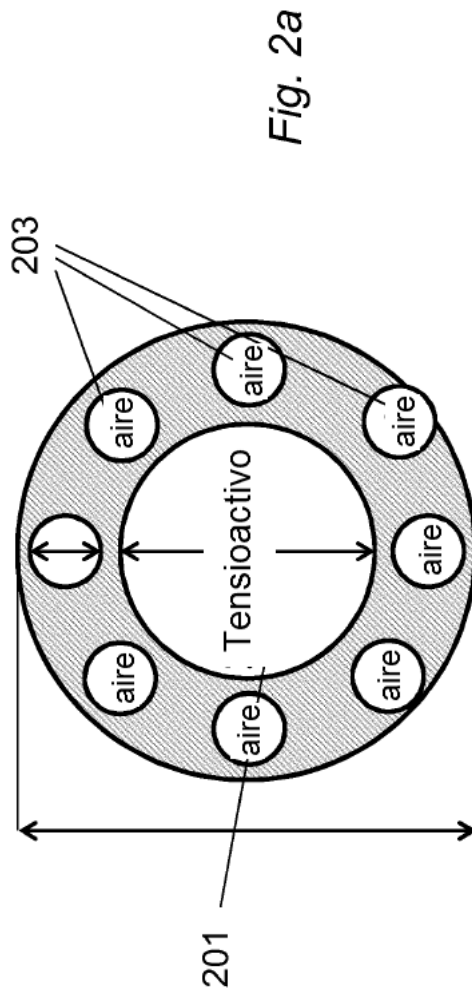


Fig. 1



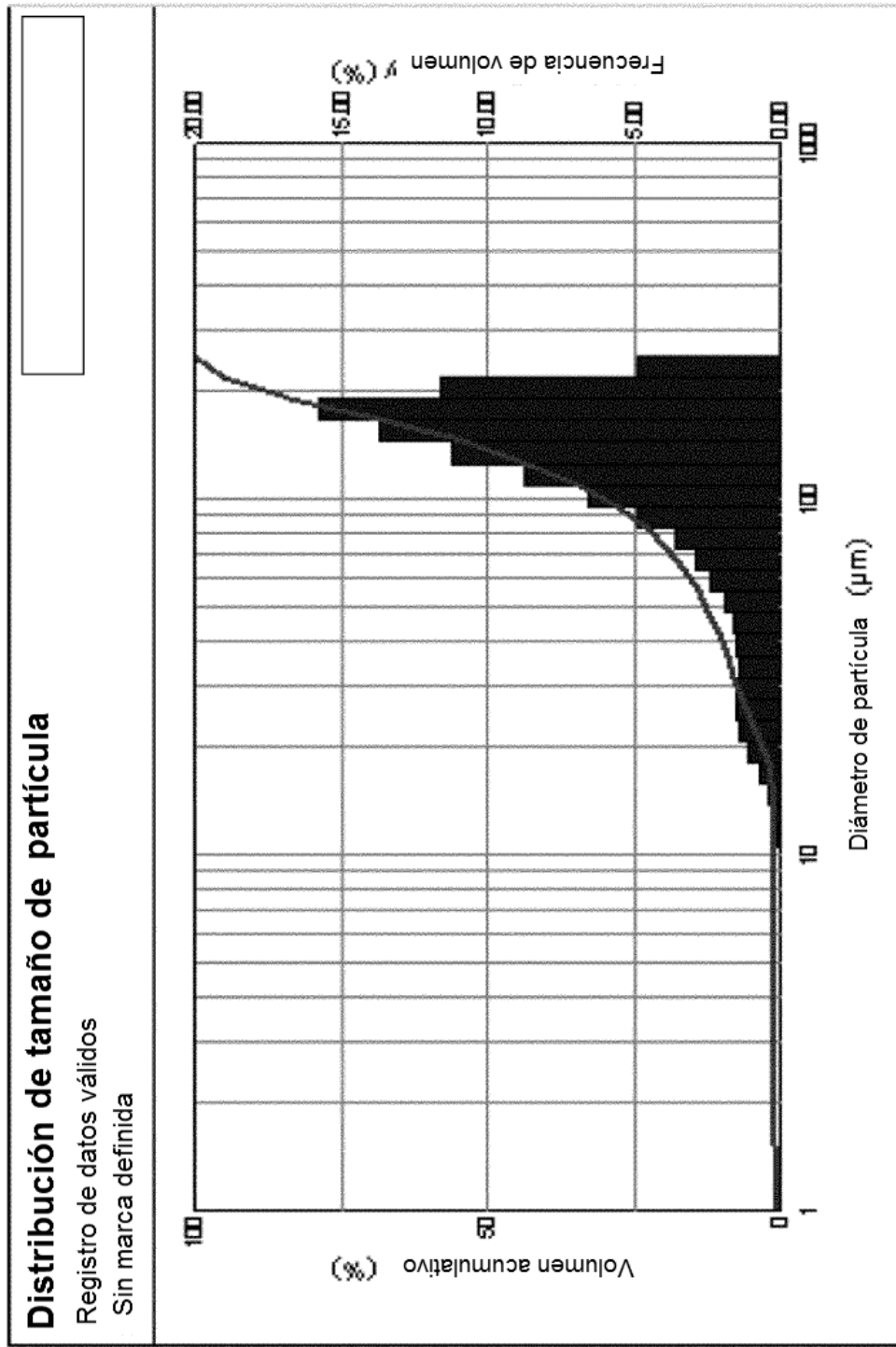


