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

(11) PI 0908556-4 B1

(22) Data do Depósito: 17/03/2009

(45) Data de Concessão: 16/07/2019

(54) Título: ADAPTADOR PARA DISTRIBUIR UM AGENTE ATIVO AEROSOLIZADO E SISTEMA PARA FORNECER UM AGENTE ATIVO AEROSOLIZADO

(51) Int.Cl.: A61M 11/00.

(30) Prioridade Unionista: 17/03/2008 US 61/069.850; 27/06/2008 US 61/076.442.

(73) Titular(es): DISCOVERY LABORATORIES, INC..

(72) Inventor(es): JAN MAZELA; CHRISTOPHER HENDERSON.

(57) Resumo: ADAPTADOR PARA DISTRIBUIR UM AGENTE ATIVO AEROSOLIZADO E SISTEMA PARA FORNECER UM AGENTE ATIVO AEROSOLIZADO A presente invenção se refere a um adaptador para distribuir um agente ativo aerosolizado para um paciente com concomitante ventilação de pressão positiva e inclui um canal de fluxo de aerossol com um orifício de entrada de aerossol e um orifício de interface com o paciente, e definindo um curso de fluxo de aerossol a partir do orifício de entrada de aerossol para e através do orifício de interface com o paciente; e um canal de fluxo de gás de ventilação em comunicação de fluido com o canal de fluxo de aerossol e tendo um orifício de entrada de gás e um orifício de saída de gás, e definindo um curso de fluxo de gás de ventilação a partir do orifício de entrada de gás para e através do orifício de saída de gás, no qual o curso de fluxo de gás de ventilação está pelo menos parcialmente desviado do curso de fluxo de aerossol e pelo menos parcialmente circunda o curso de fluxo de aerossol. Sistemas e métodos para distribuir um agente ativo aerosolizado para um paciente com concomitante ventilação de pressão positiva incorporam (...).

ADAPTADOR PARA DISTRIBUIR UM AGENTE ATIVO AEROSOLIZADO E SISTEMA PARA FORNECER UM AGENTE ATIVO AEROSOLIZADO

RELATÓRIO

REFERÊNCIA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] Este pedido reivindica o beneficio dos Pedidos Provisórios Nos. 61/069.850, depositado em 17 de março de 2008, intitulado ADAPTADOR DE CIRCUITO DE VENTILAÇÃO e 61/076.442, depositado em 27 de junho de 2008, intitulado ADAPTADOR DE CIRCUITO DE VENTILAÇÃO E SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO AEROSOLIZADA PROXIMAL, que são aqui incorporados em sua totalidade.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] Esta invenção se refere a terapia pulmonar e apoio ventilatório da função pulmonar. Em particular, a invenção é direcionada a um sistema de distribuição aerosolizada e um adaptador de circuito de ventilação para distribuição pulmonar de substancias aerosolizadas e/ou para outros objetivos terapêuticos e/ou de diagnóstico, em combinação com apoio de ventilação respiratória não-invasivo ou invasivo.

DESCRIÇÃO DO ESTADO DA ARTE

[0003] Pode haver referência a várias patentes, publicações de patentes ou artigos científicos na especificação. O conteúdo de cada um desses documentos está aqui incorporado a titulo de referencia, em sua totalidade.

[0004] Pacientes, tanto adultos quanto crianças, com insuficiência respiratória ou aqueles com disfunção respiratória são tipicamente ventilados mecanicamente de modo a proporcionar auxilio adequado e terapia profilática. A insuficiência respiratória em adultos ou crianças pode ser causada por qualquer problema relacionado com respiração fraca, fraqueza muscular, anormalidade do tecido pulmonar, anormalidade da caixa torácica, ou outros. Adicionalmente, crianças prematuras ou não, nascidas com uma disfunção respiratória, como a síndrome de dificuldade respiratória (RDS), síndrome de aspiração de mecônio (MAS), hipertensão pulmonar persistente (PPHN), síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS), pneumonia por pneumocystis carinii (PCP), taquipnéia transitória do recém-nascido (TTN) e outras muitas vezes requerem profilática ou apoio de auxilio respiratório. Alem

do auxilio respiratório, crianças sofrendo de, ou em risco de RDS são muitas vezes tratadas com surfactante exógeno, que melhora a troca de gases e tem tido um impacto dramático sobre a mortalidade. Tipicamente, o material exógeno é distribuído como um bolo líquido para as vias aéreas centrais através de um cateter introduzido através de tubo endotraqueal. Crianças nascidas com 28 semanas ou menos são quase que universalmente intubadas e ventiladas mecanicamente. Existe um risco significativo de falha durante o processo de intubação e uma chance finita de causar dano à traquéia superior, pregas laríngeas e tecido circunvizinho. A ventilação mecânica durante um tempo prolongado, particularmente onde são empregadas elevadas tensões de oxigênio, também podem levar a danos agudos do pulmão. Se forem requeridos ventilação e oxigênio por períodos de tempo prolongados e/ou se o ventilador não for administrado de modo suficiente, as conseqüências clinicas podem incluir displasia broncopulmonar, doença pulmonar crônica, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular, e leucomalacia periventricular.

[0005] Crianças nascidas com maior peso ou idade gestacional que não estejam abertamente em risco de desenvolver a síndrome de dificuldade respiratória, ou crianças que tenham completado o tratamento para síndrome de dificuldade respiratória podem ter o apoio de meios não invasivos. Foram feitas tentativas de administrar surfactante liquido sem intubação: na faringe posterior através do cateter, com a criança respirando espontaneamente [1], ou na laringe através de mascara laríngea com ventilação de pressão positiva transitória (PPV) [2]. Outra abordagem não-invasiva é a ventilação de pressão de via aérea positiva contínua (nCPAP ou CPAP). CPAP é um meio de proporcionar apoio ventilatório voluntário evitando o procedimento de intubação invasivo. CPAP nasal é amplamente aceito entre clínicos como um modo menos invasivo de apoio ventilatório para recém nascidos prematuros com RDS branda/moderada. CPAP tem demonstrado ser efetiva em aumentar a capacidade residual funcional (FRC) estabilizando e melhorando a função alveolar [3], e em dilatar a laringe [4]. Com base em trabalho com animais, CPAP em combinação com terapia surfactante também demonstrou minimizar o risco de desenvolvimento de displasia broncopulmonar (BPD) entre babuínos prematuros [5]. Testes clínicos aleatórios concentrados no uso de nCPAP na profilaxia de RDS mostraram o beneficio de nCPAP após a instilação de

surfactante através de tubo endotraqueal [6, 7]. CPAP fornece gás umidificado e ligeiramente super-pressurizado (aproximadamente 5 cm H_2O acima da pressão atmosférica) à via nasal de uma criança utilizando pinos nasais ou uma mascara nasal de ajuste firme. CPAP também tem o potencial de fornecer tratamento de sucesso para adultos com varias doenças incluindo doença obstrutiva pulmonar crônica (COPD), apnéia do sono, afecção pulmonar aguda (ALI)/ARDS e outros.

[0006] Um circuito ventilatório típico para administrar ventilação de pressão positiva inclui um gerador de pressão positiva conectado via tubulação para interface com um paciente, como uma máscara, pinos nasais, ou um tubo endotraqueal, e uma via de exalação, como uma tubulação que permita a saída dos gases expirados, ex., para o ventilador ou para um receptáculo subaquático como para CPAP de “borbulha”. Os tubos inspiratórios e expiratórios são tipicamente conectados à interface com o paciente através de um conector “Y”, que contem um orifício para ligar cada um dos tubos inspiratório e expiratório, bem como um orifício para a interface com o paciente e, tipicamente, um orifício para ligar um sensor de pressão. Em um sistema fechado, como o com a utilização de uma máscara de ajuste firme ou tubo endotraqueal, a administração de outro tratamento pulmonar, ex., surfactante pulmonar, ou diagnóstico geralmente requer a desconexão temporária do apoio ventilatório enquanto o tratamento pulmonar é administrado ou o diagnostico é conduzido.

[0007] Recentes esforços se concentraram na distribuição de surfactante e/ou outros agentes ativos em uma forma aerosolizada, de modo a melhorar a distribuição e/ou evitar ou minimizar o trauma de ventilação mecânica invasiva prolongada. Entretanto, se o paciente está recebendo apoio ventilatório, a administração de agentes ativos aerosolizados pode necessitar a interrupção do apoio ventilatório enquanto o aerossol é administrado. Como resultado, foram feitas tentativas para distribuir agentes ativos aerosolizados simultaneamente com pressão positiva não-invasiva. Por exemplo, Berggren et al. (*Acta Paediatr*. 2000, 89:460-464) tentou distribuir surfactante pulmonar simultaneamente com CPAP, mas não obteve sucesso devido à falta de quantidades suficientes de surfactante atingindo os pulmões.

[0008] O pedido de patente U.S. 2006/0120968 de Niven *et. al.* descreve a distribuição concomitante de pressão positiva e agentes aerosolizados ativos, incluindo surfactantes pulmonares. O relato foi de que a distribuição foi conseguida através da utilização de um dispositivo e sistema que foi projetado para melhorar o fluxo e a direção de aerossóis para a interface com o paciente evitando substancialmente a diluição pelo fluxo de gás de ventilação. O sistema empregou uma câmara de condicionamento de aerossol e um conector de formato único para direcionar o aerossol e o gás de ventilação.

[0009] A patente U.S. No. 7.201.167 de Fink et al. descreve um método para tratar uma doença envolvendo deficiência ou disfunção de surfactante fornecendo uma composição de surfactante de pulmão aerosolizada para dentro do fluxo de gás em um sistema CPAP. Como mostrado nas figuras 1 e 6 da patente Fink et al., o aerossol é transportado por ar vindo de um gerador de fluxo no qual o aerossol está sendo diluído com o ar.

[0010] Tipicamente, um circuito CPAP/ventilador de fluxo constante utilizado para apoio respiratório consiste em um braço inspiratório, uma interface com o paciente, um braço expiratório e uma fonte de pressão expiratória de final positivo (válvula PEEP ou coluna de água). Atualmente, os fabricantes de geradores de aerossol colocam nebulizadores dentro do braço inspiratório do circuito de tubulação CPAP/ventilador. Isso pode potencialmente levar à diluição do aerossol e diminuição da concentração de aerossol (ver patente U.S. No 7.201.167 de Fink et al.). A diluição do aerossol é causada por fluxos maias elevados no circuito CPAP/ventilador se comparado ao fluxo inspiratório de pico (PIF) de pacientes tratados. A colocação do nebulizador entre o conector “Y” e o tubo endotraqueal (ET) ou outra interface com o paciente como proposto por Fink et a. [11] é responsável por um aumento significativo do espaço morto impedindo que o paciente tenha ventilação adequada.

[0011] A fim de superar as deficiências do estado da arte, os inventores desenvolveram um adaptador especial que permite uma suficiente separação do fluxo de aerossol do fluxo de ventilação mantendo a ventilação otimizada bem como um novo sistema de distribuição de aerossol.

[0012] Todas as referencias aqui citadas estão incorporadas a titulo de referência em sua totalidade.

BREVE SUMARIO DA INVENÇÃO

[0013] Um aspecto da invenção apresenta um adaptador de ventilação respiratória útil para a distribuição de um agente ativo aerosolizado a um paciente com concomitante ventilação de pressão positiva. O adaptador compreende: (a) um canal de fluxo de aerossol compreendendo um orifício de entrada de aerossol e um orifício de interface com o paciente, e definindo um curso de fluxo de aerossol a partir do orifício de entrada de aerossol para e através do orifício de interface com o paciente; e (b) um canal de fluxo de gás de ventilação em comunicação de fluido com o canal de fluxo de aerossol, compreendendo um orifício de entrada de gás e um orifício de saída de gás, e definindo um curso de fluxo de gás de ventilação a partir do orifício de entrada de gás para e através do orifício de saída de gás; no qual o curso de fluxo de gás de ventilação está pelo menos parcialmente desviado do curso de fluxo de aerossol e pelo menos parcialmente circunda o curso de fluxo de aerossol.

[0014] O adaptador pode ainda compreender um orifício sensor de pressão. O adaptador pode também compreender uma válvula no orifício de entrada de aerossol. Em uma representação, a válvula é uma válvula de fenda ou uma válvula de fenda transversal. Em varias representações, a válvula é suficientemente flexível para permitir a introdução de instrumentos, cateteres, tubos ou fibras dentro e através do canal de fluxo de aerossol e o orifício de interface com o paciente, mantendo ao mesmo tempo a pressão ventilatória positiva. O adaptador pode também compreender uma tampa removível cobrindo o orifício de entrada de aerossol. O adaptador pode ainda compreender uma válvula de sentido único no orifício de saída de aerossol.

[0015] Em certas representações, o canal de fluxo de aerossol define um curso de fluxo de aerossol substancialmente direto, enquanto que em outras representações, o canal de fluxo de aerossol define um curso de fluxo de aerossol em curva ou em ângulo. O canal de fluxo de aerossol tem substancialmente a mesma área de seção transversal por toda a sua extensão, ou pode ter uma área de seção transversal maior no orifício de entrada de aerossol do que no orifício de interface com o paciente. Em certas representações, a comunicação de fluido entre o canal de fluxo de aerossol e o canal de fluxo de gás de ventilação pode ser fornecida por uma abertura.

[0016] Em certas representações, o canal de fluxo de gás de ventilação é adaptado para formar uma câmara que inclua orifício de entrada de gás, o orifício de saída de gás e o orifício de interface com o paciente, na qual o canal de fluxo de aerossol está contido no interior da câmara e se estende a partir do orifício de entrada de aerossol em uma extremidade da câmara, através da câmara para um orifício de saída de aerossol dentro da câmara e recuada do orifício de interface com o paciente na extremidade oposta da câmara, na qual o canal de fluxo de aerossol é suficientemente extenso para ir além dos orifícios de entrada e saída de gás. Em determinadas representações o orifício de saída de aerossol está em recuo do orifício de interface com o paciente em cerca de 8 milímetros ou mais. Em outras determinadas representações, o volume no interior da câmara entre o orifício de saída de aerossol e orifício de interface com o paciente é de cerca de 1,4 milímetros ou mais.

[0017] Outro aspecto da invenção apresenta um sistema para distribuição de um agente ativo aerosolizado a um paciente com concomitante ventilação de pressão positiva, o sistema compreendendo: (a) um circuito de ventilação de pressão positiva compreendendo um gerador de pressão positiva para produzir gás de ventilação pressurizado e um meio para distribuir o gás de ventilação pressurizado para o paciente e para direcionar os gases de exalação que vem do paciente; (b) um gerador de aerossol para produzir o agente ativo aerosolizado; e (c) uma interface com o paciente para distribuir o gás de ventilação e o agente ativo aerosolizado para o paciente; no qual o circuito de ventilação de pressão positiva e o gerador de aerossol são conectados à interface com o paciente através de um adaptador de ventilação respiratória compreendendo (i) um canal de fluxo de aerossol com um orifício de entrada de aerossol e um orifício de interface com o paciente, e definindo um curso de fluxo de aerossol a partir do orifício de entrada de aerossol para e através do orifício de interface com o paciente; e (ii) um canal de fluxo de gás de ventilação em comunicação de fluido com o canal de fluxo de aerossol, compreendendo um orifício de entrada de gás e um orifício de saída de gás, e definindo um curso de fluxo de gás de ventilação a partir do orifício de entrada de gás para e através do orifício de saída de gás; no qual o curso do fluxo de gás de ventilação está pelo menos parcialmente desviado do curso de fluxo de aerossol e pelo menos parcialmente circunda o curso de fluxo de aerossol.

