



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0616155-3 B1



(22) Data do Depósito: 13/09/2006

(45) Data de Concessão: 17/11/2020

(54) Título: SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO DE GÁS FARMACÊUTICO A UM PACIENTE

(51) Int.Cl.: A61M 16/00.

(30) Prioridade Unionista: 21/09/2005 US 11/231,554.

(73) Titular(es): MALLINCKRODT HOSPITAL PRODUCTS IP LIMITED.

(72) Inventor(es): FREDERICK J. MONTGOMERY; DUNCAN P.L. BATHE.

(86) Pedido PCT: PCT US2006035450 de 13/09/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/037975 de 05/04/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/03/2008

(57) Resumo: SISTEMA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO DE UM GÁS FARMACÊUTICO A UM PACIENTE. A presente invenção refere-se a um método e sistema para o envio de um gás farmacêutico a um paciente. O método e sistema proporcionam uma quantidade desejada de um gás farmacêutico a um paciente independente do padrão respiratório do paciente. Os gases farmacêuticos preferidos são CO e NO, ambos os quais são proporcionados como uma concentração em um gás veículo. O sistema de controle de gás determina o envio de um gás farmacêutico ao paciente para resultar na quantidade desejada conhecida (por exemplo, em moléculas, miligramas ou outras unidades quantificadas) do gás farmacêutico sendo enviado. Com a conclusão da re-ferida quantidade desejada conhecida de gás farmacêutico em uma pluralidade de respirações, o sistema pode ou terminar qualquer envio adicional de gás farmacêutico ou pode ativar um alarme para alertar ao usuário de que a quantidade conhecida foi enviada. O sistema é também dotado de funções de alarme para alertar o usuário de possíveis mau funcionamento do sistema.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO DE GÁS FARMACÊUTICO A UM PACIENTE**".

Antecedentes

[0001] A presente invenção refere-se a um método e sistema para a administração de um gás farmacêutico (terapêutico) a um paciente e, mais particularmente, a um método e sistema para introduzir monóxido de carbono CO ou óxido nítrico NO a um paciente em uma quantidade predeterminada.

Antecedentes da Invenção

[0002] A forma normal ou convencional de proporcionar um fármaco farmacêutico a um paciente é de prescrever a dose com base na quantidade do fármaco (em geral em peso) por unidade de peso do paciente (por exemplo, mg/kg) com a dose sendo especificada para ser enviada por um período de tempo ou sendo repetida em intervalos de tempo especificados. Isto permite que o usuário controle a quantidade de fármaco e garante que a quantidade de fármaco sendo enviada esteja na proporção ao tamanho do paciente. Isto é para evitar a variabilidade de paciente a paciente em resposta ao fármaco em virtude do tamanho do paciente, isto é, um corpo de 7 kg não obterá a mesma quantidade de fármaco de um adulto de 80 kg.

[0003] Recentemente, houve uma série de gases que foram mostrados a apresentar uma ação farmacêutica em seres humanos e em animais. Exemplos incluem óxido nítrico (NO) Zapol et al., no documento de Patente U.S. N°. 5.485.827 e mais recentemente, monóxido de carbono (CO) Ottherbein et al., (pedido de patente publicada U.S. N°. 2003/0219496). No pedido de patente de Otterbein, CO é descrito como dotado de uma ação farmacológica em uma série de condições médicas que incluem doença de obstrução total do intestino e vascular.

[0004] Nos referidos casos, o gás monóxido precisa ser enviado aos

alvéolos do paciente onde o mesmo pode se mover através da membrana alveolar e para dentro da corrente sanguínea onde a sua ação pode ocorrer. A dosagem da corrente usada nos referidos casos é para o paciente para respirar uma concentração especificada de CO em ppm por um período de tempo especificado. A dosagem apurada de CO para os referidos tratamentos é importante na medida em que OC reage com a hemoglobina no sangue para formar carboxihemoglobina, o que significa que a hemoglobina não é mais capaz de portar oxigênio aos tecidos do corpo. Se muito CO for dado, o paciente pode exibir efeitos tóxicos de CO os quais são em geral conhecidos.

[0005] Há uma janela bastante estreita de envio de CO entre o nível terapêutico e o nível que ocasiona carboxihemoglobina acima dos níveis seguros. Até o presente, CO foi enviado como uma concentração constante no gás respirado pelo paciente/animal por um período de tempo especificado. Por exemplo, na referência 3 da publicação de Otterbein, (exemplo 2 pg 13) a dose terapêutica enviada a camundongos para o tratamento da obstrução total do intestino foi de 250 ppm de CO por 1 hora.

[0006] Entretanto, o referido método de dosagem de CO pode ser associado com uma grande variabilidade na dose atual sendo enviada aos alvéolos de animais/seres humanos. A referida variabilidade ocorre em função de que a quantidade de CO sendo enviado ao animal/paciente depende do número de variáveis incluindo, mas não são limitados a, o volume periódico do paciente, o coeficiente respiratório, o coeficiente de difusão através da correspondência de ventilação/perfusão e alveolar (V/Q).

[0007] A quantidade de CO enviada aos alvéolos do paciente pode ser determinada pela lei de gás ideal como mostrado na equação a seguir:

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

Onde:

N é o número de mols de gás (mol)

P é a pressão absoluta do gás (joule/m³)

V é o volume do gás particular (m³)

Ru é a constante de gás universal, 8,315 (joule/(gmol.°K))

T é a temperatura absoluta (°K)

[0008] Se for assumido que a pressão atmosférica (101,315 joule/m³) e 20°C (293°K) como a temperatura e expressa-se o volume em mL ($\times 10^{-6}$ m³) então a equação (1) se reduz a:

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

[0009] A equação (2) pode ser usada para calcular o número de mols de gás enviado a um volume alveolar do paciente por um período de tempo quando se dá uma concentração especificada ao se usar a equação a seguir:

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

Onde:

C_{CO} é a concentração de CO (ppm)

V_a é o volume alveolar (mL)

RR é o coeficiente respiratório em (BPM)

t é o tempo em minutos (min)

[00010] Por exemplo, se a dose de CO para obstrução total do intestino em seres humanos for de 250 ppm de CO por 1 hora (60 minutos), o volume alveolar é de 300 mL e o coeficiente respiratório do paciente é de 12 respirações por minuto (bpm) então a quantidade de gás CO em mols enviados aos alvéolos do paciente sobre o referido período seria:

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

[00011] O referido pode ser convertido na massa de fármaco enviado (M_{CO}) usando o peso molecular de grama de CO que é 28 como mostrado na equação a seguir:

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

[00012] Entretanto, embora isto funcione para determinadas suposições, um coeficiente respiratório espontâneo de um paciente pode variar amplamente de talvez 8 a 20 respirações por minuto dependendo das circunstâncias e o volume alveolar do paciente por respiração pode também variar significativamente a partir, por exemplo, de 200 mL a 400 mL, dependendo da necessidade metabólica. As referidas variáveis podem ter um efeito dramático na quantidade de fármaco gasoso sendo enviado ao paciente por um mesmo período de tempo. Por exemplo, se o coeficiente respiratório do paciente for de 8 bpm e o volume alveolar for 200 mL, a dose de CO enviada aos alvéolos do paciente deve ser 27,8 (mg). Da mesma forma, se o coeficiente respiratório do paciente for de 20 bpm e o volume alveolar for 400 mL, a dose de CO enviada aos alvéolos do paciente deve ser 139,2 (mg), representando assim uma diferença de cinco vezes na quantidade de fármaco sendo enviada.