Fig. 3

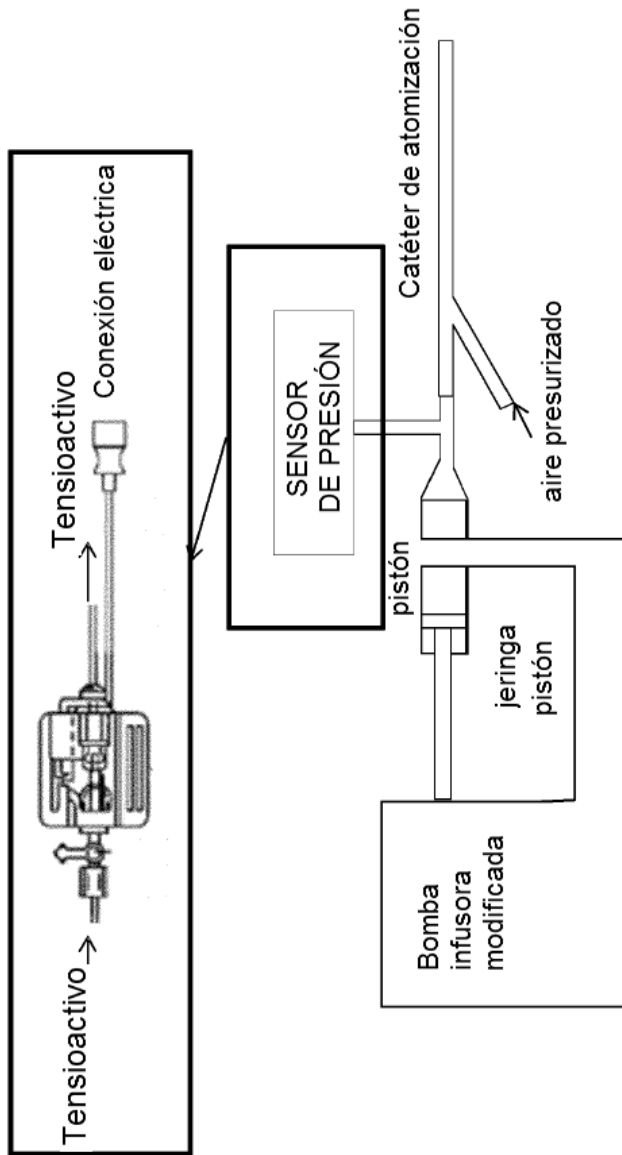


Fig. 4a