[0018] O adaptador pode ainda compreender um orifício sensor de pressão conectada a um sensor de pressão, bem como uma válvula no orifício de entrada de aerossol. Em representações do sistema, a conexão do gerador de aerossol ao adaptador faz com que a válvula abra, e a desconexão do gerador de aerossol do adaptador faz com que a válvula se feche. Em certas representações, a válvula, quando fechada, é suficientemente flexível para permitir a introdução de instrumentos, cateteres, tubos ou fibras dentro e através do canal de fluxo de aerossol e o orifício de interface com o paciente, mantendo ao mesmo tempo a pressão ventilatória positiva. O sistema pode ainda compreender um adaptador com uma tampa removível para o orifício de entrada de aerossol, para utilização quando o gerador de aerossol estiver desconectado do adaptador. Em certas representações, a interface com o paciente não é invasiva, ex., é uma máscara ou pinos nasais. Em outras representações, a interface com o paciente é invasiva, ex., um tubo endotraqueal.

[0019] Outro aspecto da invenção se refere a um sistema para distribuição de um agente ativo aerosolizado impulsionado com concomitante ventilação de pressão positiva a um paciente com necessidade de surfactante pulmonar, o sistema compreendendo: a) um circuito de ventilação de pressão positiva compreendendo um gerador de pressão positiva para produzir gás de ventilação pressurizado e um conduto de distribuição para distribuir o gás de ventilação pressurizado ao paciente e para direcionar os gases de exalação vindos do paciente; b) um gerador de aerossol para produzir um agente ativo aerosolizado; c) uma interface com o paciente para distribuir o gás de ventilação e o agente ativo aerosolizado para o paciente; d) um adaptador de ventilação respiratória em comunicação com o circuito de ventilação de pressão positiva, o gerador de aerossol e a interface com o paciente; e) uma câmara de aprisionamento de aerossol para produzir o agente ativo aerosolizado impulsionado, no qual a câmara de aprisionamento de aerossol está em comunicação com o gerador de aerossol; e f) um circuito auxiliar em conexão com o conduto de distribuição para distribuir o gás de ventilação pressurizado para o paciente, no qual o circuito auxiliar compreende um primeiro conduto auxiliar conectando o conduto de distribuição e a câmara de aprisionamento de aerossol e um segundo conduto auxiliar conectando a

câmara de aprisionamento de aerossol e o adaptador de ventilação respiratória, no qual o primeiro conduto auxiliar é adaptado para acomodar uma parte do gás de ventilação pressurizado que é removido de um fluxo principal do gás de ventilação pressurizado direcionado ao adaptador de ventilação respiratória, e para permitir a distribuição da parte do gás de ventilação pressurizado para a câmara de aprisionamento de aerossol para combinar com o agente ativo aerosolizado para formar o agente ativo aerosolizado impulsionado e o segundo conduto auxiliar é adaptado para permitir a distribuição do agente ativo aerosolizado impulsionado para o adaptador de ventilação respiratória.

[0020] Ainda outro aspecto da invenção se refere a um método de distribuição de um agente ativo aerosolizado impulsionado com concomitante ventilação de pressão positiva a um paciente, o método compreendendo: a) fornecer um circuito de ventilação de pressão positiva compreendendo um gerador para produzir gás de ventilação pressurizado e um conduto de distribuição para distribuir para distribuir o gás de ventilação pressurizado para o paciente e para direcionar os gases de exalação vindos do paciente; b) fornecer um gerador de aerossol para produzir um agente ativo aerosolizado; c) fornecer uma interface com o paciente para distribuir o gás de ventilação e o agente ativo aerosolizado para o paciente; d) fornecer um adaptador de ventilação respiratória em comunicação com o circuito de ventilação de pressão positiva, o gerador de aerossol e a interface com o paciente; e) fornecer uma câmara de aprisionamento de aerossol em comunicação com o gerador de aerossol; f) fornecer um circuito auxiliar em conexão com o conduto de distribuição para distribuir o gás de ventilação pressurizado para o paciente, no qual o circuito auxiliar compreende um primeiro conduto auxiliar conectando o conduto de distribuição e a câmara de aprisionamento de aerossol e um segundo conduto auxiliar conectando a câmara de aprisionamento de aerossol e o adaptador de ventilação respiratória; g) remover uma parte do gás de ventilação pressurizado de um fluxo principal do gás de ventilação pressurizado direcionado para o adaptador de ventilação respiratória para o primeiro conduto auxiliar e direcionar a parte do gás de ventilação pressurizado para a câmara de aprisionamento de aerossol e assim combinar a parte com o agente ativo aerosolizado para formar um agente ativo aerosolizado impulsionado; h)

direcionar o agente ativo aerosolizado impulsionado para o segundo conduto auxiliar e assim distribuir o agente ativo aerosolizado impulsionado para o adaptador de ventilação respiratória; e i) fornecer o agente ativo aerosolizado impulsionado e o gás de ventilação pressurizado à interface com o paciente e assim distribuir o gás de ventilação e o agente ativo aerosolizado impulsionado para o paciente.

[0021] Ainda outro aspecto da invenção é um aperfeiçoamento de um método de distribuição de um agente ativo aerosolizado com concomitante ventilação de pressão positiva a um paciente com necessidade de surfactante pulmonar, o aperfeiçoamento compreendendo desviar uma parte do gás de ventilação pressurizado direcionado para o paciente para ser combinado com um agente ativo aerosolizado concentrado em uma câmara e utilizar a parte do gás de ventilação pressurizado como um gás transportador (invólucro) para distribuição do agente ativo aerosolizado para o paciente.

[0022] Outro aspecto da invenção é um método para distribuição de um agente ativo aerosolizado para um paciente com concomitante ventilação de pressão positiva, o método compreendendo: a) fornecer um circuito de ventilação de pressão positiva compreendendo um gerador de pressão positiva para produzir um gás de ventilação pressurizado e um conduto de distribuição para distribuir uma quantidade do gás de ventilação pressurizado para o paciente e para direcionar um fluxo de gás de exalação vindo do paciente; b) fornecer um gerador de aerossol para produzir o agente ativo aerosolizado; c) fornecer uma interface com o paciente para distribuir o gás de ventilação, o agente ativo aerosolizado ou a sua mistura para o paciente; d) conectar o circuito de ventilação de pressão positiva e o gerador de aerossol à interface com o paciente através de um adaptador, o adaptador compreendendo: i) um canal de fluxo de aerossol com um orifício de entrada de aerossol e um orifício de interface com o paciente, e definindo um curso de fluxo de aerossol a partir do orifício de entrada de aerossol para e através do orifício de interface com o paciente; e ii) um canal de fluxo de gás de ventilação em comunicação de fluido com o canal de fluxo de aerossol e tendo um orifício de entrada de gás e um orifício de saída de gás, e definindo um curso de fluxo de gás de ventilação a partir do orifício de entrada de gás para e através do orifício de saída de gás, no qual o curso de fluxo de gás de ventilação está pelo menos parcialmente

desviado do curso de fluxo de aerossol e pelo menos parcialmente circunda o curso de fluxo de aerossol; e) fornecer o gás de ventilação pressurizado para o paciente, no qual o volume do gás de ventilação pressurizado é regulado por pelo menos uma da extensão do canal de fluxo de aerossol e a pressão criada por um aumento da demanda por ar que não é correspondido pelo fluxo de aerossol; e f) fornecer um fluxo de aerossol do agente ativo aerosolizado para uma câmara no interior do adaptador de modo que o fluxo de aerossol seja introduzido abaixo do canal de fluxo de gás de ventilação no qual o fluxo de aerossol é selecionado para corresponder ao fluxo inspiratório do paciente e assim fornecer o agente ativo aerosolizado para o paciente. Outros aspectos e vantagens da invenção serão compreendidos pela referencia aos desenhos, descrição detalhada e exemplos que se seguem:

BREVE DESCRIÇÃO DE VARIAS VISTAS DOS DESENHOS

Fig. 1A é uma vista isométrica de uma representação do adaptador da presente invenção.

Figs. 1B e 1C são vistas isométricas de representações alternativas do adaptador.

Fig. 2A é uma vista em plano da frente do adaptador da **Fig. 1A**.

Fig. 2B é uma vista seccional do adaptador da **Fig. 2A**, como visto pela linha 2B-2B.

Fig. 2C é uma vista seccional do adaptador da **Fig. 2A** como visto pela linha 2B-2B, mostrando uma configuração interna alternativa.

Fig. 2D é uma vista seccional do adaptador da **Fig. 2A**, como mostrado pela linha 2D-2D.

Fig. 3 é uma vista seccional isométrica de uma parte do adaptador da **Fig. 1A**.

Fig. 4 é outra vista seccional isométrica de outra parte do adaptador da **Fig. 1A**.

Fig. 5A é uma vista isométrica de outra representação do adaptador da presente invenção.

Figs. 5B e 5C são vistas isométricas de representações alternativas do adaptador.

Fig. 6 é uma vista de cima do adaptador mostrado na **Fig. 5B.**

Fig. 7 é uma vista em plano da frente do adaptador da **Fig. 5B**.

Fig. 8 ilustra um circuito ventilatório incluindo um adaptador do tipo mostrado nas **Figs. 1A, 1B ou 1C**.

Fig. 9 é um diagrama esquemático ilustrando um sistema de distribuição de aerossol proximal (PADS).

Fig. 10 é um diagrama esquemático ilustrando outra representação de um sistema de distribuição de aerossol proximal (PADS) apropriado para distribuição de múltiplas substancias.

Fig. 11 é um diagrama esquemático ilustrando outra representação de um sistema de distribuição de aerossol proximal (PADS) apropriado para distribuição de múltiplas substancias.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS REPRESENTAÇÕES PREFERIDAS DA INVENÇÃO

[0023] A presente invenção fornece, *inter alia*, dispositivos e sistemas para distribuição pulmonar de um ou mais agentes ativos aerosolizados para um paciente, concomitantemente com a administração de apoio ventilatório não-invasivo ou invasivo.

[0024] Salvo indicação em contrário a terminologia aqui utilizada tem o objetivo de descrever apenas determinadas representações e não pretende limitar o escopo da presente invenção. Deve-se notar que como são utilizadas aqui e nas reivindicações, as formas singulares “um, uma”, “e” e “o,a” incluem os referentes plurais a não ser que o contexto claramente estabeleça de outra forma.

[0025] “Cerca de” como é aqui utilizado quando se referindo a um valor mensurável como uma quantidade, uma duração temporal, e outros, deve abranger variações de ± 20% ou ± 10%, mais preferivelmente ± 5%, mais preferivelmente ainda ± 1%, e ainda mais preferivelmente ± 0,1% do valor especificado, já que tais variações são apropriadas para realizar os métodos divulgados.

[0026] O termo “agente ativo” como utilizado aqui se refere a uma substância ou combinação de substancias ou dispositivos que podem ser utilizados com propósitos terapêuticos (ex., um remédio), propósitos de diagnostico ou propósitos profiláticos *via* distribuição pulmonar. Por exemplo, um agente ativo pode ser útil para diagnosticar a presença ou ausência de uma doença ou enfermidade em um paciente e/ou para o tratamento de uma

doença ou enfermidade em um paciente. Certos “agentes ativos” são substancias ou combinações de substancias que são capazes de exercer um efeito biológico quando distribuídos por vias pulmonares. Os agentes bioativos podem ser neutros, positivamente ou negativamente carregados. Exemplos de agentes incluem, por exemplo, insulinas, autocoides, antimicrobiais, antipiréticos, antiinflamatórios, surfactantes, anticorpos, antifúngicos, antibactericidas, analgésicos, anoréticos, antiartríticos, antespasmódicos, antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos, antimalariais, antiprotozoais, agentes anti-gota, tranqüilizantes, ansiolíticos, narcótico antagonistas, antiparkinsonismos, anti colinérgicos, agentes antitiróide, antioxidantes, antineoplásticos, antivirais, supressores de apetite, antieméticos, anticolinérgicos, antihistamínicos, antienxaquecas, agentes moduladores ósseos, broncodilatadores e drogas anti-asma, quelatores, antidotes e antagonistas, meios de contraste, corticosteróides, mucolíticos, supressores da tosse e descongestionantes nasais, drogas reguladoras de lipídios, anestésicos gerais, relaxantes musculares, agentes nutricionais, parasimpatomiméticos, prostaglantinas, radio-farmaceuticos, diuréticos, antiarrítmicos, antieméticos, imunomoduladores, hematopoéticos, anticoagulantes trombolíticos, vasodilatadores coronários, cerebrais ou periféricos, hormônios, contraceptivos, diuréticos, antihipertensivos, agentes cardiovasculares tais como agentes cardiotônicos, narcóticos, vitaminas, vacinas, e outros.

[0027] Em uma representação, o agente ativo empregado é um terapêutico de alta dosagem. Esses terapêuticos de alta dosagem incluem antibióticos, tais como amikacina, gentamicina, colistina, tobramicina, anfotericina B. Outros podem incluir agentes mucolíticos como N-acetilcisteína, Nacilsteína, alginase, mercaptoetanol e outros. Agentes antivirais como ribavirina, ganciclovir, e outros, diamidinas como a pentamidina e outros e proteínas como os anticorpos também são contemplados.

[0028] Um agente ativo preferido é uma substancia ou combinação de substancias que é utilizada para profilática pulmonar ou terapia de auxílio, como um surfactante pulmonar (OS).

[0029] O PS natural alinha o epitélio alveolar de pulmões maduros de mamíferos. O PS natural tem sido descrito como uma “lipoproteína complexa” porque contem tanto fosfolipídios quanto apoproteínas que agem em conjunto

para modular a tensão de superfície na interface ar-líquido do pulmão e estabiliza os alvéolos para evitar o seu colapso. Descobriu-se que quatro proteínas estão associadas com o surfactante pulmonar, a saber: SP-A, SP-B, SP-C, e SP-D (Ma et al., *Biophisical Journal* 1998, 74:1899-1907). Especificamente, SP-B parece conferir as propriedades biofísicas totais do surfactante pulmonar quando associada aos lipídios pulmonares apropriados. Uma ausência de SP-B está associada com a deficiência respiratória no nascimento. SP-A, SP-B, SP-C e SP-D são peptídeos catiônicos que podem ser derivados de fontes animais ou sinteticamente. Quando um surfactante derivado de animal é empregado, O PS é muitas vezes derivado de bois ou porcos.

[0030] Para utilização aqui, o termo PS se refere tanto ao surfactante pulmonar ocorrido naturalmente quanto sinteticamente. O PS sintético, como utilizado aqui, se refere tanto aos surfactantes pulmonares livres de proteínas quanto aos surfactantes pulmonares compreendendo peptídeos sintéticos ou miméticos de peptídeos de proteína surfactante ocorrida naturalmente. Qualquer PS atualmente em uso, ou posteriormente desenvolvido para uso em RDS e outras enfermidades pulmonares, é apropriado para uso na presente invenção. Exemplos de produtos PS incluem, mas não estão limitados a, lucinactante (Surfaxin®, Discovery Laboratories, Inc., Warrington, PA), poractante alfa (Curosurf®, Chiesi Farmaceutici SpA, Parma, Itália), beractante (Survanta®, Abbott Laboratories, Inc. Abbott Park, IL) e colfosceril palmitato (Exosurf®, GlaxoSmithKline, PLC, Middlesex, U.K.).

[0031] Enquanto os métodos e sistemas desta invenção contemplam o uso de agentes ativos, tais como composições surfactantes pulmonares, antibióticos, antivirais, agentes mucolíticos, como descrito acima, o agente ativo preferido é um surfactante pulmonar sintético. De um ponto de vista farmacológico, o PS exógeno mais favorável para utilização no tratamento seria completamente sintetizado no laboratório. Nesse sentido, um mimético de SP-B que seria útil é KL4, que é um peptídeo catiônico de aminoácido 21. Especificamente o peptídeo KL4 permite a rápida modulação de tensão de superfície e ajuda a estabilizar monocamadas de fosfolipídios comprimidas. KL4 é representativo de uma família de peptídeos miméticos de PS que são descritos, por exemplo, nas patentes U.S. Nos. 5.260.273 e 5.407.914.