[00013] Isto significa, no exemplo de CO, que a quantidade de fármaco gasoso que o paciente obtém medida em gramas pode variar substancialmente dependendo do padrão ventilatório do paciente. Para uma dose com base na concentração e tempo constantes, o efeito das referidas variáveis pode significar que um paciente individual pode obter doses significativamente mais altas ou mais baixas de CO em gramas e isto pode resultar ou em níveis elevados inseguros de carboxihemoglobina ou doses muito baixas para serem eficazes. Embora nem toda o fármaco gasoso enviado aos alvéolos seja captado pelos corpúsculos na corrente sanguínea (em virtude das variáveis tais como débito cardíaco e o coeficiente de difusão do gás) o controle da quantidade enviada aos alvéolos leva em conta uma grande fonte de variabilidade.

[00014] Ademais, há uma necessidade de administrar NO a um

paciente em uma quantidade predeterminada como descrito em "Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease", Nature Medicine, Volume 8, Número 12, Dezembro de 2002, páginas 1383 e seq. O referido documento descreve o uso de NO inalado para reagir com a hemoglobina livre na célula para formar metemoglobina plasmática e assim reduzir a capacidade da hemoglobina livre na célula no plasma para consumir o NO produzido endogenamente (figura 5, página 1386). A quantidade de NO enviada ao sangue do paciente precisa ser equivalente à quantidade de hemoglobina livre na célula que está no plasma do paciente. A quantidade de NO enviada à amostra de pacientes com célula falciforme foi de 80 ppm de NO por 1,5 hora. Entretanto, houve variabilidade na quantidade de metemoglobina produzida em pacientes individuais como mostrada pelas barras de erro na figura 4b. Assim, de modo similar ao exemplo de CO, uma quantidade conhecida de NO precisa ser enviada ao paciente para proporcionar o efeito terapêutico desejado e mais uma vez é importante remover qualquer variabilidade de envio em virtude das diferenças no padrão respiratório individual do paciente.

[00015] Assim, seria vantajoso se obter um sistema e método de introduzir gases farmacêuticos (tais como monóxido de carbono e óxido nítrico) que permita um controle preciso de uma quantidade conhecida do gás farmacêutico a ser enviado aos alvéolos do paciente e que não seja submetido a mudanças com base nos padrões respiratórios dos pacientes.

Sumário da Invenção

[00016] Assim, a presente invenção refere-se a um sistema e método para a administração de um gás farmacêutico, tal como monóxido de carbono e óxido nítrico, que permita que o médico determine e controle a quantidade desejada do gás a ser enviado ao paciente. O método determina a quantidade desejada do gás farmacêutico a ser

administrado ao paciente e então administra a quantidade desejada do gás farmacêutico, independente dos padrões respiratórios do paciente. Caso a prescrição seja for especificada como uma quantidade total de fármaco, então o método determina a administração do gás farmacêutico quando a quantidade total desejada foi administrada ao paciente.

[00017] Assim, pelo método da presente invenção, a quantidade de gás farmacêutico é enviada ao paciente como uma quantidade desejada e a referida quantidade desejada pode ser expressa em diversas unidades de medida, tais como, mas não são limitados a, o peso do fármaco em microgramas (μg), miligramas (mg), gramas(g) etc., os mols do fármaco em nanomols (nM), micromols (μM), milimols (mM), mols (M), etc., ou o volume do fármaco, em uma concentração conhecida ou pressão parcial, em microlitros (μL), mililitros (mL), litros (L), etc. A quantidade desejada do gás farmacêutico pode também ser expressão como a quantidade por unidade de tempo por um período de tempo tal como mg/hora por 2 horas.

[00018] A presente invenção inclui também um sistema para a administração de um gás farmacêutico, tal como monóxido de carbono ou óxido nítrico, e o sistema inclui um dispositivo de entrada que pode ser conectado à fonte do gás farmacêutico e envia o gás ao paciente por meio de um dispositivo de paciente. O dispositivo de paciente pode ser um dispositivo que de fato introduz o gás farmacêutico no paciente tal como uma cânula nasal, um tubo endotraqueal, máscara facial ou semelhante. Há também um sistema de controle de gás que controla a introdução da quantidade de gás farmacêutico a partir da fonte de gás através do dispositivo de paciente. Mais uma vez, portanto, o sistema proporciona uma quantidade de gás conhecida ao paciente.

[00019] Como tal, a presente invenção permite ao usuário ajustar a quantidade desejada de fármaco gasoso a ser enviado aos alvéolos do

paciente e para o sistema para então enviar o fármaco gasoso em múltiplas respirações até que a quantidade prescrita tenha sido enviada.

[00020] Como uma modalidade adicional, o sistema e método pode simplesmente proporcionar um alarme, visual e/ou audível, para alertar ao usuário quando a quantidade total predeterminada de gás farmacêutico foi administrada ao paciente e não apenas termine a administração. Como tal, o usuário é alertado de que a quantidade predeterminada total desejada administrada em uma pluralidade de respirações foi agora enviada ao paciente de modo que o usuário pode tomar a ação apropriada, incluindo o monitoramento mais próximo do paciente.

[00021] As referidas e outras características e vantagens da presente invenção se tornarão mais prontamente aparentes durante a descrição detalhada a seguir tomada em conjunto com os desenhos.

Breve Descrição dos Desenhos

[00022] As figuras 1 e 2 são vistas de um painel dianteiro de um aparelho para realizar a presente invenção mostrando as diferentes opções de usuário.

[00023] A figura 3 é uma vista esquemática da presente invenção usada com um paciente com respiração espontânea; e

[00024] a figura 4 é uma vista esquemática da presente invenção usada com um paciente que respira por meio de um ventilador.