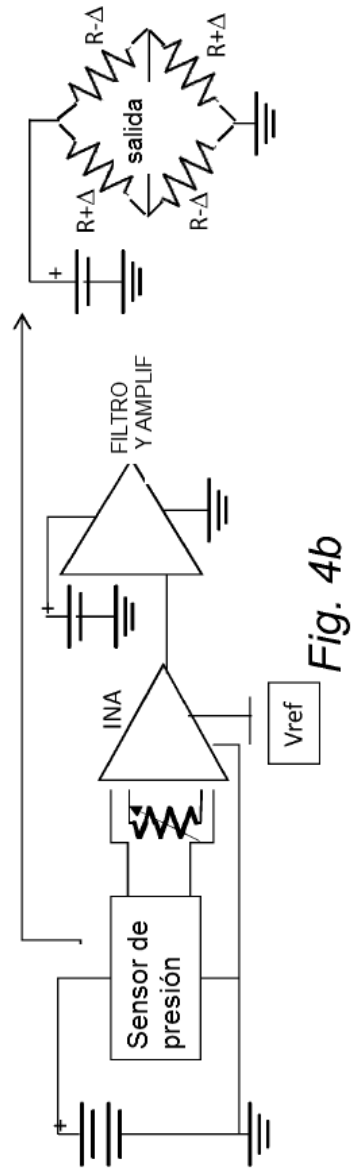
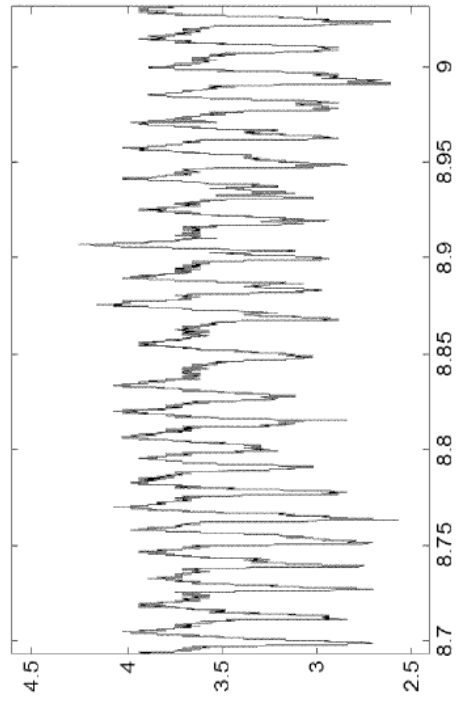