Preferivelmente, o peptídeo está presente em uma dispersão aquosa de fosfolipídios e ácidos graxos livres ou álcoois graxos, ex., DPPC (dipalmitoil fosfatidilcolina) e POPG (palmitol-oleil fosfatidilglicerol) e acido palmítico (PA). Ver, por exemplo, patente US No. 5.789.381.

[0032] Como utilizado aqui, o termo "aerossol" se refere a partículas liquidas ou sólidas que são suspensas em um gás. Tipicamente, o "aerossol" ou "agente aerosolizado" referido aqui contem um ou mais dos agentes ativos, como referidos acima. O aerossol pode ser na forma de uma solução, suspensão, emulsão, pó, sólido ou preparação semi-sólida.

[0033] O termo "ventilação" ou "ventilação respiratória" como utilizado aqui se refere ao apoio mecânico ou artificial da respiração de um paciente. Os princípios da ventilação mecânica são governados pela Equação de Movimento, que afirma que a quantidade de pressão requerida para inflar os pulmões depende de resistência, complacência, volume de maré e fluxo inspiratório. Os princípios da ventilação mecânica são descritos em detalhe em Hess e Kacmarek, Essentials of Mechanical Ventilation, 2ª edição, McGraw-Hill Companies (2002). Os objetivos gerais da ventilação mecânica são de otimizar a troca de gás, o trabalho de respiração do paciente e o conforto do paciente ao mesmo tempo minimizando os danos ao pulmão pela ventilação induzida. A ventilação mecânica pode ser distribuída via respirações de pressão-positiva ou respirações de pressão-negativa. Adicionalmente, as respirações de pressão-positiva podem ser distribuídas não-invasivamente ou invasivamente.

[0034] A ventilação mecânica não-invasiva (NIMV) geralmente se refere ao uso de uma mascara ou pinos nasais para fornecer auxilio respiratório através do nariz e/ou boca de um paciente. As interfaces mais comumente utilizadas para ventilação de pressão positiva não-invasiva são pinos nasais, tubos nasofaríngeos, mascaras, ou mascaras oronasais. Características desejáveis de uma máscara para ventilação não-invasiva incluem ter pouco espaço morto, ser transparente, leve, fácil de prender, lacre adequado com baixa pressão facial, descartável ou fácil de limpar, que não irrite a pele (antialérgica) e econômica.

[0035] NIMV se distingue daquelas técnicas ventilatórias mecânicas invasivas que criam uma passagem secundária nas vias aéreas superiores do paciente com uma via aérea artificial (tubo endotraqueal, via aérea de máscara

laríngea ou tubo de traqueostomia). A NIMV pode ser fornecida tanto por um apoio de pressão de dois níveis (chamado de "BI-PAP") ou pressão de via aérea positiva contínua (CPAP). O apoio de dois níveis proporciona uma pressão de via aérea positiva inspiratória para auxílio ventilatório e restabelecimento do pulmão, e uma pressão de via aérea positiva expiratória para ajudar a restabelecer o volume do pulmão e, mais importante, manter a expansão de pulmão adequada. A pressão de via aérea positiva continua fornece um único nível de pressão de via aérea, que é mantida acima da pressão atmosférica durante o ciclo respiratório. Para um outro exame de ventilação mecânica invasiva e não-invasiva, ver Cheifetz, I. M., *Respiratory Care*, 2003, 48:442-453.

[0036] O emprego de ventilação mecânica, seja invasiva ou não-invasiva, envolve a utilização de vários gases respiratórios, como pode ser avaliado pelo especialista. As terapias respiratórias pulmonares com gases respiratórios são aqui algumas vezes chamadas de "gás CPAP", "gás de ventilação", "ar de ventilação", ou simplesmente "ar". Entretanto, esses termos pretendem incluir qualquer tipo de gás normalmente utilizado para terapia respiratória. Os termos "canal" e "câmara" são utilizados de maneira intercambiável nesta divulgação e não tem a intenção de ficar limitados a qualquer forma ou formato em particular.

[0037] O termo "um meio de distribuição" quando utilizado juntamente com gás de ventilação se refere a um conduto ou a uma rede de condutos contendo (se necessário) vários dispositivos (válvulas de pressão, sensores, etc.) necessários a permitir a distribuição do gás de ventilação, preferivelmente gás de ventilação pressurizado, indo e vindo do adaptador. O tipo de condutos, sua geometria e materiais de que são feitos não estão limitados a nenhuma especificação. Qualquer especialista na área deve ser capaz de selecionar condutos e dispositivos apropriados com base nos ensinamentos divulgados aqui e no conhecimento disponível no estado da arte.

[0038] Agora em relação aos desenhos, **Fig. 1A** mostra uma representação do adaptador de circuito de ventilação **10** incluindo um corpo **15**, uma câmara de fluxo de aerossol **17** e uma câmara de fluxo de gás de ventilação **18**. A câmara de fluxo de aerossol **17** compreende um orifício de entrada de aerossol **14** com uma válvula opcional (não visível) e um orifício de

interface com o paciente **16**. Como mostrado na **Fig. 2B**, o aerossol é passado de um gerador de aerossol (não mostrado) diretamente ou indiretamente (ex., via tubulação) através do orifício de entrada de aerossol **14** para dentro do canal de fluxo de aerossol **12** e para fora do canal de fluxo de aerossol **12** para o paciente através do orifício de saída de aerossol **30** para e através do orifício de interface com o paciente **16**. O orifício de interface com o paciente **16** é conectado diretamente ou indiretamente (ex., via tubulação) para uma interface com o paciente, como um tubo endotraqueal, uma máscara ou pinos nasais (não mostrado). Como mostrado na **Fig. 1A**, a câmara de fluxo de gás de ventilação **18** compreende orifícios de entrada e de saída de gás de ventilação **20** e **22**, respectivamente. Está entendido que a entrada e a saída podem ser trocadas de modo que a entrada pode se tornar uma saída e a saída pode se tornar a entrada. Nessa representação, a câmara de fluxo de gás de ventilação **18** é ligada à câmara de fluxo de aerossol **17** para facilitar o fluxo do aerossol sem diluição com o gás de ventilação ou com uma diluição mínima como mostrado mais detalhadamente nas **Figs. 2A-4**. O corpo **15** compreende ainda um orifício sensor de pressão opcional **24**. Ao mesmo tempo em que o corpo principal do adaptador **10** é preferivelmente aproximadamente cilíndrico em toda a sua extensão, um especialista na área perceberá que o corpo do adaptador **10** pode utilizar qualquer formato transversal.

[0039] **Figs. 1B e 1C** ilustram representações alternativas do adaptador mostrado na **Fig. 1A.** A **Fig. 1B** mostra uma configuração em ângulo; **Fig. 1C** mostra uma configuração em curva.

[0040] **Figs. 2A-2D** ilustram a representação do adaptador mostrado na **Fig. 1A** em maiores detalhes. Como visto na **Fig. 2A**, a câmara de fluxo de gás de ventilação **18** é ligada a uma câmara de fluxo de aerossol **17** para formar um corpo combinado **15** que abriga uma câmara **28** (como ilustrado nas **Figs. 2B, 2C e 4**). O canal de fluxo de aerossol **12** está aninhado no interior da câmara **28**. Como mostrado na **Fig. 2B**, o aerossol **21** é introduzido no canal de fluxo de aerossol **12** através de um orifício de entrada de aerossol **14**, através da válvula **26**. O aerossol **21** flui através de um canal de fluxo de aerossol **12** para e através do orifício de saída de aerossol **30**, e então para e através do orifício de interface com o paciente **16**. O comprimento L1 do canal de fluxo de aerossol **12** é suficiente para se estender além da câmara de fluxo de gás de

ventilação **18**, mas é recuada no interior da câmara **28** por um comprimento L2 para minimizar a resistência surgida das exalações do paciente. Os inventores descobriram que selecionar o valor correto para L1 tem um impacto direto no volume de gás de ventilação que alcança o orifício de interface com o paciente. O gás de ventilação **23** é introduzido através do orifício de entrada de gás **20** em um canal de fluxo de gás de ventilação **19** (mostrado na **Fig. 2D**) e segue um curso de fluxo que circunda parcialmente o canal de fluxo de aerossol **12**, mas pode ser empurrado na direção do orifício de interface com o paciente **16** sob certas circunstâncias (ex., quando o fluxo de aerossol não estiver sendo gerado ou quando o índice de fluxo de aerossol for menor do que o fluxo inspiratório do paciente (PIF) como indicado por "linhas quebradas" nas **Figs. 2B e 2C**). Como mostrado na **Fig. 2B**, o canal de fluxo de aerossol **12** ocupa todo o volume da câmara de fluxo de aerossol **17** na parte próxima ao orifício de entrada de aerossol **14** e acima da câmara de fluxo de gás de ventilação **18**, e então se estreita entre a câmara de fluxo de gás de ventilação **18** e o orifício de saída de aerossol **30** e assim criando uma barreira de separação entre o fluxo de aerossol e o fluxo ventilatório, para permitir que a câmara de fluxo de gás de ventilação **18** pelo menos parcialmente circunde o canal de fluxo de aerossol **12**. A barreira de separação entre o fluxo de aerossol e o fluxo ventilatório tem um comprimento predeterminado L1. Os inventores descobriram que introduzir o aerossol na câmara **28** em um ponto abaixo do canal de fluxo de gás de ventilação evita que altos índices de fluxo ventilatório diluam o aerossol ou pelo menos diminua o efeito de diluição do aerossol, permitindo assim que mais aerossol alcance a interface com o paciente. De modo a maximizar a dose inalada de aerossol e diminuir as perdas de aerossol, o fluxo de aerossol é selecionado para corresponder ao PIF. Não obstante, os índices de fluxo ventilatório são sempre significativamente maiores do que PIF. Assim, pela separação do fluxo de aerossol de fluxos ventilatórios mais elevados, a diluição do aerossol, que ocorre sempre que o fluxo de aerossol é introduzido diretamente no curso do fluxo ventilatório, pode ser evitada ou minimizada. Utilizando o adaptador da invenção, a quantidade de gás de ventilação distribuído ao paciente pode ser regulada pela seleção do comprimento do canal de fluxo de aerossol e/ou pela regulagem da pressão

criada por uma demanda crescente de ar que não é correspondida pelo fluxo de aerossol (ex., quando PIF é maior do que o índice de fluxo de aerossol).

[0041] Como mostrado na **Fig. 2B**, o canal de fluxo de aerossol **12** tem um formato de funil. Essa disposição minimiza ângulos, e assim ajuda a evitar o acumulo de depósitos dentro do adaptador. Em uma representação alternativa mostrada na **Fig. 2C**, o canal de fluxo de aerossol **12** tem substancialmente o mesmo diâmetro por todo o seu comprimento, e não é configurado como um funil. Em ambas as representações, o canal de fluxo de aerossol **12** é suficientemente mais estreito do que a câmara **28** para permitir o fluxo de gás de ventilação **23** em volta do canal de fluxo de aerossol **12**.

[0042] As **Figs. 2D e 3** mostram a disposição dos orifícios de entrada e saída de gás de ventilação **20/22** e o orifício sensor de pressão opcional **24**, e o fluxo de gás de ventilação em volta do canal de fluxo de aerossol **12**. O gás de ventilação flui para o canal de fluxo de gás de ventilação **19** através do orifício **20** e para fora através do orifício **22**, com uma parte sendo empurrada em direção ao orifício de interface com o paciente **16** através da câmara **28**, substancialmente paralela ao curso de fluxo de aerossol **21**, sob certas circunstancias (ex., quando o fluxo de aerossol não estiver sendo gerado ou quando o índice de fluxo de aerossol for menor do que o índice inspiratório do paciente).

[0043] **Fig. 4** ilustra a disposição do orifício de entrada de aerossol em cima do adaptador. Uma tampa removível **32** é mostrada. A tampa **32** pode ser utilizada quando o gerador de aerossol não estiver sendo utilizado, e removida quando o adaptador estiver conectado a um gerador de aerossol. O aerossol flui através da válvula **26** para o canal de fluxo de aerossol **12**. A válvula **26** é preferivelmente uma válvula de fenda ou de fenda transversal do tipo conhecido pela técnica. Quando um gerador de aerossol é ligado ao adaptador, a válvula **26** é forçada para uma posição aberta. Quando o gerador de aerossol é removido, a válvula **26** se fecha. O adaptador **10** pode ainda compreender uma válvula de sentido único **34** no orifício de saída de aerossol **30**, para reduzir ou evitar quaisquer fluxos de aerossol inversos que possam ocorrer durante excessivas expirações. Uma tranca de segurança **35** é utilizada para evitar o deslocamento da válvula **26**.

[0044] **Fig. 5A** mostra outra representação do adaptador do circuito de ventilação **110**, que inclui um canal de fluxo de aerossol **112** e um canal de fluxo de gás de ventilação **118**. Similarmente ao adaptador mostrado nas **Figs. 1A-4**, o canal de fluxo de aerossol 112 compreende um orifício de entrada de aerossol **114** com uma válvula opcional (não visível) e um orifício de interface com o paciente **116**. O canal de fluxo de gás de ventilação **118** compreende os orifícios de entrada e de saída de gás de ventilação **20** e **22**, respectivamente. Nessa representação, o canal de fluxo de gás de ventilação não está adaptado para formar uma câmara através da qual passa o canal de fluxo de aerossol. Ao invés disso, o canal de fluxo de aerossol **112** e o canal de fluxo de gás de ventilação **118** são formados como tubos substancialmente separados, em comunicação de fluido por meio de uma abertura **36** (mostrada na **Fig. 7**). Na representação mostrada, o orifício sensor de pressão opcional **24** está colocado no canal de fluxo de aerossol **112**, junto à interface com o paciente. Ao mesmo tempo em que os dois canais de fluxo tenham o formato aproximadamente tubular, um especialista na área notará que qualquer um ou ambos os canais podem ter a dimensão transversal.

[0045] **Figs. 5B e 5C** ilustram representações alternativas do adaptador mostrado na **Fig. 5A**. A **Fig. 5B** mostra uma configuração direta para o canal de fluxo de aerossol **112**; **Fig. 5C** mostra uma configuração em ângulo para o canal de fluxo de aerossol **112**.

[0047] **Fig. 6** e **Fig.7** ilustram a representação do adaptador mostrado na **Fig. 5B** visto de diferentes ângulos. Como se vê na vista de cima da **Fig. 6** e na vista frontal da **Fig. 7**, o canal de fluxo de gás de ventilação **118** está substancialmente separado do canal de fluxo de aerossol **112**, e está em comunicação de fluido por meio de uma abertura **36**. O aerossol é introduzido no canal de fluxo de aerossol **112** através do orifício de entrada de aerossol **114**, através da válvula opcional (não mostrada). O aerossol flui através do canal de fluxo de aerossol **112** para e através do orifício de interface com o paciente **116**. O gás de ventilação é introduzido através do orifício de entrada de gás **20** e segue um curso de fluxo que parcialmente circunda o canal de fluxo de aerossol e sai pelo orifício de saída de gás **22**, mas pode se mover através da abertura **36** para o canal de fluxo de aerossol **112**, em direção à interface com o paciente **116** sob certas circunstâncias (ex., quando o fluxo de

aerossol não estiver sendo gerado ou quando o índice do fluxo de aerossol for menor do que o fluxo inspiratório do paciente).

[0048] **Fig. 8** descreve a disposição do adaptador **10** e vários tubos ventilatório e de aerossol de um sistema da invenção, como pode ser utilizado em uma unidade neonatal. Compreende-se que o adaptador pode ser utilizado em qualquer instalação ou em qualquer aparelhagem apropriada para distribuição de aerossol pulmonar. O tubo **38** do gerador de aerossol (gerador não mostrado) é ligado ao orifício de entrada de aerossol **14** do adaptador **10**. O orifício de entrada de gás de ventilação **20** e o orifício de saída **22** são afixadas, respectivamente aos tubos **40** e **42**, que formam o circuito ventilatório que inclui o gerador de pressão positiva (não mostrado). O orifício sensor de pressão **24** (não mostrada) é ligado via tubulação **44** a um sensor de pressão (sensor de pressão não mostrado). Ao paciente **46** é administrada terapia respiratória através de uma interface com o paciente, como, por exemplo, um tubo endotraqueal **48** que é afixado ao orifício de interface com o paciente **16**.