Descrição Detalhada da Invenção

[00025] Na descrição detalhada a seguir, CO é usado como o gás farmacêutico mas a descrição pode ainda ser válida para NO. Com referência agora à figura 1, é mostrada uma vista dianteira de um aparelho que pode ser usado na realização da presente invenção. Como pode ser visto, há um painel dianteiro 10 que pode ser uma parte do aparelho e no referido painel há botões de ajuste de entrada e tela que permitem ao usuário ajustar e monitorar a quantidade de CO que é

enviada ao paciente.

[00026] O meio de determinar a quantidade desejada de CO a ser enviada é por meio do botão de ajuste de entrada 12 com uma quantidade de ajuste sendo mostrada na tela de ajuste 8. As unidades mostradas na figura 1 são em miligramas por quilo, ou seja, as unidades são medidas em uma dose por quilograma do peso corporal ideal do paciente. Junto com a referida entrada, há uma entrada adicional 14 com a qual o usuário pode dar entrada ao peso corporal ideal do paciente em quilogramas com a quantidade ainda exibida na tela 8. Com as referidas entradas, o usuário pode ajustar a quantidade de gás farmacêutico a ser administrado ao paciente em proporção ao tamanho do paciente e o que reduz a variabilidade de paciente a paciente em resposta ao gás farmacêutico em virtude do tamanho do paciente, isto é, um corpo de 7 quilos não será administrado com a mesma quantidade de gás farmacêutico que um adulto de 80 quilos.

[00027] O painel dianteiro 10 ainda apresenta uma tela de monitor 6 que pode exibir a dose total de CO (mg) a ser enviada (mostrada em 16) como calculada para a manipulação da dosagem/kg pelo peso corporal do paciente em kg.

[00028] Uma vez que a quantidade desejada de fármaco gasoso foi ajustado no dispositivo, o sistema então determina a quantidade de gás farmacêutico que deve ser enviada em cada respiração e a quantidade de tempo e/ou o número de respirações que levará para enviar a quantidade desejada total de fármaco. A tela monitor 6 pode também exibir uma rodada total de dose enviada de CO (mg) (mostrada em 17) na medida em que é enviada ao paciente de modo que o usuário pode monitorar o progresso do tratamento. Isto pode ser atualizado a cada respiração na medida em que mais gás farmacêutico é enviado.

[00029] Como determinado, as unidades ilustradas na figura 1, são em unidades métricas, entretanto, pode ser visto que outras unidades

de massa e volume podem também ser usadas na realização da presente invenção, isto é, onças e polegadas cúbicas e outras configurações do painel frontal podem ser usadas, como será posteriormente entendido.

[00030] Com referência agora à figura 2, foi mostrado um painel dianteiro similar 10 para o aparelho mostrado na figura 1 mas ilustrando uma opção de ajuste de usuário diferente. A quantidade desejada de CO a ser enviada ao paciente é prescrita como o coeficiente de envio por meio do botão de ajuste de entrada 13 e é em unidade de mg/hr de CO a ser enviado. Na referida opção, o dispositivo ainda permite a duração de tempo (em horas) de tratamento a ser ajustada por meio de um botão de ajuste de entrada 15. Se necessário, o ajuste de entrada pelo botão de ajuste de entrada 15 deve ser ajustado em contínuo onde a dose por hora funcionaria continuamente até que o usuário mude o ajuste. Com os referidos ajustes de entrada, o aparelho pode calcular e exibir a quantidade desejada de gás farmacêutico a ser administrada ao paciente.

[00031] Ainda, como na figura 1, o painel dianteiro 10 apresenta ainda um monitor de tela 6 que pode exibir a dose total de CO (mg) a ser enviada (mostrado em 16) como calculado por multiplicação da dose/hora pela duração de tempo total (hr). Uma vez que a quantidade desejada de gás farmacêutico tenha sido ajustada no dispositivo, o sistema então determina a quantidade de gás farmacêutico a ser enviado em cada respiração e a quantidade de tempo e/ou o número de respirações que levará para enviar a quantidade de fármaco total desejado. Como antes, o monitor de tela 6 pode exibir um total de dose enviada de CO (mg) (mostrado em 17) na medida em que a mesma é enviada ao paciente de modo que o usuário pode monitorar o progresso do tratamento. Isto pode ser atualizado em cada respiração na medida em que mais gás farmacêutico é enviado.

[00032] Como pode ser observado, as figuras 1 e 2 ilustram duas das diversas opções para o ajuste da quantidade e duração desejada da terapia de gás farmacêutico. As referidas opções não pretendem ser exclusivas e há outras opções de ajuste descritas ou que podem ser entendidas a partir da descrição a seguir.

[00033] Uma vez que a quantidade desejada de fármaco gasoso tenha sido ajustado no dispositivo, o sistema de controle de gás pode então determinar a quantidade de gás farmacêutico a ser enviada em cada respiração e a quantidade de tempo e/ou o número de respirações que levará para enviar a quantidade desejada do gás farmacêutico.

[00034] Há uma série de abordagens diferentes que o sistema de controle de gás pode usar para determinar a quantidade por respiração e a duração para o envio da referida dose de modo que a quantidade desejada de gás farmacêutico seja enviada independente do padrão respiratório do paciente:

a) o usuário pode ajustar a quantidade do gás farmacêutico a ser enviada durante cada respiração ($M_{CO \text{ respiração}}$) e o sistema de controle de gás calcula o número de respirações ($n_{\text{respirações}}$) que será necessário para enviar a quantidade total de gás farmacêutico (M_{CO}), isto é, $n_{\text{respirações}} = M_{CO}/M_{CO \text{ respiração}}$ (5)

[00035] Uma vez que o número total de respirações ($n_{\text{respirações}}$) necessário tenha sido determinado, o valor pode ser exibido no painel dianteiro 12 por meio da tela 16 para informar ao usuário o número de respirações.

(b) o usuário pode ajustar o número de respirações ($n_{\text{respirações}}$) que irá administrar a quantidade total do gás farmacêutico e o sistema calcula a quantidade por respiração ($M_{CO \text{ respiração}}$) a ser enviada.

$$M_{CO \text{ respiração}} = M_{CO}/n_{\text{respirações}} \text{ (mg)} \text{ (6)}$$

[00036] Uma vez que a quantidade por respiração ($M_{CO \text{ respiração}}$) a ser

enviado tenha sido determinado, o valor pode ser exibido no painel dianteiro 10 para informar ao usuário a quantidade.