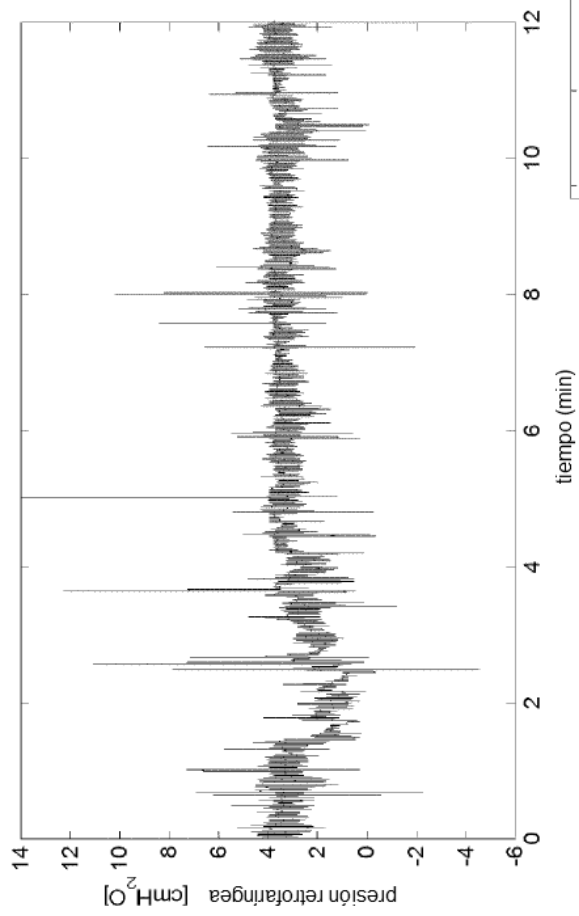
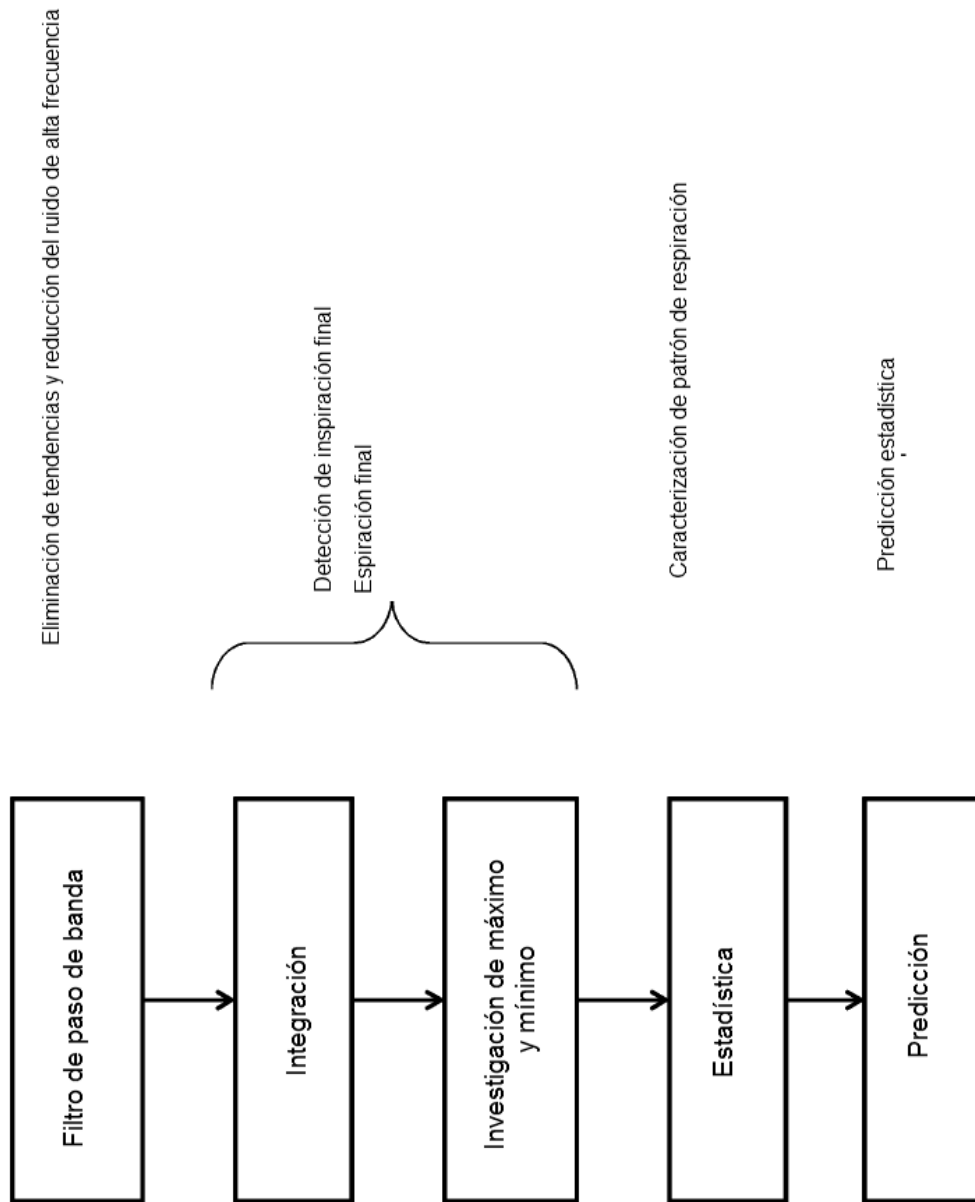