[0049] O adaptador de circuito de ventilação da presente invenção pode ser formado, por exemplo, de policarbonato ou qualquer outro material adequado; no entanto, materiais como plástico moldado e outros, ou um tipo utilizado para conectores de tubulação em circuitos ventilatórios típicos, são particularmente apropriados. O material utilizado deve ser acessível à esterilização por um ou mais de um dos meios conhecidos. Em certas representações, o adaptador é feito de materiais descartáveis. Em certas representações, o adaptador é feito de materiais capazes de suportar temperaturas e pressões adequadas à esterilização.

[0050] O adaptador pode ser de qualquer tamanho ou formato dentro dos parâmetros funcionais apresentados aqui. Em uma representação preferida, o adaptador é de um tamanho e formato que permite a sua utilização com tubulação e equipamento padrão usados em circuitos de ventilação mecânica. Isso é particularmente vantajoso em relação a certos conectores previamente divulgados (ex., publicação de patente U.S. 2006/0120968 de Niven et al.), nos quais o tamanho da câmara é responsável pelo significativo espaço morto de ventilação, minimizando a sua efetiva utilização em aplicações de ventilação mecânica invasiva ou outros conectores (ex., Patente U.S. No. 7.201.167 de Fink et al.), nas quais o aerossol é diluído com o gás de

ventilação. Em determinadas representações, o adaptador é projetado para substituir o típico conector “Y” ou “T” utilizado em circuitos ventilatórios, e o seu tamanho é tal que nenhum espaço morto de ventilação adicional é introduzido no circuito ventilatório. Entretanto, tamanhos e formatos especiais podem ser facilmente fabricados para acomodar dispositivos e equipamentos especiais, se necessário.

[0051] O adaptador de circuito de ventilação pode compreender um ou mais aspectos opcionais, seja individualmente ou em combinação. Esses incluem: (1) um ou mais orifícios para ligar equipamento de monitoração, tais como sensor de pressão; (2) uma válvula no orifício de entrada de aerossol; (3) uma tampa removível para o orifício de entrada de aerossol; (4) uma válvula de sentido único no orifício de saída de aerossol; e (5) uma sonda de temperatura.

[0052] O(s) orifício(s) para ligar equipamento de monitoração pode ser colocado em várias posições do adaptador, como ditado pela utilização com equipamento padrão ou especial e mantendo a função pretendida do orifício. Por exemplo, um orifício sensor de pressão deveria estar posicionado no adaptador de modo que a pressão de fluxo de ventilação e/ou aerossol possa ser medida com precisão.

[0053] A válvula no orifício de entrada de aerossol é um aspecto opcional particularmente útil do adaptador. Válvulas particularmente adequadas incluem válvulas de fenda ou de fenda cruzada. A válvula é forçada para uma posição aberta pela ligação de um tubo de gerador de aerossol ou do próprio gerador de aerossol, e volta a uma posição fechada quando o tubo do gerador de aerossol é desconectado. Como qualquer especialista poderia facilmente notar, a válvula deveria ser fabricada de um material suficientemente flexível e elástico para permitir que a válvula retorne a uma posição substancialmente fechada e lacrada quando o gerador é desconectado. Assim, a válvula no orifício de entrada de aerossol permite que uma pressão substancialmente constante seja mantida dentro do circuito ventilatório mesmo quando o gerador de aerossol não estiver ligado ao adaptador. Vantajosamente, a presença da válvula e a resultante capacidade de manter uma pressão positiva substancialmente constante, permite que o adaptador sirva como um ponto de acesso, permitindo a aplicação segura de cateteres ou dispositivos cirúrgicos ou de diagnostico tais como escopos de fibra ótica a pacientes sob auxilio

ventilatório, sem interromper esse apoio respiratório. Os cateteres podem ser cateteres de limpeza utilizados para limpar as vias aéreas superiores ou inferiores, cateteres de nebulização para distribuir drogas aerosolizadas bem como outras substancias ou condutos para distribuir drogas liquidas bem como outras substancias para as vias aéreas. O adaptador também pode incluir uma tampa removível para lacrar o orifício de entrada de aerossol quando o orifício não estiver em uso.

[0054] Em certas representações, o adaptador pode ainda incluir uma válvula de sentido único no orifício de saída de aerossol. A válvula de sentido único pode ser fabricada de material flexível e elástico que pode ser o mesmo ou diferente do material utilizado para fabricar a válvula no orifício de entrada de aerossol. A válvula de sentido único no orifício de saída de aerossol pode ser incluída para reduzir ou evitar qualquer fluxo contrário de aerossol que possa ocorrer durante expirações excessivas.

[0055] Em certas representações, algumas das quais estão descritas nas **Figs. 1A-4**, o canal de fluxo de gás de ventilação é adaptado para formar uma câmara através da qual passa o canal de fluxo de aerossol. Em tais representações, as paredes definido o canal de fluxo de aerossol se estendem alem do canal de fluxo de gás de ventilação como definido pelos orifícios de entrada e saída de gás de ventilação. No entanto, o comprimento do canal de fluxo de aerossol também é de tal modo que o orifício de saída de aerossol está em recuo do orifício de interface com o paciente, de modo a reduzir o risco ou incidência de resistência expiratória durante a ventilação mecânica controlada (CMV) ou ventilação mecânica intermitente (IMV). Em certas representações projetadas para uso neonatal, o orifício de saída de aerossol está em recuo do orifício de interface com o paciente em pelo menos cerca de 8 milímetros (L2, Fig. 2B), com o volume da câmara no recuo sendo de pelo menos cerca de 1,4 milímetros. Em certas representações projetadas para bebês de mais idade, crianças ou adultos, o orifício de saída de aerossol pode ser ainda recuado do orifício de interface com o paciente, ex., por pelo menos cerca de 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 milímetros, com o volume da câmara concomitantemente aumentado no recuo, ex., pelo menos cerca de 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, ou 3.0 milímetros.

[0056] O adaptador de circuito ventilatório da presente invenção pode ser feito de qualquer material apropriado para a distribuição de substancias descrito aqui, ex., polímeros, metais, ou materiais compostos. É preferível que os materiais possam ser esterilizados. Os adaptadores podem ser fabricados por métodos conhecidos pela técnica, como por exemplo, moldagem por injeção.

[0057] O adaptador de circuito ventilatório da presente invenção pode ser utilizado em qualquer circuito ventilatório para adaptá-lo para uso com um gerador de aerossol. O gerador de aerossol é introduzido no circuito através do adaptador. O gerador de aerossol pode ser direta ou indiretamente ligado ao adaptador, ex., via tubulação, como pode ser entendido pelos especialistas na área. Qualquer tipo de nebulizador ou aerossol pode ser utilizado. Por exemplo, o gerador de aerossol pode ser um nebulizador ultrasônico ou nebulizador de membrana vibratória ou nebulizador de exame vibratório. Tipicamente, nebulizadores em jato não são empregados embora os presentes métodos possam ser adaptados a todos os tipos de nebulizadores e atomizadores. Em uma representação, o gerador de aerossol é um Nebulizador Profissional Aeroneb® (Aerogen Inc., Mountain View, CA, USA). Em outra representação, o gerador de aerossol é um gerador de aerossol capilar, um exemplo do qual é um gerador de névoa-branda de Philip Morris USA, Inc. Richmond, VA (ver Patente U.S. Nos. 5.743.251 e 7.040.314; T.T. Nguyen, K.A. Cox, M. Parker e S. Pham (2003) Generation and Characterization of Soft-Mist Aerosols from Aqueous Formulations Using the Capillary Aerosol Generator, J. Aerosol Med. 16:189).

[0058] Em certas representações, o adaptador pode ser utilizado com um conduto inserido no orifício de entrada de aerossol, através do canal de fluxo de aerossol e vir da interface com o paciente diretamente para o nariz do paciente (ex., via pinos nasais ou tubo nasal) ou a boca (ex., via tubo endotraqueal) de modo que um agente ativo seja fornecido em forma liquida ou em forma de aerossol através do conduto.

[0059] O circuito de ventilação ainda compreende uma interface com o paciente, que é selecionada para acomodar o tipo de apoio ventilatório a ser administrado. Aplicações invasivas como a ventilação obrigatória controlada, assistida ou intermitente utilizará um tubo endotraqueal ou de traqueotomia

como interface com o paciente. Aplicações não-invasivas como CPAP ou BI-PAP podem utilizar pinos nasais ou tubos nasofaríngeos, ou uma máscara que cubra o nariz ou tanto o nariz quanto a boca, como interface com o paciente. Em certas representações, a interface com o paciente é conectada diretamente ao adaptador. Em outras representações, um comprimento de tubulação pode ser introduzido entre o adaptador e a interface com o paciente.

[0060] Assim, na prática, o sistema da invenção é utilizado estabelecendo o paciente em ventilação respiratória utilizando um circuito que inclui o adaptador, introduzindo um ou mais agentes ativos no gerador de aerossol ligado ao adaptador, e distribuindo ao paciente através do adaptador um fluxo do agente ativo aerosolizado. A real dosagem de agentes ativos naturalmente irá variar de acordo com fatores tais como a extensão da exposição e status particular do sujeito (ex., a idade do sujeito, tamanho, aptidão, extensão dos sintomas, fatores de suscetibilidade, e outros). Por “dose efetiva” entenda-se aqui uma dose que produza efeitos para o qual é administrada. A dose exata será determinável por um especialista na área utilizando técnicas conhecidas. Em uma representação exemplar, a dose efetiva de surfactante pulmonar para distribuir a um paciente pelos presentes métodos será de cerca de 2 mg/kg de fosfolipídio total de surfactante (TPL) a cerca de 175 mg/kg de surfactante TPL. A extensão do tempo de tratamento também será determinável por um especialista e dependerá da dose administrada e do índice de distribuição do agente ativo. Por exemplo, em representações em que o índice de distribuição de aerossol a um paciente é de cerca de 0,6 mg/min., mais de 100 mg de aerossol pode ser distribuído em menos de uma estrutura de três horas. Um especialista clínico notará que um índice menor de distribuição corresponderá a períodos mais longos de administração e um índice mais elevado de distribuição corresponderá a períodos mais curtos. Similarmente, uma mudança na dose afetará o tempo de tratamento.

[0061] Outro aspecto da invenção é um aperfeiçoamento em um método de distribuição de um agente ativo aerosolizado com concomitante ventilação de pressão positiva a um paciente, no qual o aperfeiçoamento compreende desviar uma parte do gás de ventilação pressurizado direcionado ao paciente e combina-lo com um agente ativo aerosolizado concentrado em uma câmara e

utilizar a parte do gás de ventilação pressurizado como um gás transportador (de bainha) para a distribuição do agente ativo aerosolizado ao paciente, criando assim um circuito auxiliar para um gás transportador e distribuição de aerossol a um paciente. Deve-se notar que o circuito auxiliar descrito em detalhes abaixo pode ser utilizado com qualquer dispositivo ou adaptador que permita a distribuição de uma combinação de fluxos de ar de ventilação e aerossol para um paciente.

[0062] Ainda em outra representação, o adaptador da invenção pode ser usado em um novo sistema de distribuição de aerossol. A combinação do adaptador e do circuito de ventilação descrito acima cria um Sistema de Distribuição de Aerossol Proximal (PADS) **100,** como exemplificado nas **Figs. 9-11**. No PADS, um circuito auxiliar é criado para desviar uma parte do fluxo de ventilação inspiratória para a câmara de aprisionamento de aerossol (AEC) para ser usada como um gás transportador ou de bainha para a distribuição de agente ativo aerosolizado para o regulador. Vantajosamente, o AEC recolhe um agente ativo aerosolizado concentrado que é então diluído com o gás invólucro na concentração desejada. Assim, o gás invólucro desempenha um duplo papel como transportador e diluente do agente ativo aerosolizado.

[0063] O PADS **100** compreende um braço inspiratório **40** equipado com um conector-T **39**. O conector-T **39** permite direcionar uma parte predeterminada do fluxo do circuito de ventilação para o tubo do gás de bainha **51**. A quantidade do ar de ventilação desviada para o tubo do gás de bainha **51** é selecionada com base no PIF do paciente (2-5 L/min para recém nascidos, 6-20 L/min para a população pediátrica e 20-30 L/min para adultos). O tubo de gás de bainha **51** tem um restritor **50**. O tubo do gás de bainha **51** com o restritor de fluxo **50** assegura a distribuição do fluxo de ar apropriado para uma câmara de aprisionamento de aerossol (AEC) **52**. O fluxo do gás de bainha é igual ou maior do que o PIF do paciente e é regulado por um restritor de fluxo. O fluxo de gás de bainha está preferencialmente dentro do âmbito de 2-5 L/min para a população neonatal e respectivamente mais alto para as populações pediátrica (ex., 6-20 L/min) e adulta (ex., 20-60 L/min). Em outra variante, um regulador de fluxo de ar incorporado pode ser utilizado no lugar de um restritor de fluxo para ajustar o fluxo de gás de bainha. Nesse caso, o regulador de fluxo de ar incorporado está localizado na AEC.

[0064] O tubo de gás de bainha **51** pode ser conectado ao braço inspiratório **40** do circuito de ventilação antes ou depois de um aquecedor/umedecedor (não mostrado). A colocação de um conector de tubo de gás de bainha depende do tipo de aerossol distribuído para o paciente. Se o aerossol gerado pelo nebulizador é relativamente seco e existe um risco do crescimento de partículas no ambiente umedecido, o conector de tubo de gás de bainha será colocado antes do aquecedor/umedecedor. Se o aerossol gerado pelo nebulizador é relativamente úmido e não há risco do crescimento de partículas adicionais no ambiente umedecido, o conector de gás de bainha pode ser colocado após o aquecedor/umedecedor.

[0065] O braço inspiratório **40** é adaptado para distribuir o equilíbrio do fluxo de ventilação **23** para o adaptador **10** através do orifício de fluxo inspiratório **20** como descrito acima.

[0066] PADS **100** também compreende um braço expiratório **42** equipado com um filtro de exalação (não mostrado). O filtro de exalação tem capacidade satisfatória de modo a evitar que o aerossol alcance uma válvula PEEP e/ou ar ambiente no circuito estabelecido “CPAP borbulha”. O braço expiratório **42** é conectado ao adaptador **10** através do orifício de fluxo expiratório **22** e é adaptado para remover o fluxo de ar de ventilação **23** do adaptador **10**.

[0067] O adaptador **10** (ou **110**) é conectado ao braço inspiratório **40**, e o braço expiratório **42** através do orifício de fluxo inspiratório **20** e orifício de fluxo expiratório **22** respectivamente. O adaptador assegura a apropriada separação de fluxos ventilatórios direcionando o aerossol não diluído para o paciente.

[0068] O objetivo de AEC **52** é fornecer máximo aprisionamento de aerossol e alta concentração de aerossol para o adaptador **10**. A AEC **52** pode ter um regulador de fluxo incorporado para o ajuste do fluxo de gás de bainha.

[0069] Um gerador de aerossol **55** é localizado próximo a ou conectado à AEC **52**. Deve-se notar que qualquer tipo de gerador de aerossol incluindo, por exemplo, geradores de vibração de engrenagem, jato, ou aerossol capilar, podem ser usados nesta invenção.