(c) o usuário pode ajustar a duração do tempo para o qual o tratamento deve ser enviado. A quantidade por respiração seria então determinada ao se calcular a quantidade por minuto e então, ao se monitorar o coeficiente de respiração dos pacientes nas respirações por minuto, a quantidade de respiração pode ser calculada. O referido cálculo pode ser repetido após cada respiração de modo que quaisquer mudanças no coeficiente respiratório dos pacientes não afetem a quantidade total de fármaco gasoso sendo enviado.

d) se a quantidade desejada de gás farmacêutico foi ingressada como uma dose por Kg do peso corporal ideal do paciente ($\mu\text{g/kg}$) junto com o peso corporal ideal do paciente (kg) então a quantidade por respiração ($M_{\text{CO respiração}}$) pode ser determinada como uma função do peso corporal ideal do paciente (IBW), da dose ajustada por quilograma (M_{kg}) e do coeficiente respiratório monitorado do paciente (RR) ou combinações dos mesmos;

$M_{\text{CO respiração}} = f(\text{IBW}, M_{\text{kg}}, \text{RR})$ e o número de respirações pode então ser calculado como:

$$n_{\text{respirações}} = M_{\text{CO}} / M_{\text{CO respiração}} \quad (7)$$

[00037] Uma vez que a quantidade por respiração ($M_{\text{CO respiração}}$) e o número de respirações ($n_{\text{respirações}}$) necessários a serem enviados foi determinado, os valores podem ser exibidos no painel dianteiro 10 para informar ao usuário as quantidades que o dispositivo selecionou.

e) Em vez do peso corporal ideal (IBW) do paciente, a altura e o sexo do paciente podem ser ingressados (que é como o IBW é determinado).

f) Se a quantidade desejada de gás farmacêutico por unidade de tempo é ingressada no dispositivo, então o dispositivo pode calcular a quantidade por respiração a ser enviada ao paciente, com

base no coeficiente respiratório monitorado atual (como determinado pelo sensor de gatilho de respiração). A referida quantidade por respiração pode ser recalculada após cada respiração quando uma nova informação relativa ao coeficiente respiratório está disponível para garantir a quantidade por unidade de tempo seja mantida mesmo se o padrão respiratório do paciente muda com o tempo.

g) Há ainda outras formas de variar a quantidade de gás farmacêutico enviada por respiração para garantir que a quantidade por unidade de tempo seja mantida mesmo se o coeficiente respiratório do paciente mudar. Outro exemplo é onde o dispositivo apresenta duas quantidades diferentes de envio por respiração, uma quantidade alta e uma quantidade baixa. O dispositivo escolhe qual deve ser usada com base na quantidade calculada por unidade de tempo sendo enviada no número anterior de respirações. Se a quantidade por unidade de tempo for superior do que a necessária, o mesmo utiliza a quantidade baixa por respiração até que a situação se corrija a si mesma; da mesma forma, se a quantidade por unidade de tempo estiver funcionando a menor, então a unidade muda para uma quantidade mais alta por respiração.

[00038] A informação acima mencionada é suficiente para o sistema da presente invenção enviar a dose ao paciente e para determinar a quantidade por respiração, tempo de administração ou outro parâmetro de modo a iniciar a administração de CO e para terminar a referida administração quando a quantidade ajustada ao usuário de gás farmacêutico tiver sido enviada ao paciente.

[00039] Retornando agora à figura 3, é mostrado um esquema de um sistema que pode ser usado para realizar a presente invenção quando o paciente está respirando espontaneamente. Como pode ser visto, há um dispositivo de paciente 18 que envia a dosagem do gás farmacêutico a partir do sistema de envio de gás 22 ao paciente 41 por meio do conduto de condução de gás 19. Como indicado, o dispositivo de

paciente 18 pode ser qualquer um de uma variedade de dispositivos que de fato orientam o gás farmacêutico para dentro do paciente e pode ser uma cânula nasal, uma máscara, um tubo endotraqueal e semelhante.

[00040] Com a modalidade da figura 3, há uma fonte de gás farmacêutico por meio de um tanque de fornecimento de gás 20 contendo o gás farmacêutico em geral em um veículo de gás. Quando o gás farmacêutico for monóxido de carbono, por exemplo, o gás veículo convencional comercialmente oferecido é o ar. O fornecimento de monóxido de carbono e o ar são proporcionados em concentrações de 3.000 ppm, entretanto, as concentrações na faixa de 1.000 ppm a 5.000 ppm de CO em ar são também alternativas disponíveis. No caso de NO como o gás farmacêutico, o gás veículo é convencionalmente nitrogênio e a faixa de concentração típica disponível varia de 100 ppm a 1600 ppm.

[00041] Assim, a partir do tanque de fornecimento 20, há um calibre de pressão de tanque 21 e um regulador 23 para trazer a pressão do tanque para baixo a uma pressão de trabalho do sistema de envio de gás 22. O gás farmacêutico entra no sistema de envio de gás 22 através da entrada 24 que pode proporcionar uma conexão pronta entre o sistema de envio de gás 22 e o tanque de fornecimento 20 por meio do conduto. O sistema de envio de gás 22 apresenta um filtro 25 para garantir que nenhum contaminante interfira com a operação segura do sistema e que o sensor de pressão 27 detecte se o fornecimento de pressão é adequado e após, inclua uma válvula de segurança de gás 26 como um controle do gás farmacêutico que entra no sistema de envio de gás 22 e para proporcionar um controle de segurança no caso do sistema de envio de gás 22 estiver enviando em demasia o gás farmacêutico ao paciente. No caso do referido envio em demasia, a válvula de segurança 26 pode ser imediatamente fechada e um alarme 42 emitido para alertar o usuário de que o sistema de envio de gás 22

foi desabilitado. Como tal, a válvula de segurança 26 pode ser uma válvula operada a solenóide que é operada a partir de sinais direcionados a partir de uma central de unidade de processamento que inclui um microprocessador.

[00042] A jusante à válvula de segurança 26, está um sistema de controle de fluxo que controla o fluxo do gás farmacêutico ao paciente através do dispositivo de paciente 18. Na modalidade mostrada, o sistema de controle de fluxo compreende uma válvula de controle de alto fluxo 28 e uma válvula de controle de baixo fluxo 30 e bem a jusante das válvulas de controle de alto e baixo fluxo 28, 30, respectivamente, está um orifício de alto fluxo 32 e um orifício de baixo fluxo 34 e o objetivo e o uso das válvulas de alto e baixo fluxos 28, 30 e dos orifícios de alto e baixo fluxos 32, 34 será explicado posteriormente. O sensor de fluxo de gás 36 é também localizado no fluxo do gás farmacêutico ao dispositivo de paciente 18, e como mostrado, se encontra a jusante ao sistema de controle de fluxo, entretanto, o sensor de fluxo de gás 36 pode alternativamente ser localizado a montante ao sistema de controle de fluxo.