Fig. 4b





*Fig. 6*



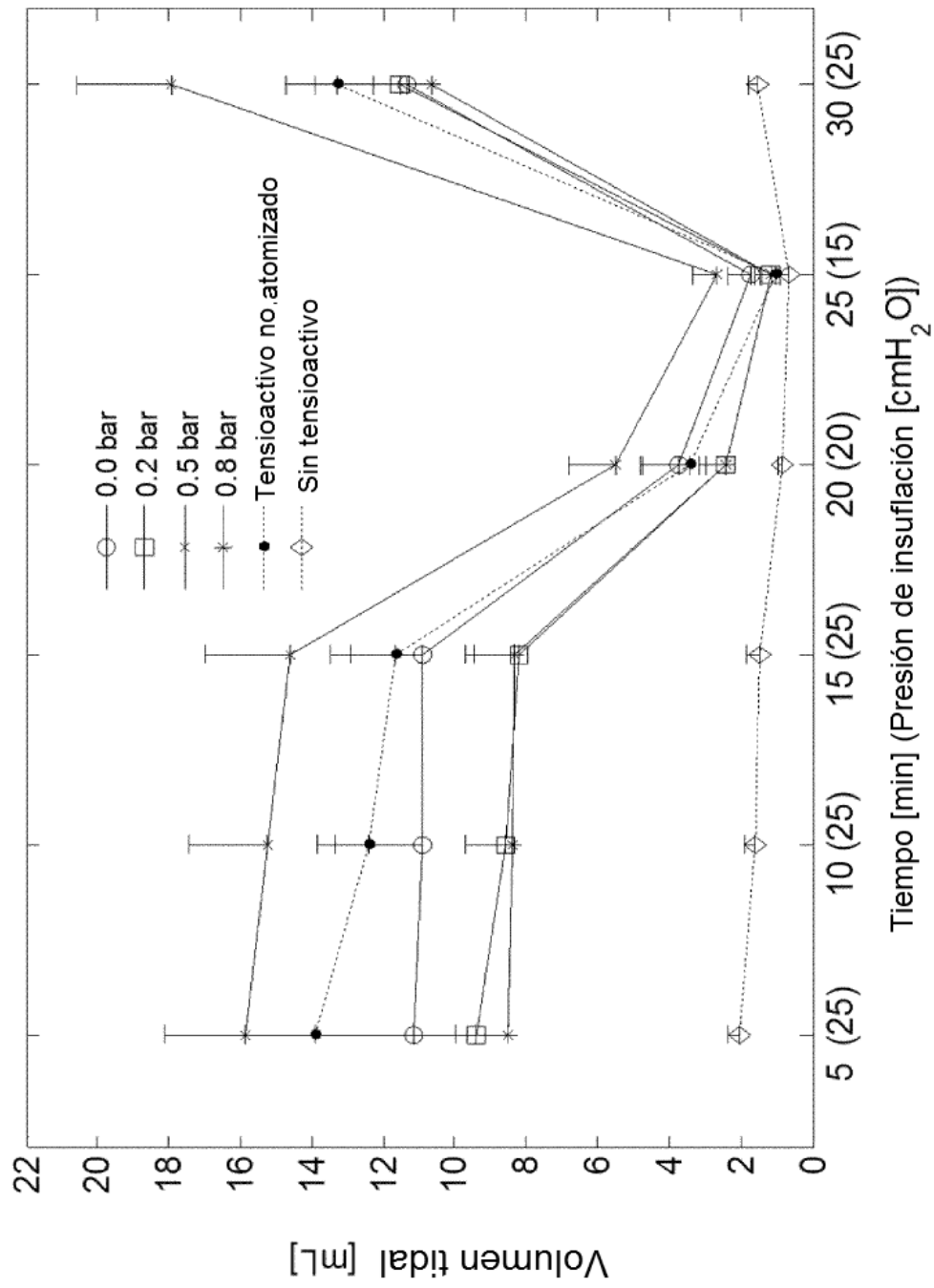


Fig. 7