[0070] Um reservatório de medicamentos **56** é conectado ao gerador de aerossol **55** por meio de uma linha de alimentação de medicamentos **57**. O reservatório de medicamentos **56** e a linha de alimentação garantem o

abastecimento de medicamentos para o gerador de aerossol, sempre que for necessária a nebulização incluindo abastecimento contínuo. Deve-se entender que múltiplos reservatórios de medicamentos contendo diferentes medicamentos ou reservatórios contendo outras substâncias auxiliares que não medicamentos, ex., transportadores farmaceuticamente aceitáveis juntamente com múltiplas linhas de alimentação, podem ser fornecidas se necessário (ver, por exemplo **Fig. 11**). Também, múltiplos geradores de aerossol podem ser utilizados. Uma representação exemplar desses múltiplos geradores de aerossol é mostrada na **Fig. 10**, na qual um primeiro gerador de aerossol **55** e um segundo gerador de aerossol **61** são conectados a um reservatório de medicamentos **56** através de uma primeira linha de alimentação de medicamentos **57** e uma segunda linha de alimentação de medicamentos **60** respectivamente. Em certas representações, a linha de alimentação é eliminada e o reservatório de medicamentos é conectado diretamente ao gerador de aerossol.

[0071] Um dispositivo de aquecimento **59** como mostrado nas **Figs. 9** e **10** está localizado no interior do tubo de gás de bainha **51** e é usado para aquecer o gás de bainha **58** fluindo através do tubo de gás de bainha **51** antes da entrada na AEC **52**. O dispositivo de aquecimento é opcional. Ele pode ser usado para a distribuição de uma mistura de ar/aerossol aquecida para um paciente. O aquecimento do gás de bainha também pode diminuir o potencial crescimento de partículas já que o gás de bainha não é umedecido.

[0072] Como mostrado na **Fig. 11**, dois reservatórios de medicamentos **56** e **62** são conectados através de linhas de alimentação de medicamentos **57** e **60** para as respectivas Câmaras de Aprisionamento de Aerossol **52** e 67. Os circuitos auxiliares são formados através de dois conectores-T e restritores de fluxo **50** e **63** permitindo desviar uma parte do gás de ventilação inspiratório para tubos de gás de bainha **51** e **64** para uma respectiva AEC **52** e **67** para contatar com o medicamento aerosolizado. Condutos de conexão **53** e **68** estão conectando cada AEC com uma unidade de controle correspondente **54** e **69**, na qual cada unidade de controle pode ter uma interface com o paciente independente ou incorporada. Dispositivos de aquecimento **59** e **65** estão localizados no interior do tubo de gás de bainha **51** e **64** respectivamente. O

fluxo de aerossol **21** é combinado em uma junção localizada no tubo de aerossol **38**.

[0073] AECs e reservatórios de medicamentos podem ser feitos de policarbonato ou materiais conhecidos apropriados para operar em temperaturas e pressões entre 18-40ºC e 5-60 cmH_2O.

[0074] Um tubo de aerossol **38** é adotado para transportar um aerossol aprisionado **21** da AEC **52** para o orifício de entrada de aerossol **14**. O comprimento do tubo de aerossol **38** pode ser selecionado para conseguir uma distribuição satisfatória com base no tipo de aerossol e características dos geradores de aerossol conhecidos. Em certas representações, a AEC **52** é conectada diretamente ao orifício **14** sem o tubo do aerossol **38**. Qualquer conector conhecido com um lacre apropriado pode ser usado para esse propósito. Em certas representações, o comprimento do tubo de aerossol **38** não excede 20 cm. Preferivelmente, o tubo de aerossol **38** é expansível para assegurar a melhor colocação do nebulizador, por exemplo, o mais perto possível do paciente, mas em uma localização confortável para evitar a restrição de quaisquer procedimentos de enfermagem e permitir que o paciente tenha alguma mobilidade da cabeça. Tubos expansíveis ajudarão a evitar a criação de ângulos agudos e assim evitar uma potencial deposição de aerossol no interior do sistema de distribuição.

[0075] O tubo de aerossol pode ser equipado com um reservatório de aerossol expansível opcional (não mostrado). Esse reservatório é um balão com um volume igual ou o mais próximo possível do volume corrente do paciente e com PIF compensatório de acordo. Durante a inspiração, o paciente respirará em aerossol sem diluí-lo como descrito acima, enquanto que durante a exalação o balão se reencherá com aerossol até o volume do volume corrente ou similar e assim limitar as perdas de aerossol para o braço expiratório do circuito. A resistência do balão manterá a pressão desejada no interior do sistema de ventilação. Durante a fase que segue a inspiração, o paciente inalará aerossol concentrado altamente otimizado do balão que será empurrado por forças elásticas. Esse sistema limitará perdas do medicamento durante a exalação. O tamanho do balão depende do volume corrente do paciente e pode diferir para determinadas faixas etárias.

[0076] Uma unidade de controle **54** é localizada fora da cama do paciente (não mostrado). A unidade de controle **54** tem uma interface com o usuário permitindo a entrada/saída de informação relevante, ex., o peso do paciente. Qualquer unidade de controle apropriada pode ser utilizada nesta invenção. O peso de um paciente determina o PIF que corresponde ao fluxo de gás de bainha. A unidade de controle **54** está em comunicação com o gerador de aerossol **55** e a AEC **52** através de um fio **53** ou sem fio (ex., tecnologia bluetooth).

[0077] As vantagens do PADS se comparado com os atuais modelos de distribuição de aerossol incluem (a) elimina a diluição do aerossol por altos fluxos de gás de ventilação no interior dos circuitos ventilatórios, (b) elimina fontes adicionais para fluxo de gás de bainha ou fluxo de aerossol, e (c) colocação proximal a uma interface com o paciente e a conseqüente redução de perdas potenciais de medicamentos no interior do PADS. Além disso, nenhum dos componentes do PADS aumenta o espaço morto. A distante locação da unidade de controle torna as operações do dispositivo mais fáceis.

[0078] O PADS pode ser utilizado com diferentes modos de ventilação incluindo, mas não limitado a, CPAP, IMV, e ventilação mecânica intermitente sincronizada (SIMV). Uma simples versão do PADS sem um regulador de fluxo incorporado pode operar no modo IMV/SIMV com base nesse mesmo aumento relativo do fluxo de gás de bainha através da AEC conduzido pelo crescente fluxo ou pressão no interior do circuito de ventilação. Assim, o crescente fluxo de gás de bainha distribuirá mais aerossol através do adaptador em direção ao paciente durante a inalação. Uma versão mais complexa do PADS com um gerador de fluxo incorporado aumentará o fluxo do gás de bainha com base em um mecanismo deflagrado por um paciente. Esse mecanismo de deflagração pode ser baseado, por exemplo, no movimento de diafragma de percepção de cápsula Grasbay ou Atividade Elétrica do Diafragma (EAdi) [12] que é clinicamente conhecido como Ventilação Ajustada Neuronal (NAVA) percebendo os impulsos do nervo frênico e do diafragma. Nesse caso os sinais podem ser analisados em um microprocessador controlando o registro de fluxo no interior da AEC e o fluxo de gás de bainha pode ser ajustado de acordo. Em ambos os cenários descritos acima, o nebulizador opera continuamente gerando aerossol o tempo todo. O gerador de aerossol também pode ser

controlado com base no mecanismo deflagrador do paciente. Mais uma vez, os impulsos baseados na tecnologia NAVA podem ativar a geração de aerossol antes que um paciente inicie a inspiração devido à analise de sinal pelo microprocessador incorporado no interior da AEC. A ativação do gerador de aerossol pode ser apoiada pelo crescente fluxo de gás de bainha como descrito acima. O termino da inspiração bem como a geração de aerossol podem ser determinados com base na força do sinal neuronal como descrito pela NAVA.

[0079] A invenção será ilustrada mais detalhadamente com referencia aos Exemplos seguintes, mas deve-se entender que a presente invenção não deve ser considerada como limitada a eles.

EXEMPLOS

Exemplo 1 – Diluição de Oxigênio por Diferentes Projetos de Adaptadores

[0080] Este protocolo foi projetado para caracterizar o efeito da diluição do aerossol em três diferentes adaptadores de circuito de ventilação para utilização com CPAP: a) o adaptador como descrito pela publicação de patente U.S. 2006/0120968 de Niven et al. (adaptador 1); b) um “adaptador de alta resistência” (adaptador 2 como mostrado na Figs. 1A, 2A-4, 10mm tubo de fluxo de aerossol (L1 na Fig. 2B); e c) um “adaptador de baixa resistência” (adaptador 3 como mostrado nas Figs. 1A, 2A-4, 5-6 mm tubo de fluxo de aerossol (L1 na Fig. 2B). De modo a medir a diluição do aerossol, gases com duas diferentes concentrações de oxigênio foram usados: 100% de gás de oxigênio para fluxo de aerossol e 21% de gás de oxigênio para fluxo CPAP. Os adaptadores foram testados sob diferentes condições de fluxo CPAP (6, 8, 10 e 12 L/min), e diferentes fluxos inspiratórios potenciais de estado estacionário (0.3, 1.04, 3.22 e 5.18 L/min). O fluxo de aerossol foi constante em 3 L/min, a pressão CPAP mantida em 5 cm H_2O para todas as condições testadas.

[0081] O circuito de ventilação CPAP foi baseado na fonte de gás misturado adicional Infant Star com um medidor de fluxo. Uma extremidade do membro inspiratório do circuito foi conectado ao medidor de fluxo de gás misturado e a outra extremidade ao orifício inspiratório do adaptador de circuito de ventilação testado. O membro expiratório do circuito foi conectado ao orifício expiratório do adaptador e a outra extremidade a uma válvula PEEP de 5 cm H_2O. O orifício de tubo ET do adaptador testado foi conectado a um rotâmetro através de um conector “T”. O oxímetro foi conectado ao circuito através desse

conector “T”. Um manômetro de pressão foi conectado ao adaptador através do orifício de monitoração de pressão. O oxímetro e o manômetro de pressão foram calibrados antes do inicio do experimento. O tubo de oxigênio foi conectado ao medidor de fluxo da fonte de oxigênio e a outra extremidade ao orifício de aerossol do adaptador imitando o fluxo de aerossol. Houve 5 registros de cada medição realizada, com 10 segundos de diferença. Os dados coletados representam a concentração de oxigênio, e são apresentados como valor de fator de diluição calculado usando a equação:

$$Y = x – 21\% / 79\%$$

[0082] Os resultados foram apresentados como valores de fator de diluição na Tabela 1. Tanto o adaptador 1 quanto o adaptador 2 (adaptador de alta resistência) não mostraram relação entre os diferentes fluxos CPAP e os diferentes fluxos inspiratórios, i.e., não foi observada nenhuma diluição em nenhuma combinação testada. Sempre que o fluxo inspiratório excedeu o fluxo de aerossol (i.e., foi maior do que aproximadamente 3 L/min), foi observado um efeito de diluição, como era esperado. O adaptador 2 demonstrou resultados um tanto melhores para a condição de quando o fluxo inspiratório era igual ao fluxo de aerossol. O adaptador 3 (adaptador CPAP de baixa resistência) não teve um desempenho tão bom quanto os outros dois adaptadores. Um significativo efeito de diluição foi observado com fluxos CPAP maiores que 4 L/min no adaptador 3. O maior efeito de diluição foi notado em um fluxo CPAP de 12 L/min com um efeito de diluição de 0.8, comparado com quase nenhuma diluição com os outros dois adaptadores.

[0083] No geral, o projeto dos adaptadores 2 e 3 é muito diferente do projeto do adaptador 1. Os volumes internos de ambos os adaptadores 2 e 3 são similares ao volume interno do conector “Y” padrão, o que permite um uso mais seguro em combinação com qualquer tipo de apoio respiratório. Esses adaptadores podem ser usados de modo intercambiável para distribuição de aerossol sob diferentes condições de auxilio respiratório ou apenas para ventilação durante períodos provisórios na terapia com aerossol.

[0084] Em resumo, neste estudo, o adaptador 2 foi superior em comparação com os outros dois adaptadores testados em introduzir e direcionar oxigênio não diluído para a interface com o paciente devido à seleção de L1.

Tabela 1

	Adaptador Estado Arte – Adaptador I					Adaptador Alta Resistencia – Adaptador 2					Adaptador Baixa Resistencia - Adaptador 3				
	Fluxo CPAP L/min					Fluxo CPAP L/min					Fluxo CPAP L/min				
Fluxo Insp 0,3L/min	4	6	8	10	12	4	6	8	10	12	4	6	8	10	12
#1	1	0.98734	0.98734	0.9747	0.98734	0.9873	1	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.94937	0.92405	0.86076	0.79747
#2	1	1	0.97468	0.9873	0.98734	1	1.01266	1	1	0.98734	0.98734	0.94937	0.89873	0.86076	0.79747
#3	1	0.98734	0.98734	0.9873	0.98734	0.9873	1	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.94937	0.89873	0.86076	0.79747
#4	1	1	0.97468	0.9873	0.98734	0.9873	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.93671	0.91139	0.86076	0.79747
#5	0.987342	1	0.98734	0.9873	0.98734	0.9873	1	1	1	0.98734	0.98734	0.94937	0.88608	0.8481	0.78481
mean	0.997468	0.99494	0.98228	0.9848	0.98734	0.9899	1.00253	0.99747	0.99241	0.98734	0.98734	0.94684	0.9038	0.85823	0.79494
SD	0.005661	0.00693	0.00693	0.0057	1.2E-16	0.0057	0.00566	0.00566	0.00693	1.2E-16	1.2E-16	0.00566	0.01443	0.00566	0.00566
Fluxo Insp 1.0L/min															
#1	0.987342	0.97468	0.97468	0.9873	0.98734	0.9873	0.98734	0.97468	0.98734	0.97468	0.98734	0.96203	0.91139	0.8481	0.79747
#2	0.987342	0.97468	0.98734	0.9873	0.98734	0.9747	0.97468	0.98734	0.98734	0.98734	0.97468	0.94937	0.89873	0.86076	0.79747
#3	0.974684	0.96203	0.97468	0.9873	0.98734	0.9873	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.96203	0.89873	0.86076	0.77215
#4	0.974684	0.97468	0.97468	0.9873	0.98734	0.9747	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.97468	0.96203	0.91139	0.8481	0.79747
#5	0.974684	0.97468	0.97468	0.9873	0.98734	0.9747	0.97468	0.98734	0.97468	0.98734	0.98734	0.96203	0.91139	0.8481	0.79747
mean	0.979747	0.97215	0.97722	0.9873	0.98734	0.9797	0.98228	0.98481	0.98481	0.98481	0.98228	0.95949	0.90633	0.85316	0.79241
SD	0.006933	0.00566	0.00566	1E-16	1.2E-16	0.0069	0.00693	0.00566	0.00566	0.00566	0.00693	0.00566	0.00693	0.00693	0.01132
Fluxo Insp 3.22L/min															
#1	0.936709	0.93671	0.93671	0.9367	0.92405	0.9873	0.98734	0.98734	0.98734	0.98734	0.94937	0.89873	0.83544	0.77215	0.68354
#2	0.924051	0.94937	0.93671	0.9241	0.91139	0.9873	0.98734	0.98734	0.98734	0.97468	0.93671	0.88608	0.8481	0.78481	0.68354
#3	0.936709	0.94937	0.93671	0.9367	0.91139	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.97468	0.94937	0.88608	0.8481	0.77215	0.68354
#4	0.924051	0.94937	0.92405	0.9367	0.92405	1	0.98734	0.98734	0.98734	0.97468	0.94937	0.88608	0.8481	0.77215	0.68354
#5	0.936709	0.93671	0.93671	0.9241	0.92405	1	0.98734	1	0.97468	0.98734	0.94937	0.88608	0.8481	0.77215	0.6962
mean	0.931646	0.9443	0.93418	0.9316	0.91899	0.9949	0.98734	0.98987	0.98481	0.97975	0.94684	0.88861	0.84557	0.77468	0.68608
SD	0.006933	0.00693	0.00566	0.0069	0.00693	0.0069	1.2E-16	0.00566	0.00566	0.00693	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566	0.00566
Fluxo Insp 5.18L/min															
#1	0.696203	0.67089	0.6962	0.6962	0.68354	0.5949	0.72152	0.78481	0.79747	0.78481	0.75949	0.70886	0.67089	0.62025	0.59494
#2	0.696203	0.67089	0.6962	0.6835	0.68354	0.5949	0.72152	0.78481	0.81013	0.78481	0.75949	0.70886	0.67089	0.63291	0.58228
#3	0.683544	0.6962	0.6962	0.6835	0.68354	0.6203	0.73418	0.77215	0.79747	0.78481	0.75949	0.6962	0.65823	0.62025	0.58228

#4	0.696203	0.68354	0.68354	0.6835	0.6962	0.5949	0.73418	0.77215	0.81013	0.79747	0.74684	0.6962	0.65823	0.62025	0.58228
#5	0.683544	0.6962	0.68354	0.6835	0.68354	0.5823	0.73418	0.77215	0.81013	0.79747	0.74684	0.70886	0.65823	0.62025	0.58228
media	0.691139	0.68354	0.69114	0.6861	0.68608	0.5975	0.72911	0.77722	0.80506	0.78987	0.75443	0.7038	0.66329	0.62278	0.58481
SD	0.006933	0.01266	0.00693	0.0057	0.00566	0.0139	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00693	0.00566	0.00566

Exemplo 2 – Medições de Resistência de Diferentes Projetos de Adaptadores

[0085] O objetivo deste estudo foi o de avaliar as características operacionais de diferentes adaptadores de circuito de ventilação utilizados para a introdução de aerossol no circuito CPAP de ventilação no nível de um conector "Y". As características operacionais foram avaliadas com base nos valores de resistência de diferentes adaptadores testados sob condições típicas de ventilação para a população alvo neonatal em potencial.