[00043] Em seguida, há o sensor de gatilho de paciente 38. Quando o paciente respira durante a inspiração, o mesmo cria uma pequena pressão subatmosférica no nariz ou em outra área onde o dispositivo de paciente 18 está localizado, e conseqüentemente, no dispositivo de paciente 18 em si. O sensor de gatilho de paciente 38 detecta a referida queda de pressão e proporciona um sinal indicador do início da inspiração do paciente. De modo similar, quando o paciente expira, há uma pressão positiva no dispositivo de paciente 18 e o sensor de gatilho de paciente 38 detecta que a pressão positiva e proporciona um sinal indicador do início da expiração. Isto permite com que o sensor de gatilho de paciente 38 determina não só o coeficiente respiratório do paciente mas também os tempos de inspiração e de expiração.

[00044] Finalmente, há uma CPU 40 que se comunica com o sensor

de gatilho de paciente 38, com as válvulas de alto e baixo fluxo 28, 30, com a válvula de segurança de gás 26, e com outros componentes de modo a realizar o objetivo pretendido da presente invenção. A CPU 40 pode incluir um componente de processamento tal como um microprocessador para implementar todas as soluções das equações que são usadas pelo sistema de envio de gás 22 para enviar uma quantidade predeterminada de gás farmacêutico ao paciente. A CPU 40 é conectada ao painel dianteiro 10 onde o usuário pode ingressar com os ajustes e monitorar a terapia.

[00045] O uso do sistema de envio de gás 22 da presente invenção para a respiração espontânea pode agora ser explicado. Quando o sistema de envio de gás 22 detecta por meio do sensor de gatilho de paciente 38 que a inspiração se iniciou, há um sinal que é proporcionado à CPU 40 para enviar uma dose de um gás farmacêutico (M_{CO} respiração) para dentro do fluxo de gás inspiratório do paciente, preferivelmente durante a primeira metade do ciclo inspiratório. A referida quantidade por respiração foi determinada com base na quantidade desejada de gás farmacêutico que foi ajustada no sistema, e os cálculos realizados em a) a g) descritos anteriormente.

[00046] O volume atual de gás enviado durante a respiração depende da concentração do gás farmacêutico em um gás veículo que é fornecido pelo tanque de fornecimento 20. Uma concentração fonte típica (C_{CO}) para CO deve ser de 3.000 ppm (faixa entre 500 a 5.000). O volume de gás de fonte (V_d) por respiração para proporcionar a dose por respiração (M_{CO} respiração) quando a fonte de CO é 3.000 ppm é dada pela equação a seguir, combinando as equações 2, 3, 4 e 6:

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

Considerando que

$$M_{OC} = 60 \times 10^{-3} \text{ (g)}$$

$$C_{CO} = 3.000 \text{ (ppm)}$$

$$N_{\text{respirações}} = 600$$

$$\text{Então } V_d = 28,6 \text{ (mL)}$$

[00047] Para enviar o volume de fonte de gás por respiração (V_d), ou seja, o gás farmacêutico e o gás veículo, o sistema de envio de gás 22 abre a válvula de controle de fluxo, de modo que a válvula de alto fluxo 28 ou a válvula de baixo fluxo 30 permite que o gás flua para o paciente até que o volume por respiração (V_d) tenha sido enviado. A presença do orifício de alto fluxo e do orifício de baixo fluxo 36 limita o fluxo de gás a um nível de ajuste fixo durante o período que as válvulas de alto ou de baixo fluxos 28, 30 são abertas de modo que o sistema de envio de gás 22 pode determinar o período de tempo que as válvulas de alto ou de baixo fluxos 28, 30 devem ser abertas para enviar o volume por respiração (V_d) necessário. Ainda, como uma outra opção, o fluxo pode ser determinado pelo sensor de fluxo de gás 36 para monitorar o fluxo de gás ao dispositivo de paciente 18 e assim ao paciente e pode fechar a válvulas de alto ou de baixo fluxos 28, 30 apropriada quando a quantidade predeterminada desejada de gás farmacêutico tenha sido enviada ao paciente.

[00048] Como pode ser visto, para proporcionar uma faixa suficiente para cobrir todas as doses possíveis, o uso de válvulas de múltiplos fluxos, ou seja, a válvula de alto fluxo 28 e a válvula de baixo fluxo 30 junto com os orifícios de múltiplos fluxos correspondentes, o orifício de alto fluxo 32 e o orifício de baixo fluxo 34, podem ser usados em paralelo, de modo a proporcionar faixas altas e baixas de fluxo de gás. Por exemplo, o fluxo de gás baixo fluxo através da válvula de baixo fluxo 30 pode ser ajustado em 1 L/minuto e o fluxo de gás de alto fluxo através da válvula de controle de alto fluxo 28 pode ser ajustada em 6 L/minuto. A faixa de fluxo de uma válvula de fluxo de gás particular é selecionada para garantir que o volume de gás por respiração (V_d) possa ser enviado ao paciente em pelo menos metade do tempo de inspiração.

[00049] Como um exemplo, se o paciente estiver respirando com um ritmo de 12 respirações por minuto e apresentar uma proporção de I:E de 1:2 então o tempo inspiratório será de 1,66 segundo e metade deste seria de 0,83 segundo.

[00050] O tempo (t) decorrido para enviar V_d de 28 mL pode ser calculado como a seguir.

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

Quando Q (o fluxo de gás quando a válvula de alto fluxo 28 está aberta) = 6 L/minutos

$$t = 0,28 \text{ (segundo)}$$

[00051] O referido tempo se encontra, portanto, bem dentro de 1/2 tempo inspiratório permitido de 0,83 segundo.

[00052] O sistema de envio 22 pode ainda incluir o monitoramento e características de alarme para alertar o usuário se o sistema de envio 22 não estiver funcionando corretamente. As referidas condições de alarme podem ser determinadas pela CPU 40 e o alarme 42 ativado para alertar o usuário de uma condição de falha particular. O alarme 42 pode ser audível, visual ou ambos e as condições de alarme podem ser quaisquer umas das a seguir:

Nenhuma respiração detectada

Baixa pressão de fonte de gás

Envio inadequado de volume por respiração (V_d)

Envio acima do volume por respiração (V_d)

Envio abaixo do volume por respiração (V_d)

[00053] Sob determinadas condições, tal como quando o sistema de envio 22 está enviando em demasia o gás farmacêutico, a COU 40 pode sinalizar a válvula de fechamento de gás 26 e imediatamente cessar qualquer envio adicional do gás farmacêutico e o alarme 42 ainda ser ativado.