[0086] O protocolo foi projetado para caracterizar as características operacionais de três diferentes adaptadores de circuito de ventilação e um conector "Y" padrão sob condições de fluxo dinâmicas como a ventilação mecânica intermitente (IMV): a) o adaptador como descrito na publicação de patente U.S. 2006/0120968 de Niven *et al*. (o adaptador 1); b) "um adaptador CPAP de alta resistência" (o adaptador 2 como mostrado nas Figs. 1A, 2A-4, 10 mm tubo de fluxo de aerossol); c) um "adaptador de baixa resistência" (o adaptador 3 como mostrado nas Figs. 1A, 2A-4 5-6 mm tubo de fluxo de aerossol); e d) um "conector Y padrão" (o adaptador 4). Esses adaptadores CPAP foram testados sob duas diferentes condições de fluxo inspiratório (aproximadamente 1 e 3 L/min respectivamente). As características operacionais de diferentes adaptadores foram baseadas nas medições de resistências realizadas por manometria das vias aéreas e pneumotacografia.

[0087] O circuito de ventilador foi baseado no pequeno ventilador animal de Harvard. Uma extremidade do membro inspiratório do circuito foi conectado ao orifício inspiratório do ventilador e a outra extremidade ao orifício inspiratório do adaptador do circuito de ventilação testado. O membro expiratório do circuito foi conectado ao orifício expiratório do adaptador e a outra extremidade ao orifício expiratório do ventilador de Harvard. Um manômetro de pressão foi conectado ao adaptador através do orifício de monitoração de pressão. O manômetro de pressão foi calibrado antes do inicio do experimento. O orifício de aerossol do adaptador foi fechado seguramente. Houve 1 registro de cada medição realizada com base nos cálculos PEDS de pelo menos 10 ciclos respiratórios. Os dados representam os valores da média e o erro padrão da média (SEM) da resistência inspiratória, expiratória e total.

[0088] Os resultados são apresentados como valores da media e SEM para resistência total, inspiratória e expiratória na Tabela 2. Nenhum dos

adaptadores testados mostrou valores maiores de resistência (dentro de 10%) comparado ao "conector Y padrão" (o adaptador 4), que serviu como referencia para este teste. Na verdade, o "adaptador de alta resistência" (o adaptador 2) teve valores de resistência menores medidos sob duas diferentes condições de fluxo inspiratório do que o "conector Y padrão".

Tabela 2

	PIF = 1.3-1.4 mL/min						**PIF = 2.9-3.2 mL/min**					
	Resistencia mL/cm$H_2$0						Resistencia mL/cm$H_2$0					
Adaptador	Inspiratorio		Expiratorio		Total		Inspiratorio		Expiratorio		Total	
	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM	Media	SEM
#1	28.02	0.68	35.56	0.12	24.62	0.06	33.58	0.23	57	0.7	39.98	1.46
#2	27.9	0.44	32.08	0.04	25.34	0.07	26	0.22	49.78	0.28	30.43	0.19
#3	33.63	0.28	35.55	0.13	27.11	0.18	31.57	0.18	55.17	0.57	38.74	0.21
#4	32.04	0.28	30.26	5.5	26.61	0.7	29.98	0.4	55.39	0.33	36.46	0.27

Exemplo 3 – Estudo Pré-clinico

[0089] Um estudo pré-clinico em ovelhas prematuras teve como objetivo provar a eficácia do lucinactante aerosolizado para inalação para a prevenção de RDS, e utilizou uma representação do adaptador de circuito ventilatório da invenção como mostrado nas Figs. 1A, 2A. Quatro ovelhas prematuras com idade gestacional de 126-128 dias foram tratadas com CPAP após o parto prematuro. Dentro de 30 minutos após o nascimento o tratamento com surfactante aerosolizado foi iniciado. O adaptador distribuiu eficientemente o aerossol para os animais sem que qualquer ocorrência adversa tenha sido notada.

[0090] Ao mesmo tempo em que a invenção tenha sido descrita em detalhes e com referencia a seus específicos exemplos, ficará claro para os especialistas na área que varias alterações e modificações podem ser feitas aqui sem se afastar de seu espírito e escopo.

Referências:

1. Kattwinkel, J., et al., Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. J Perinatol, 2004. 24: p. 360-365.

2. Trevisanuto, D., et al., Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. Biol Neonate, 2005. 87(4): p. 217-20.

3. Richardson, C. and A. Jung, Effect of continuous positive airway pressure on pulmonary function and blood gases of infants with respiratory distress syndrome. Pediatr Res, 1978. 12: p. 771-4.

4. Gaon, P., et al., Assessment of effect of nasal continuous positive pressure on laryngeal opening using fibre optic laryngoscopy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1999. 80(3): p. F230-2.

5. Thomson, M., et al., Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med, 2004. 169(9): p. 1054-62.

6. Verder, H., et al., Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. N Engl J Med, 1994. 331(16): p. 1051-5.

7. Verder, H., et al., Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. Pediatrics, 1999. 103(2): p. E24.

8. Dolovich, M., Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. Respir Care, 2000. 45(6): p. 597-608.

9. Becquemin, M., et al., Particle deposition and resistance in the nose of adults and children. Eur Respir J, 1991. 4: p. 694-702.

10. Salmon, B., N. Wilson, and M. Silverman, How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers. Arch Dis Child, 1989. 65: p. 401-403.

11. Fink, J.B., et al., Can high efficiency aerosol delivery continue after extubation. Crit Care, 2005. 9(Suppll): p. P129.

12. Beck, J., et al., Prolonged neural expiratory time induced by mechanical ventilation in infants. Pediatr Res, 2004. 55(5): p. 747-754.

REIVINDICAÇÕES

1. Adaptador (10) para distribuir um agente ativo aerosolizado a um paciente com concomitante ventilação de pressão positiva, caracterizado por compreender:

um orifício de interface de paciente (16)

um canal de fluxo de aerossol (12) com um orifício de entrada de aerossol (14) e um orifício de saída de aerossol (30), onde o canal de fluxo de aerossol (12) se estende a partir do orifício de entrada de aerossol (14) para o orifício de saída de aerossol (30) e onde o canal de fluxo de aerossol (12) define um trajeto de fluxo de aerossol (21) ao longo de sua extensão; e

um canal de fluxo de gás de ventilação (19) em comunicação de fluido com o orifício de saída de aerossol (30) e possuindo um orifício de entrada de gás de ventilação (20) e um orifício de saída de gás de ventilação (22) e definindo um trajeto de fluxo de gás de ventilação, e

no qual o trajeto do fluxo de gás de ventilação está pelo menos parcialmente deslocado do trajeto do fluxo de aerossol (21) e pelo menos parcialmente circunda o trajeto do canal de fluxo de aerossol (12) para permitir que gás de ventilação flua ao redor do canal de fluxo de aerossol (12).

2. Adaptador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender ainda uma válvula no orifício de entrada do aerossol.

3. Adaptador de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a válvula ser suficientemente flexível para permitir a introdução de pelo menos um instrumento, um cateter, um tubo, ou uma fibra no interior e através de pelo menos um dos canais de fluxo de aerossol (12) e o orifício de interface de paciente (16) mantendo pressão de ventilação positiva.

4. Adaptador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o canal de fluxo de aerossol (12) definir um trajeto de fluxo de aerossol substancialmente direto, um trajeto de fluxo de aerossol em curva, ou um trajeto de fluxo de aerossol em ângulo.

5. Adaptador de acordo com a reivindicação1, caracterizado por o canal de fluxo de aerossol (12) ter uma área de seção transversal substancialmente uniforme.

6. Adaptador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o canal de fluxo de aerossol (12) ter uma área de seção transversal maior no orifício de entrada de aerossol (14) do que no orifício de interface de paciente (16).

7. Adaptador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a comunicação de fluido entre o canal de fluxo de aerossol (12) e o canal de fluxo de gás de ventilação (19) ocorrer através de pelo menos uma abertura.

8. Adaptador de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o canal de fluxo de gás de ventilação (19) formar uma câmara (28) que inclui o orifício de entrada de gás de ventilação (20), o orifício de saída de gás de ventilação (22) e o orifício de interface de paciente (16), no qual o canal de fluxo de aerossol (12) está contido no interior da câmara (28) e se estende a partir do orifício de entrada de aerossol (14) em uma extremidade da câmara (28) e através da câmara (28) até um orifício de saída de aerossol (30) dentro da câmara (28) e está em recuo a partir do orifício de interface de paciente (16) na extremidade oposta da câmara (28), no qual o canal de fluxo de aerossol (12) tem um comprimento suficiente para se estender para além do orifício de entrada de gás de ventilação (20) e o orifício de saída de gás de ventilação (22).

9. Adaptador de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o orifício de saída de aerossol (30) estar em recuo a partir do orifício de interface de paciente (16) em pelo menos cerca de 8 milímetros.

10. Adaptador de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por a câmara (28) ter um volume entre o orifício de saída de aerossol (30) e o orifício de interface de paciente (16) de pelo menos 1,4 milímetros.

11. Adaptador de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por compreender ainda uma válvula de sentido único (34) no orifício de saída de aerossol (30).

12. Sistema (100) para fornecer um agente ativo aerosolizado impulsionado com concomitante ventilação de pressão positiva a um paciente, caracterizado por compreender:

(a) um circuito de ventilação de pressão positiva compreendendo um gerador de pressão positiva para produzir gás de ventilação pressurizado e um primeiro conduto de distribuição (40) para distribuir o gás de ventilação

pressurizado para um paciente e um segundo conduto de distribuição (42) para direcionar um fluxo de gás de exalação vindo do paciente;

(b) um gerador de aerossol (55) para produzir um agente ativo aerosolizado;

(c) uma interface de paciente (16) para distribuir o gás de ventilação e o agente ativo aerosolizado para o paciente;

(d) um adaptador (10) em comunicação com o circuito de ventilação de pressão positiva, o gerador de aerossol (55) e a interface de paciente (16), onde o adaptador (10) compreende o adaptador defenido na reivindicação 1;

(e) uma câmara de aprisionamento de aerossol (52) adaptada para produzir o agente ativo aerosolizado impulsionado, onde a câmara de aprisionamento de aerossol (52) está em comunicação com o gerador de aerossol (55); e

(f) um circuito auxiliar em conexão com o primeiro conduto de distribuição (40) para distribuir o gás de ventilação pressurizado para o paciente, onde o circuito auxiliar compreende um primeiro conduto auxiliar conectando o primeiro conduto de distribuição e a câmara de aprisionamento de aerossol (52),

onde o primeiro conduto auxiliar é adaptado para acomodar uma parte do gás de ventilação pressurizado que é removido de um fluxo principal do gás de ventilação pressurizado na direção do adaptador a ser usado como um gas de bainha para distribuir o agente ativo aerosolizado impulsionado, e para distribuir a parte do gás de ventilação pressurizado para a câmara de aprisionamento de aerossol (52) para combinar com o agente ativo aerosolizado para formar o agente ativo aerosolizado impulsionado, onde a câmara de aprisionamento de aerossol (52) está conectada ao adaptador (10).

13. Sistema de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por o canal de fluxo de gás de ventilação (19) formar uma câmara (28) que inclui o orifício de entrada de gás de ventilação (20), o orifício de saída de gás de ventilação (22) e o orifício de interface de paciente (16), onde o canal de fluxo de aerossol (12) está contido dentro da câmara (28) e se estende a partir do orifício de entrada de aerossol (14) em uma extremidade da câmara através da câmara (28) para o orifício de saída de aerossol (30) dentro da câmara (28), onde o canal de fluxo de aerossol (12) é de comprimento suficiente para se estender

além do orifício de entrada de gás de ventilação (20) e o orifício de saída de gás de ventilação (20).

14. Sistema de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o adaptador (10) compreender ainda uma válvula no orifício de entrada do aerossol (14).

15. Sistema de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por a câmara de aprisionamento de aerossol (52) estar diretamente conectada com o orifício de entrada de aerossol (14) do adaptador (10).

16. Sistema de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por o circuito auxiliar compreender um tubo de gás de bainha (15) e um braço inspiratório (40) equipado com um conector em T (39) para direcionar uma porção pré-determinada do gás de ventilação pressurizado para o tubo de gás de bainha (51) com base no fluxo de pico inspiratório do paciente.

17. Sistema de acordo com a reivindicação 16 caracterizado por o tubo de gás de bainha (51) compreender um restritor de fluxo (50) adaptado para regular um fluxo do gás de bainha tal que o fluxo do gás de bainha é igual ou maior do que o fluxo de pico inspiratório do paciente.

18. Sistema de acordo com a reivindicação 12 caracterizado por o circuito auxiliar compreender ainda um segundo conduto auxiliar que conecta a câmara de aprisionamento de aerossol (52) e o adaptador (10), onde o segundo conduto auxiliar é adaptado para distribuir o agente ativo aerosolizado para o adaptador.

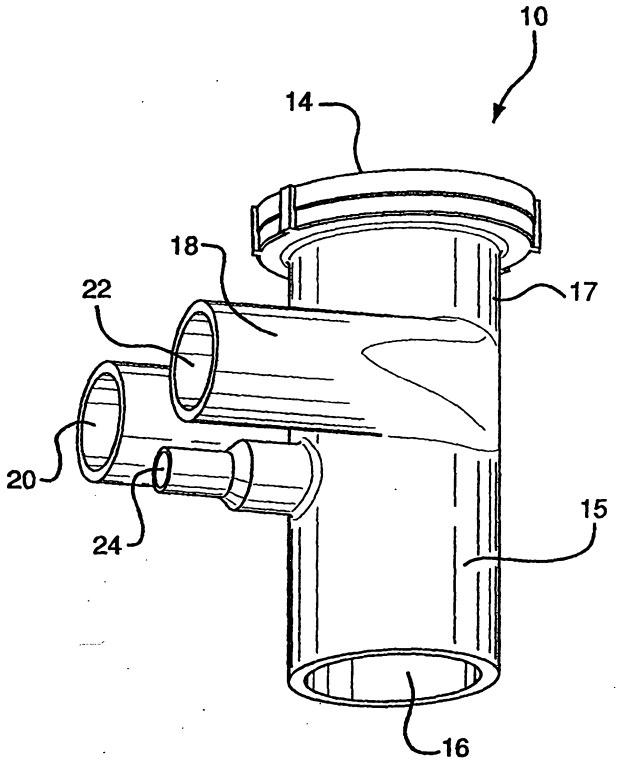


FIG. 1A

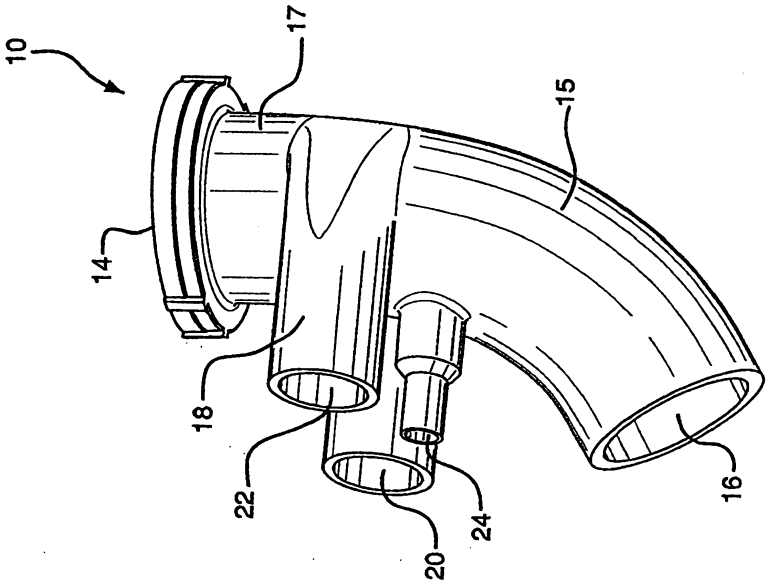


FIG. 1C

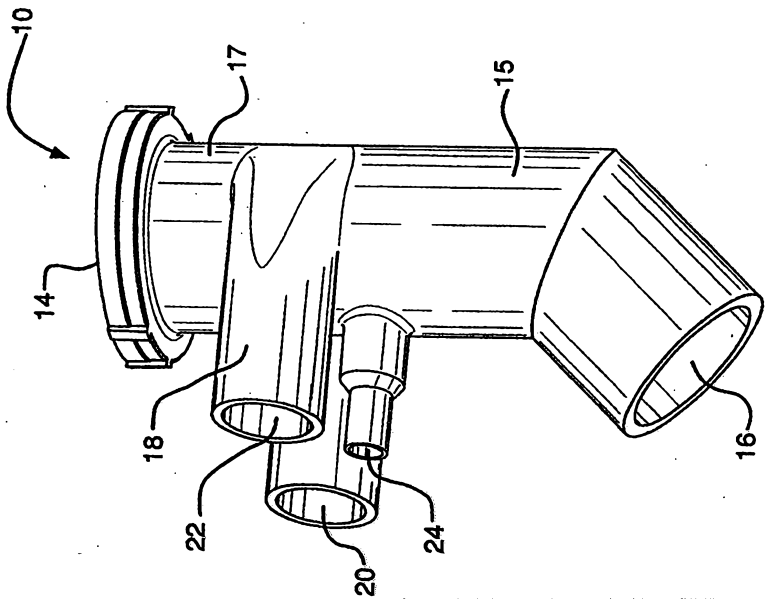


FIG. 1B

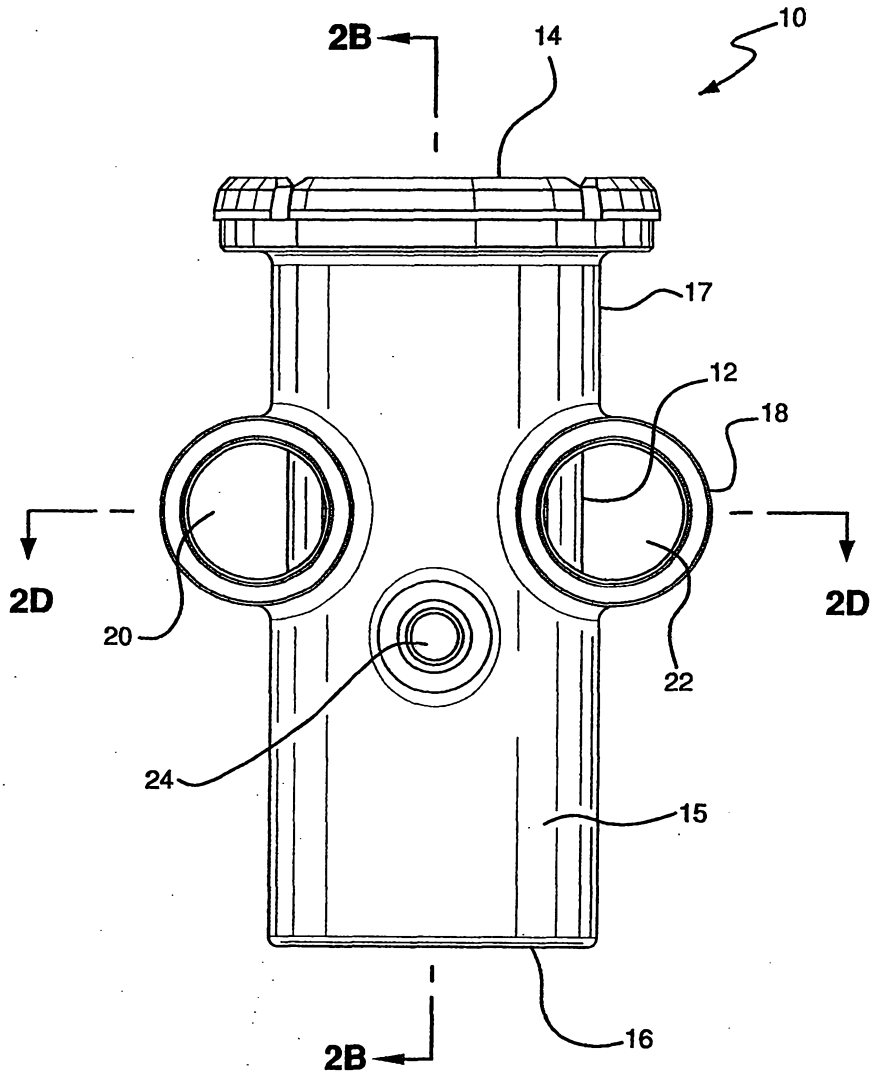


FIG. 2A

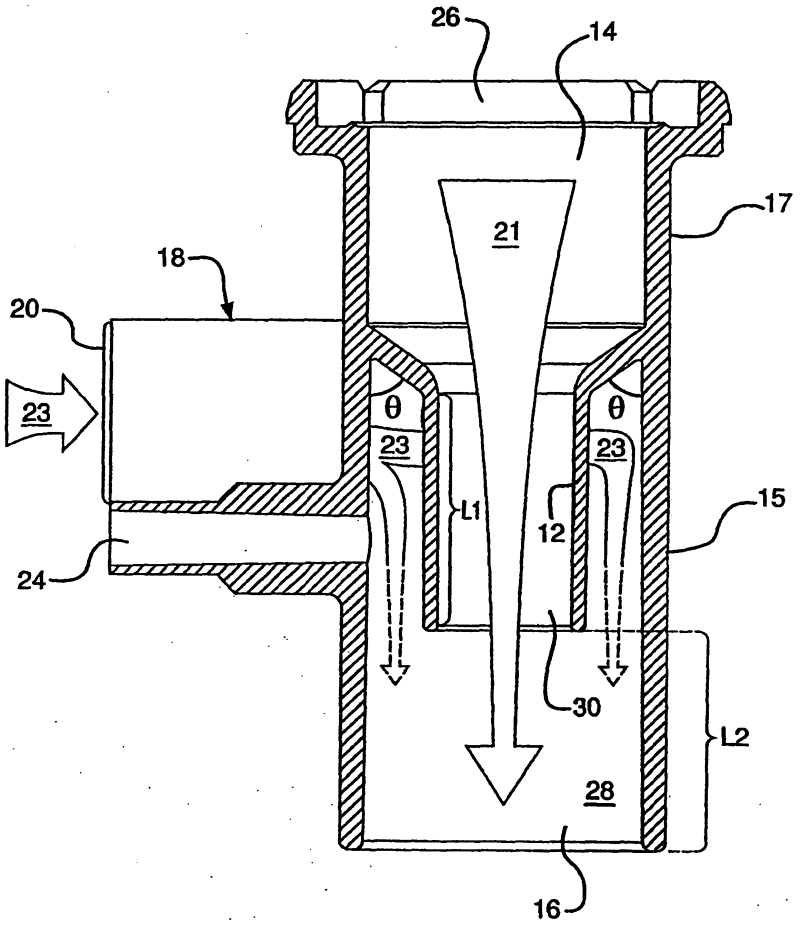


FIG. 2B

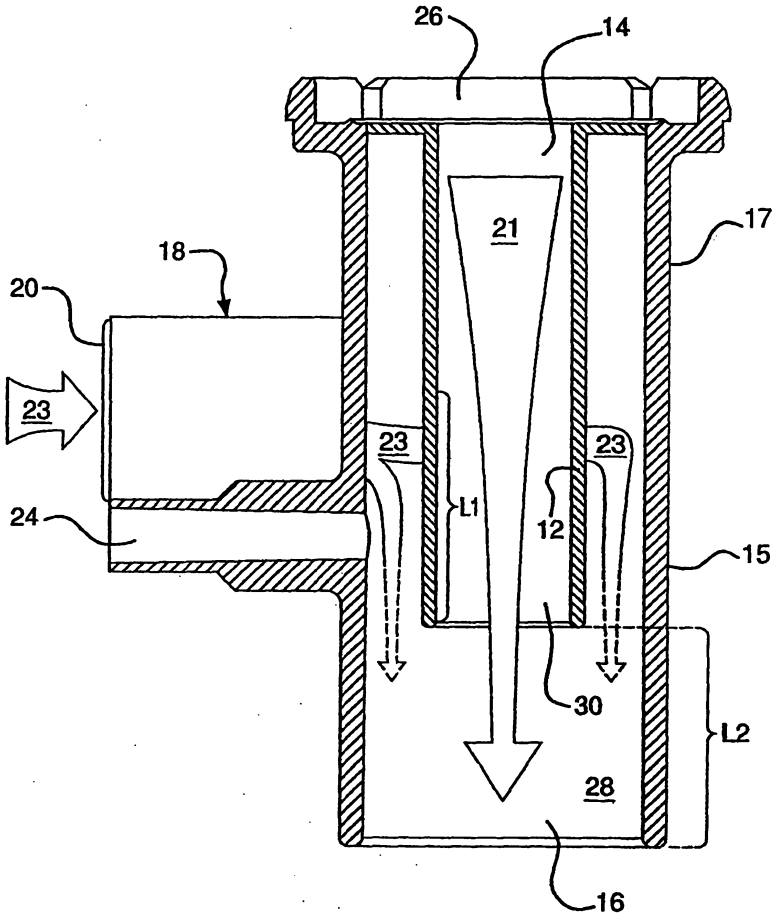


FIG. 2C

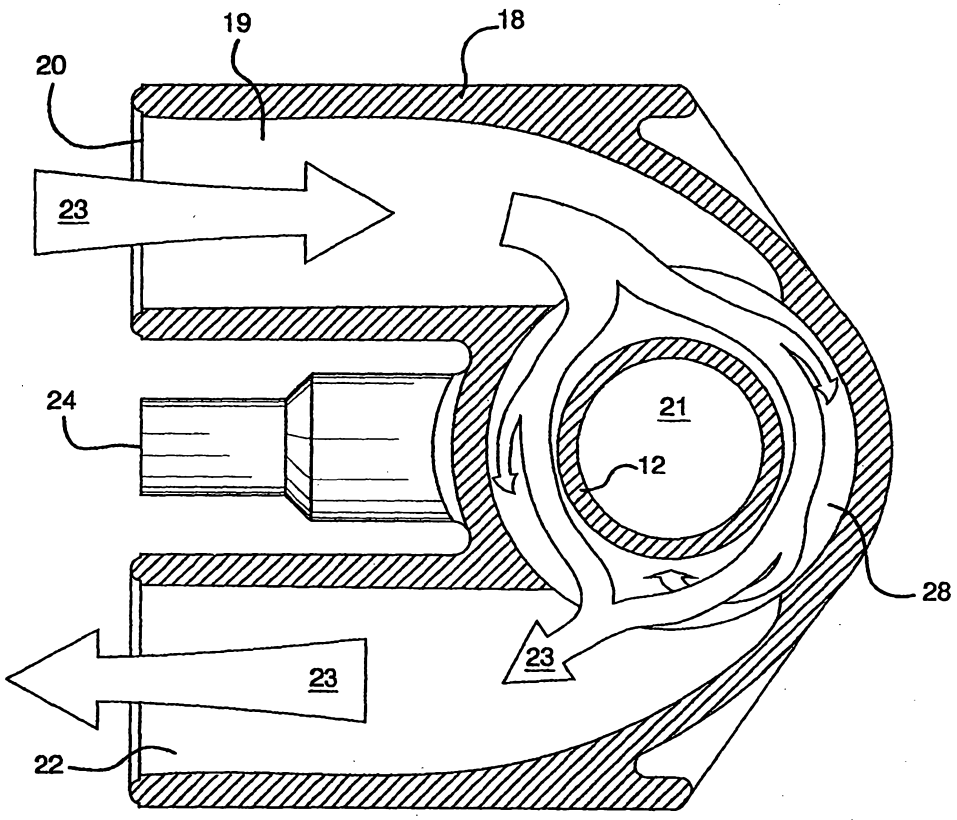


FIG. 2D

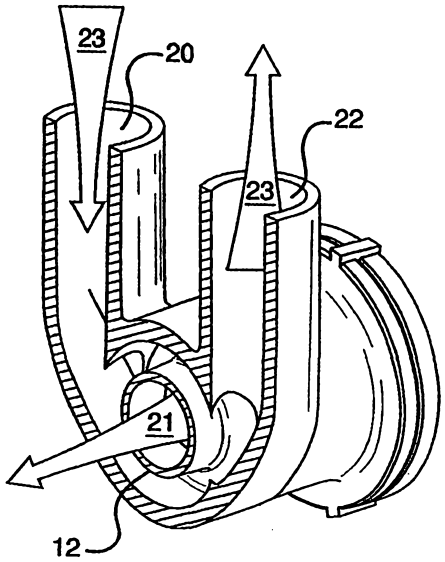


FIG. 3

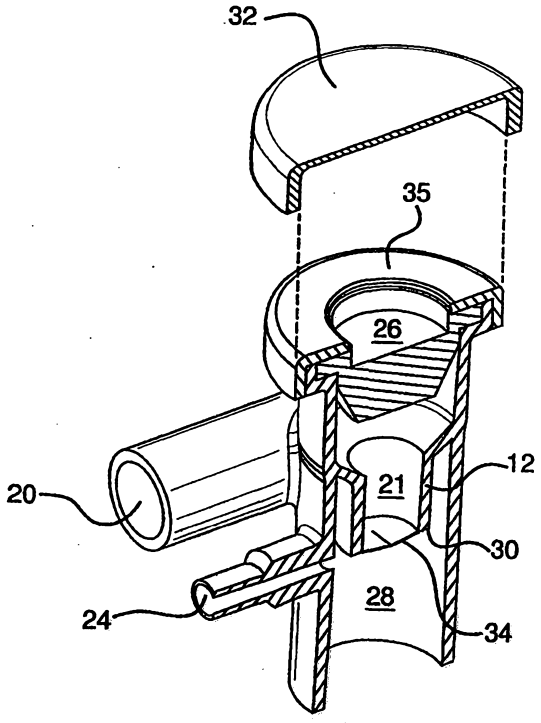


FIG. 4

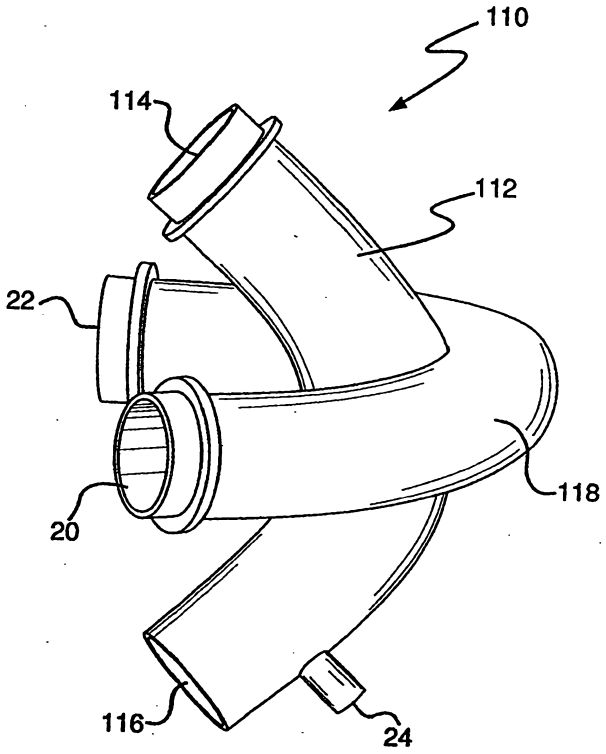


FIG. 5A

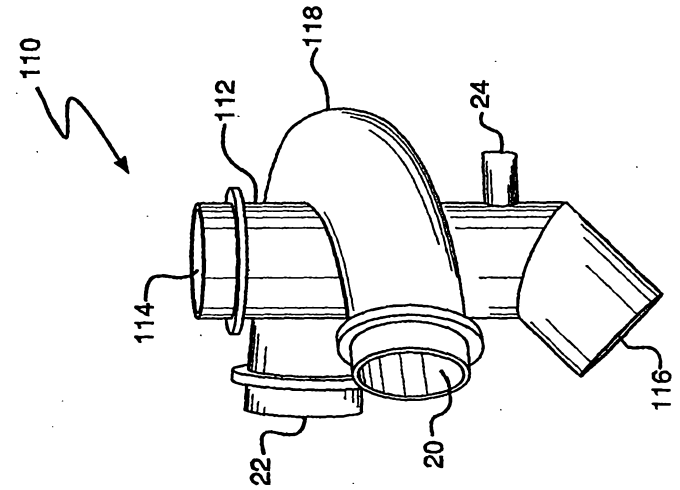