[00054] O uso do alarme 42 pode também ser uma alternativa ao

fechamento do fornecimento de gás farmacêutico ao paciente quando uma quantidade desejada predeterminada de gás farmacêutico tenha sido completamente enviada ao paciente. No referido caso, como uma alternativa à interrupção do fornecimento adicional do gás farmacêutico ao paciente, o sistema de envio 22, pode por meio da CPU 40, ativar o alarme 42 para alertar o usuário de que a quantidade predeterminada total desejada de gás farmacêutico foi enviada. O usuário pode então desativar manualmente o sistema de envio 22 ou continuar a enviar o gás farmacêutico sob um controle mais estrito do estado do paciente.

[00055] Com relação agora à figura 4, é mostrada uma vista esquemática do sistema de envio de gás 44 usado em conjunto com um paciente que está respirando por meio do ventilador 46. Na modalidade da figura 4, mais uma vez há um tanque de fornecimento 20 que inclui um regulador de gás convencional 23 e um calibre de pressão 21 para fornecer o gás farmacêutico junto com o gás de veículo à entrada 24 no sistema de envio de gás 44. Resumindo brevemente os componentes da modalidade da figura 4, uma vez que eles são basicamente os mesmos que os descritos com relação à modalidade da figura 3, pode haver um filtro 25 e um sensor de pressão 27 no sistema de envio de gás 44. Mais uma vez, há uma válvula de segurança 26 para controlar o excesso de gás farmacêutico através do sistema de envio de gás 44.

[00056] As válvulas de alto e baixo fluxo 28 e 30 controlam o fluxo do gás farmacêutico através do sistema de envio de gás 44, as válvulas de alto e baixo fluxo 28, 30 operam como descrito com relação à modalidade da figura 3 com os orifícios de alto e baixo fluxo 32, 34 localizados a jusante às válvulas de controle de fluxo.

[00057] Mais uma vez, há um sensor de fluxo de gás 36 e um sensor de gatilho de paciente 66, ambos os quais se comunicam com a CPU 40. Na referida modalidade, entretanto, o gás farmacêutico é portado através de um conduto de saída 70 ao dispositivo de paciente 72 que

também recebe o gás de ventilação do ventilador 46. Como tal, o ventilador 46 envia o fluxo de gás através do membro inspiratório 74 e o gás é retornado ao ventilador 46 através do membro expiratório 76.

[00058] O fluxo de gás a partir do ventilador 46 é então suplementado pelo fluxo de gás farmacêutico a partir do sistema de envio de gás 44 onde o gás é misturado em ou próximo do dispositivo de paciente 72 para introduzir no paciente 78. Uma vez que todo o gás farmacêutico é enviado ao paciente em uma pluralidade de respirações, basicamente a Cpu 40 pode realizar a mesma determinação de fluxos e semelhante como explicado com relação à modalidade da figura 3. A diferença principal entre a referida modalidade mostrada na figura 4 e aquela apresentada na figura 3 é que o sensor de gatilho de paciente 66 é projetado para operar em uma forma que funcione com o ventilador 46.

[00059] Por exemplo, quando o ventilador 46 proporciona fluxo de gás ao paciente durante a inspiração, o mesmo ocasiona uma pressão positiva no circuito de respiração. A pressão positiva é conduzida através do conduto de saída 70 e é detectado pelo sensor de gatilho de paciente 66 e é reconhecido como o início da inspiração. Isto é oposto à modalidade da figura 3 onde o paciente respira espontaneamente e uma pressão negativa é gerada durante a inspiração no dispositivo de paciente 18; a referida pressão negativa é conduzida ao sensor de gatilho de paciente 38 da figura 3 e o sensor de gatilho de paciente da figura 4 pode ser o mesmo sensor de pressão e o sistema de envio de gás 44 pode ser ajustado para funcionar com o ventilador ou com o paciente respirando espontaneamente.

[00060] Aqueles versados na técnica prontamente reconhecerão numerosas adaptações e modificações que podem ser realizadas ao sistema de envio de gás farmacêutico e método de envio de gás farmacêutico da presente invenção que resultará em um método e sistema aprimorados para a introdução de uma quantidade desejada

conhecida de um gás farmacêutico em um paciente; ainda todos se encontrarão inseridos no espírito e âmbito da presente invenção como definido nas reivindicações a seguir. Assim, a presente invenção deve ser limitada apenas às reivindicações a seguir e às suas equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema (22) de administração de gás farmacêutico a um paciente, em que o gás farmacêutico é pelo menos um gás selecionado dentre um grupo de gás monóxido de carbono (CO) e óxido nítrico (NO), o sistema caracterizado pelo fato de que compreende:

um meio de entrada (24) para conectar a uma fonte de gás farmacêutico (20),

um meio de saída (19) para conectar a um dispositivo de paciente (18) para introduzir um gás nos pulmões de um paciente (41),

meio para determinar a quantidade total desejada de gás farmacêutico a ser enviada a um paciente a longo de uma pluralidade de respirações,

um sistema de controle de gás para enviar a quantidade total desejada de gás farmacêutico aos alvéolos do paciente ao longo da dita pluralidade de respirações independente do padrão respiratório do paciente.

2. Sistema (22), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sistema de controle de gás inclui uma unidade de processamento central (CPU) (40) e em que a CPU controla a quantidade de gás enviada durante uma ou mais respirações do paciente com base em uma concentração conhecida de gás de CO ou NO no gás veículo até que a quantidade de gás desejada tenha sido enviada.

3. Sistema (22), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o meio para determinar a quantidade desejada de gás é um controle de ajuste (12) em unidades (a) massa, (b) massa por unidade de tempo, (c) mols, (d) mols por unidade de tempo, (e) massa por unidade de peso corporal ideal por unidade de tempo e uma entrada de peso corporal ideal, (f) massa por unidade de peso corporal ideal e uma entrada de peso corporal ideal ou (g) massa por unidade de tempo e uma entrada de tempo para a duração do tratamento.

4. Sistema (22), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sistema de controle de gás inclui um sensor de paciente (38) que determina a taxa respiratória de um paciente e em que o sistema de controle de gás inclui uma unidade de processamento central (CPU) (40) que calcula a quantidade de gás a ser enviada por respiração com base na quantidade desejada de gás, a concentração de gás CO ou NO no gás veículo e pelo menos uma da taxa respiratória do paciente e a duração do tempo de tratamento.

5. Sistema (22), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sistema de controle de gás inclui um sensor de gatilho de paciente (38) que percebe o início de um ciclo inspiratório de um paciente e em que o sistema (22) envia a quantidade de gás a ser enviada por respiração na primeira metade do tempo inspiratório quando o sensor de gatilho do paciente (38) indica o início do ciclo inspiratório.

6. Sistema (22), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que inclui adicionalmente um dispositivo de alarme (42) em que o dito sistema de controle de gás ativa o dito dispositivo de alarme (42) quando a dita quantidade desejada de gás CO ou NO tiver sido enviada a um paciente.

7. Sistema (22), de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o sistema de controle de gás inclui uma unidade de processamento central (CPU) (40) que calcula a quantidade de gás farmacêutico a ser enviada por respiração com base na quantidade desejada de gás, uma concentração de gás farmacêutico, uma duração do tempo de administração do gás farmacêutico ao paciente e a taxa respiratória do paciente conforme determinada pelo sensor de gatilho de paciente (38).

8. Sistema (22), de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o sistema de controle de gás inclui uma

unidade de processamento central (CPU) (40) que calcula a quantidade de gás farmacêutico a ser enviada por respiração com base na quantidade desejada de gás, uma concentração de gás farmacêutico e a taxa respiratória do paciente conforme determinada pelo sensor de gatilho de paciente (38).

9. Sistema (22), de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a unidade de processamento central (CPU) (40) recalcula a quantidade de gás a ser enviada por respiração com base na quantidade desejada de gás, a concentração de gás CO ou NO no gás veículo e pelo menos uma da taxa respiratória do paciente e a duração do tempo do tratamento após cada respiração.

10. Sistema (22), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ainda compreende meios para calcular o número de respirações que será necessário para enviar a quantidade total desejada de gás farmacêutico.

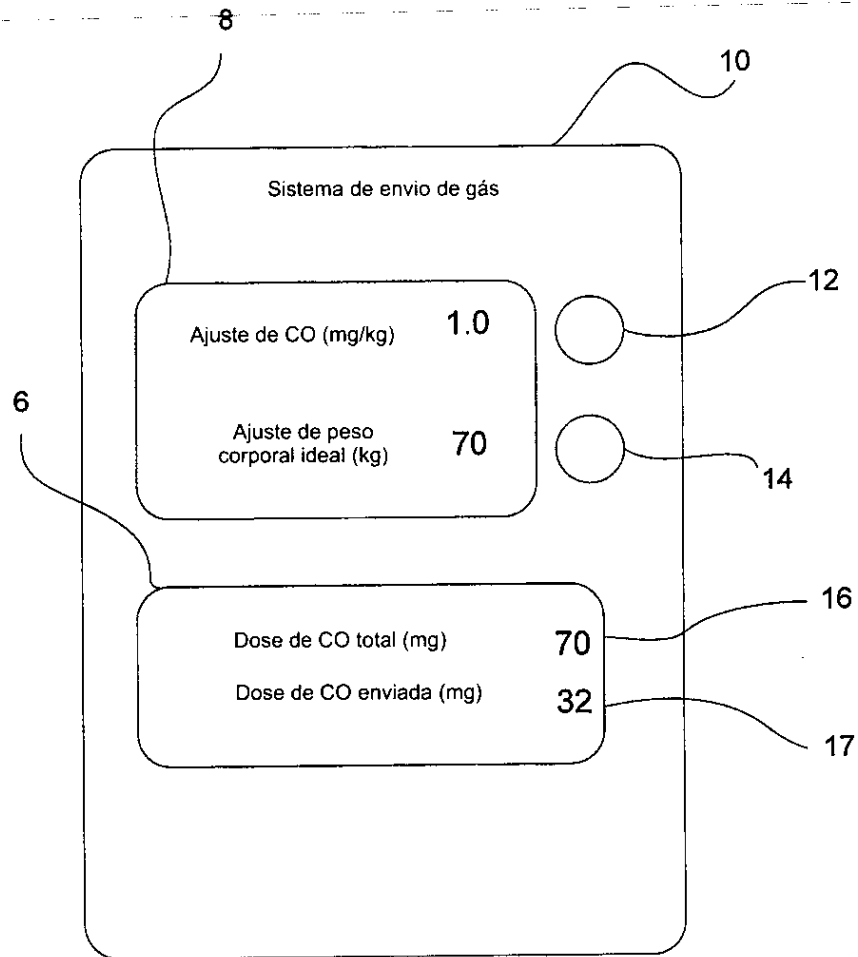


Fig 1

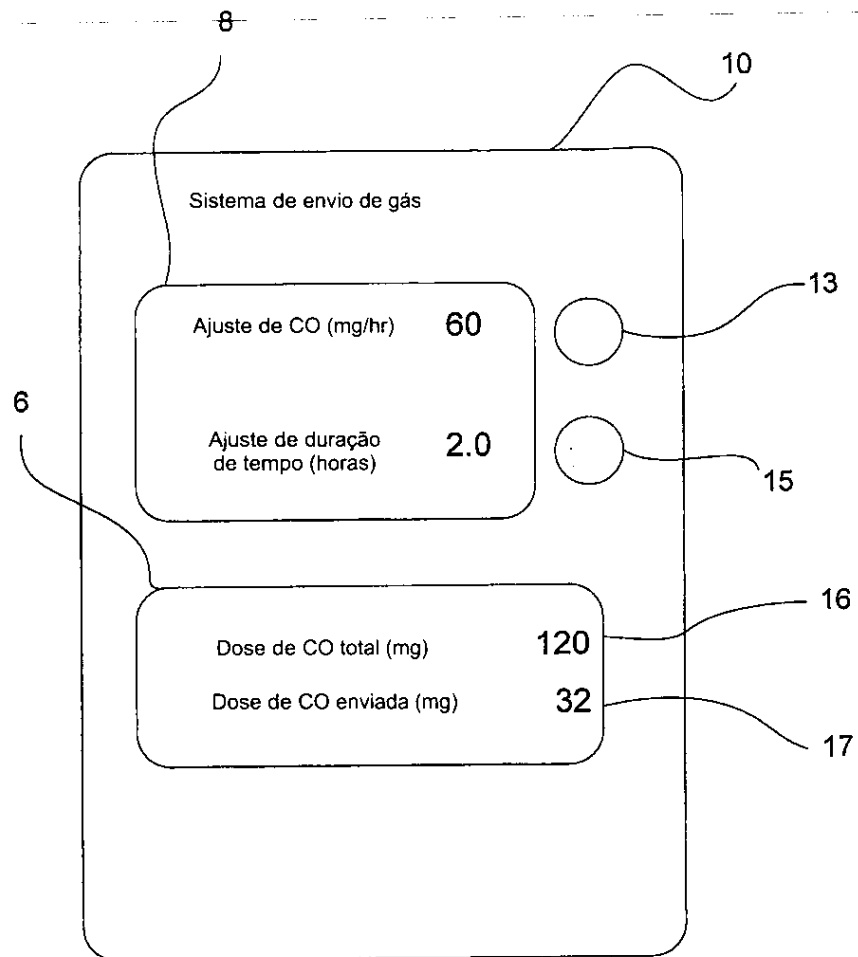


Fig 2

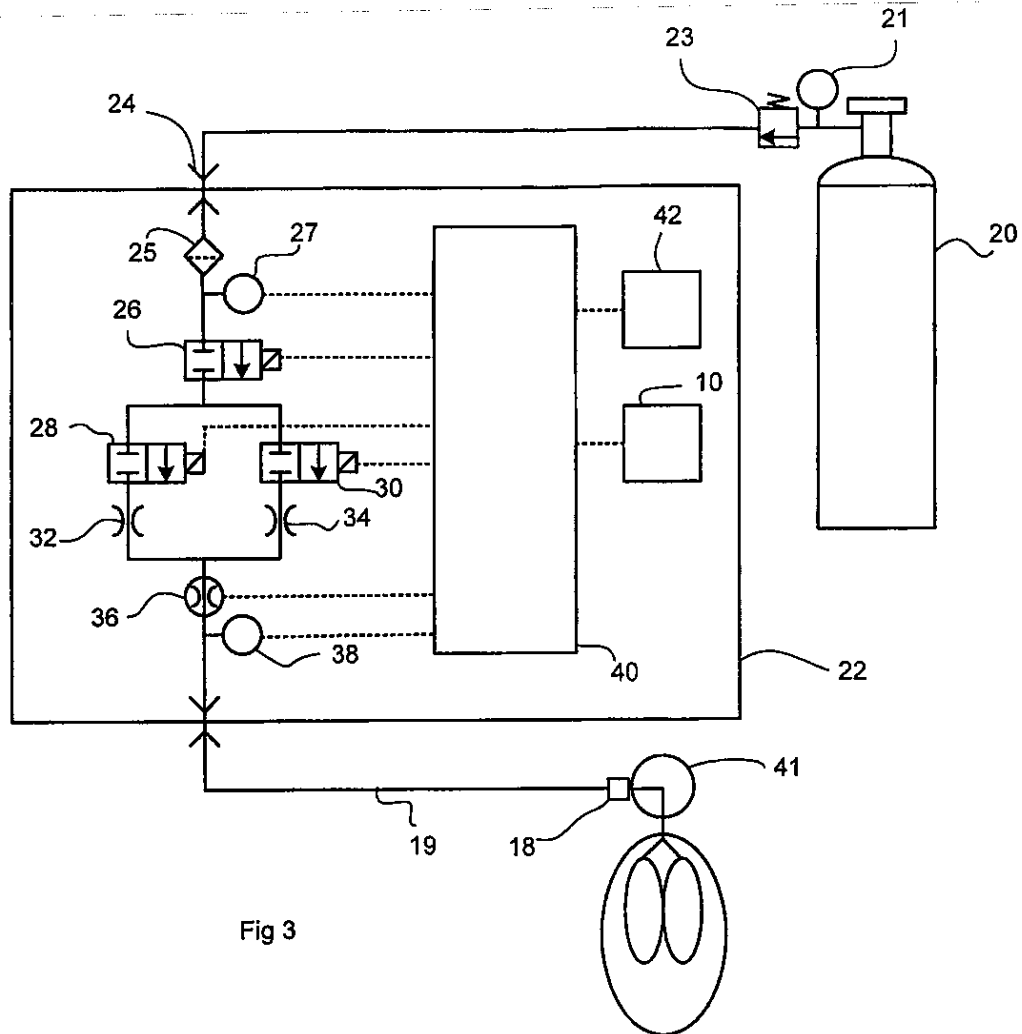


Fig 3

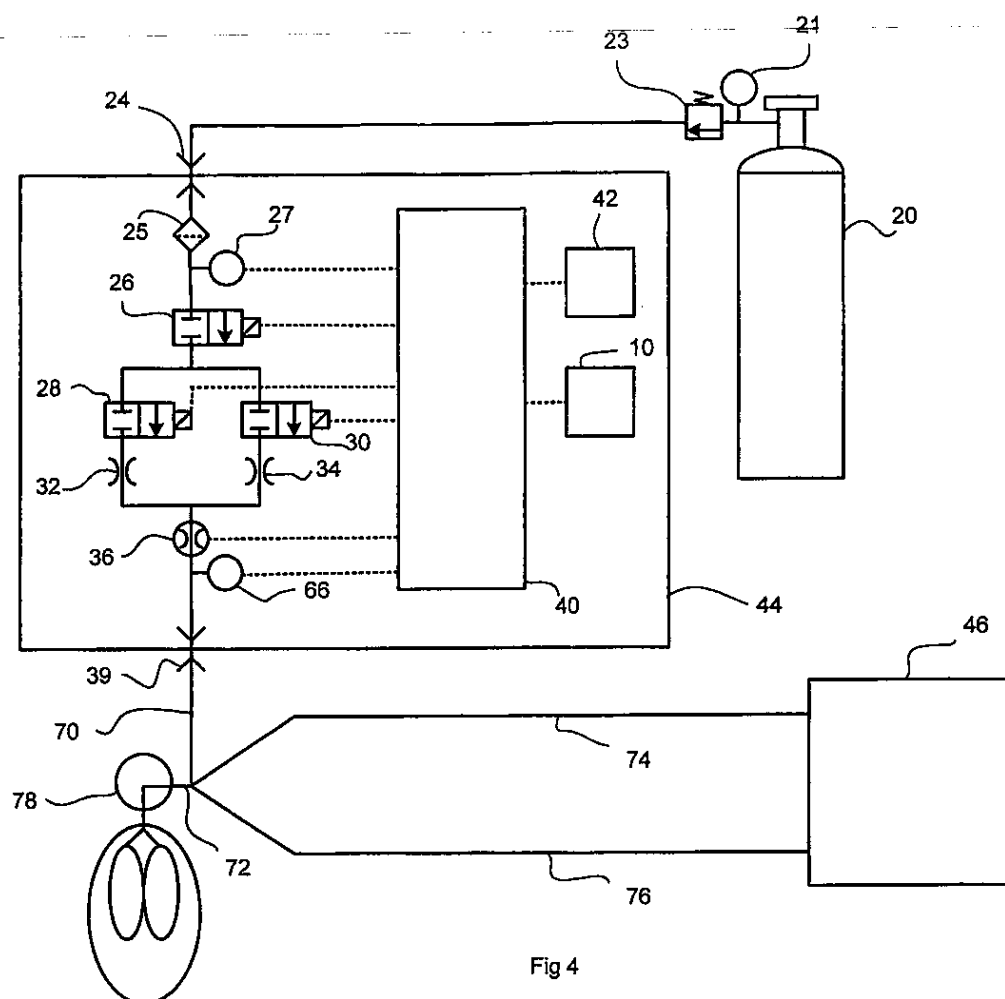


Fig 4