FIG. 5C

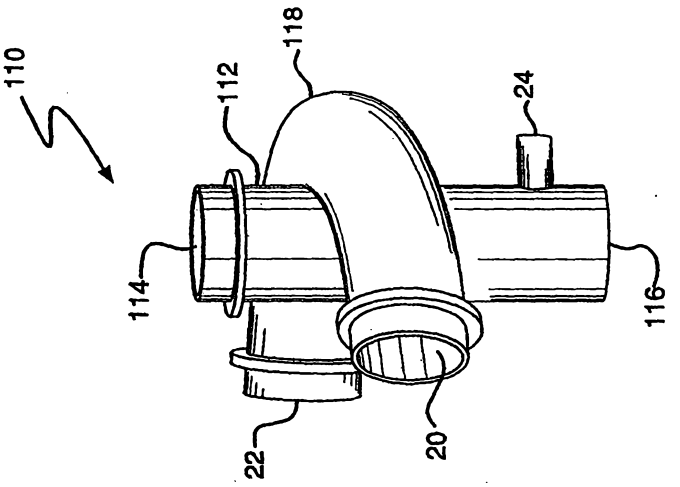


FIG. 5B

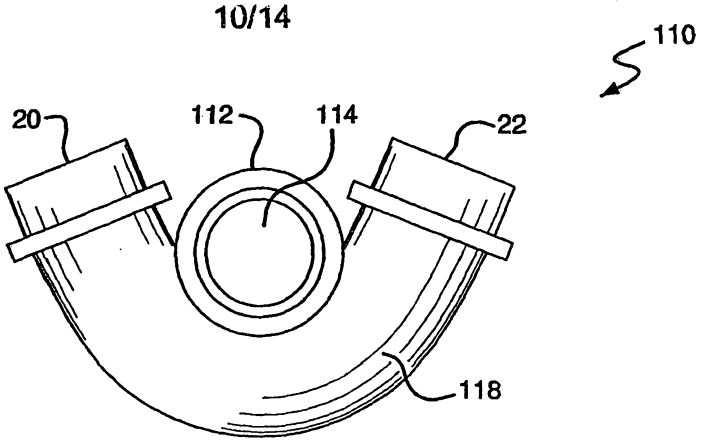


FIG. 6

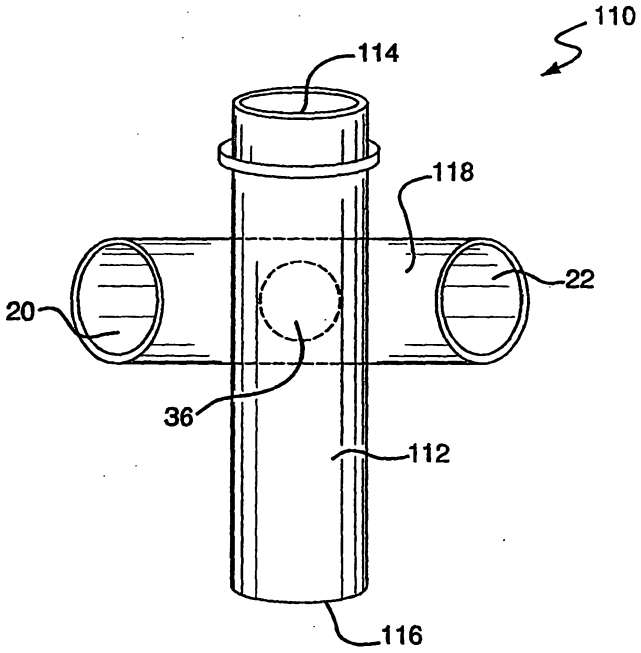


FIG. 7

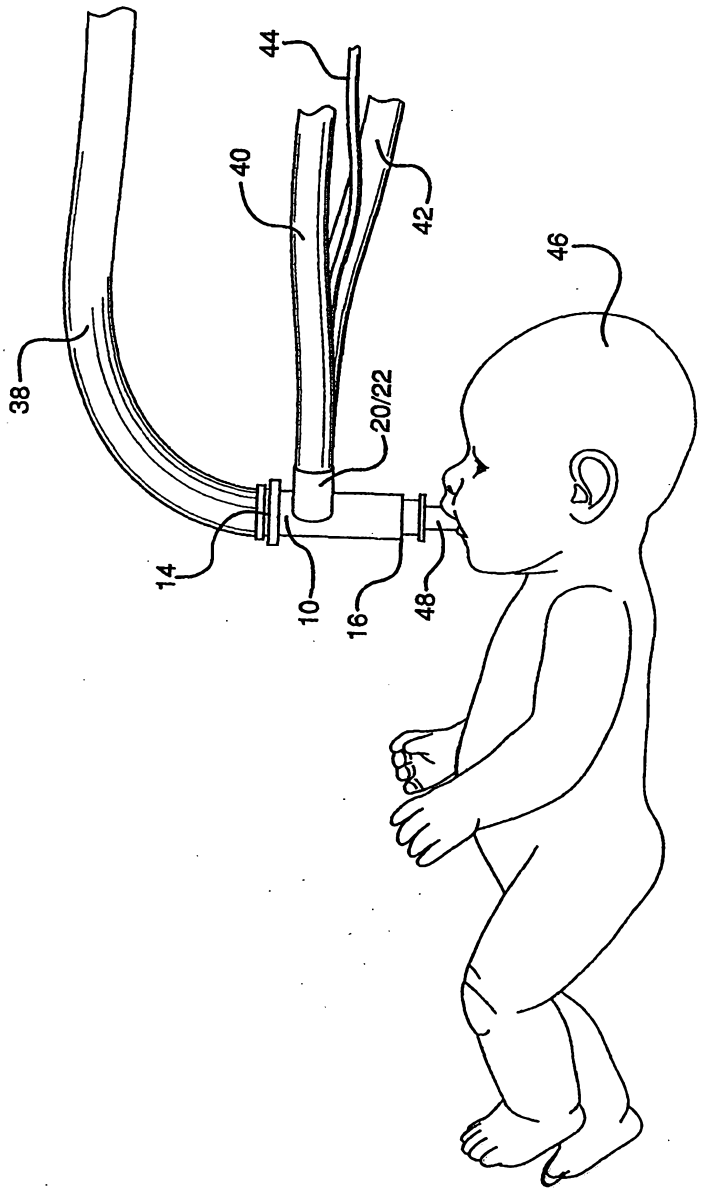


FIG. 8

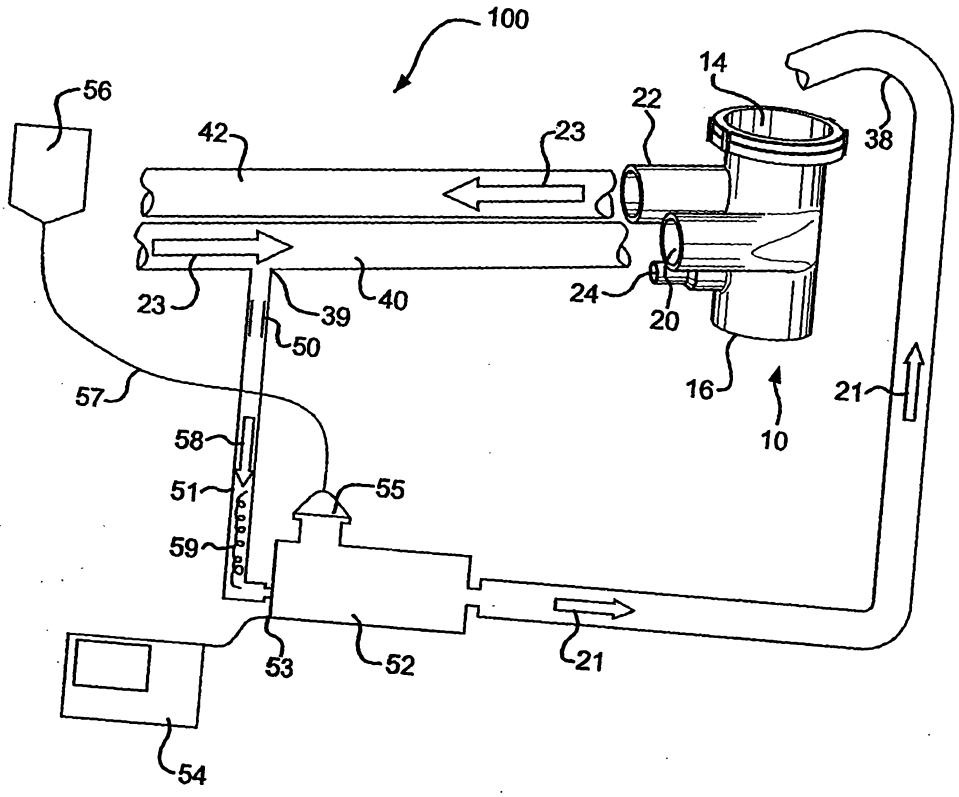

100
56
42
23
22
14
38
23
40
39
50
24
20
16
10
21
57
58
51
59
55
53
52
21
54

FIG. 9

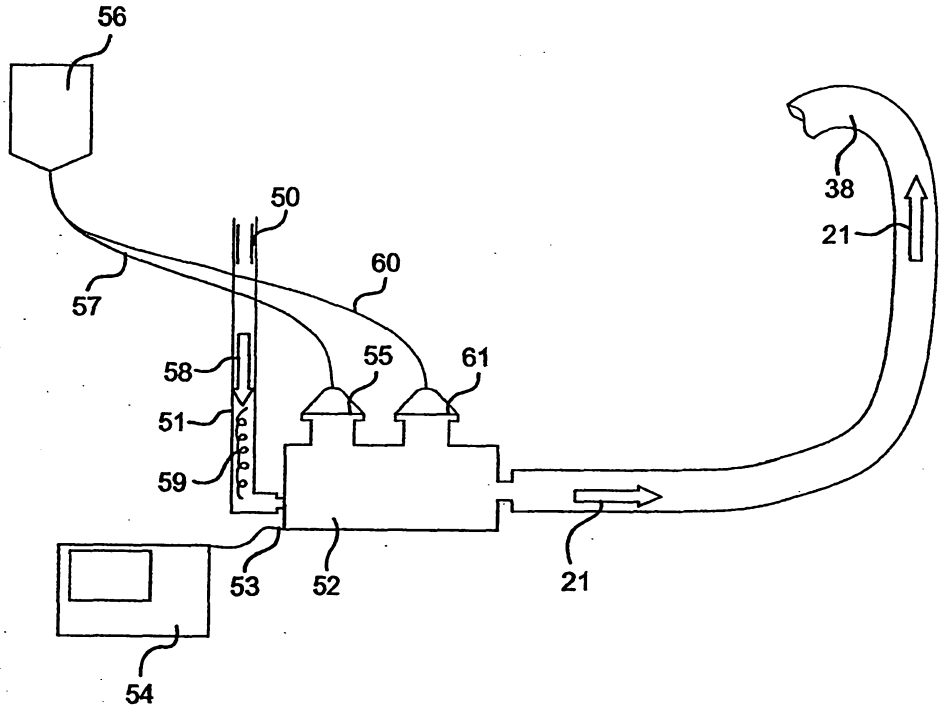


FIG.10

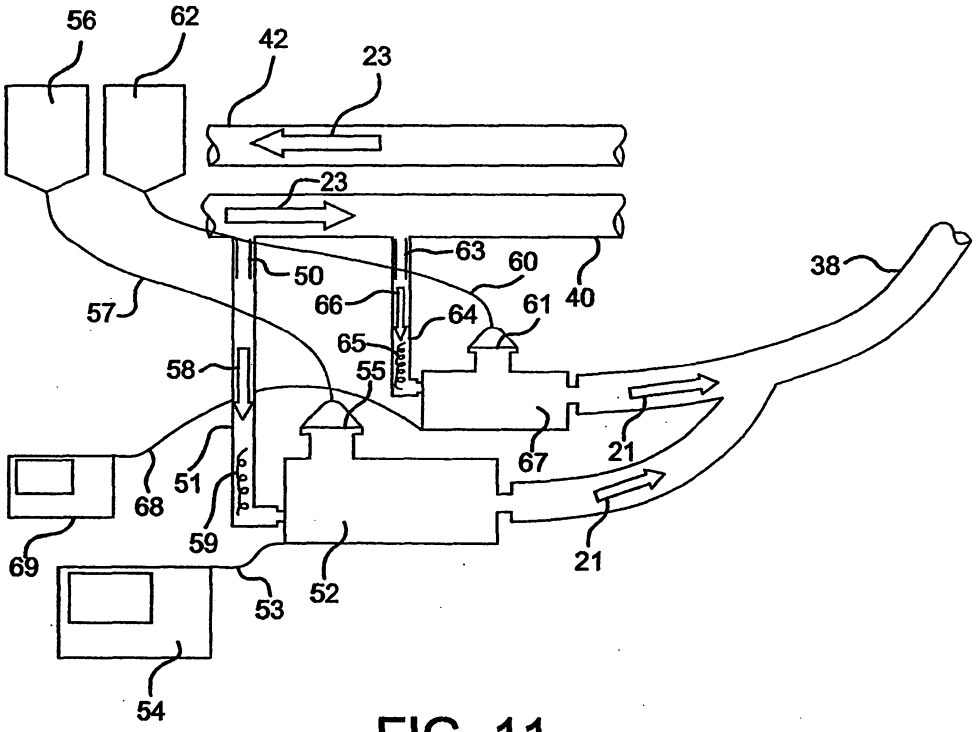

56
62
42
23
23
63
60
38
50
40
57
66
64
61
65
58
55
67
21
68
51
59
69
53
52
21
54

FIG. 11