

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 727**

51 Int. Cl.:

A61K 35/42 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2008 E 14150705 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2719391**

54 Título: **Un procedimiento de administración de un tensioactivo pulmonar**

30 Prioridad:

08.06.2007 US 811351

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

14.06.2017

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**HERTING, EGBERT;
GOPEL, WOLFGANG y
CHIESI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 727 T3

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

DESCRIPCIÓN

Un procedimiento de administración de un tensioactivo pulmonar

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un kit para su uso en la prevención y/o el tratamiento del síndrome disneico en recién nacidos que necesitan dicho tratamiento a través de administración intratraqueal de un tensioactivo pulmonar mediante una sonda fina, kit que comprende dicho tensioactivo pulmonar y dicha sonda.

Antecedentes de la invención

10 El pulmón humano se compone de una gran cantidad de pequeños sacos aéreos, denominados alveolos, en los que los gases se intercambian entre la sangre y los espacios aéreos de los pulmones. En individuos sanos, este intercambio está mediado por la presencia de un complejo tensioactivo que contiene proteínas que impide que los pulmones se colapsen al final de la espiración.

15 El complejo tensioactivo pulmonar está principalmente compuesto de lípidos y contiene cantidades minoritarias de diversas proteínas. Una ausencia de niveles adecuados de este complejo da lugar al mal funcionamiento del pulmón. Este síndrome se denomina Síndrome Disneico (SD) y es la única causa más importante de morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros.

20 El SD se trata principalmente con terapia de reemplazo mediante la cual preparaciones exógenas de tensioactivo pulmonar extraídas de pulmones de animales, conocidos como tensioactivos naturales modificados, se administran a un ser humano que lo necesite. Por ejemplo, son tensioactivos naturales modificados usados en la práctica clínica, el poractant alfa procedente de pulmón porcino, y comercializado con la marca comercial Curosurf[®], el beractan (Surfacten[®] o Survanta[®]), el bovactan (Alveofact[®]), ambos procedentes de pulmón bovino, y el calfactan procedente de pulmón de ternera (Infasurf[®]).

Los tensioactivos sintéticos imitan la composición de los tensioactivos naturales modificados, y también se han desarrollado los conocidos tensioactivos reconstituidos.

25 Actualmente a los recién nacidos prematuros intubados mantenidos con ventilación con presión positiva intermitente (VPPI), se les administra tensioactivos pulmonares exógenos por instilación endotraqueal como suspensión en una solución acuosa salina.

Sin embargo, la propia VPPI es un procedimiento invasivo que frecuentemente requiere medicación complementaria como tratamiento con sedantes, agentes analgésicos y catecolaminas.

30 Además, desde hace tiempo se reconoce que la VPPI en recién nacidos prematuros con SD contribuye a producir lesión pulmonar que puede conducir al desarrollo de neumotórax y/o displasia broncopulmonar (DPB); y puede causar la reducción de eliminación mucociliar, lesión en la mucosa e infecciones secundarias así como bloqueo de la endotráquea.

A la vista de las posibles complicaciones asociadas con la intubación y la ventilación mecánica, la atención se ha centrado en diferentes enfoques de administración de tensioactivo exógeno.

35 Desde hace mucho tiempo, como una posible asistencia respiratoria inicial para recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP), en el cuidado intensivo neonatal se ha introducido el uso de presión positiva nasal continua a las vías respiratorias (PPNCVR), que suministra aire a los pulmones a través de dispositivos nasales especialmente diseñados tales como mascarillas, gafas nasales o sondas.

40 Recientemente, para proporcionar un tensioactivo exógeno sin ventilación mecánica, se ha propuesto el uso de una sonda gástrica fina colocada en la tráquea asistida con PPNCVR (Göpel W y col, Resumen presentado en la 20^a International Workshop en Surfactant Replacement, Belfast, 2-5 de junio, 2005, pág 12: Kribs, A y col. Paediatr Anaesth. abr 2007; 17(4):364-9).

45 En particular, Göpel W y colaboradores describen la administración de 60 mg de tensioactivo bovino, diluido a 30 mg/ml, mediante una sonda gástrica de 5 Fr en recién nacidos que respiran espontáneamente con un peso medio de aproximadamente 1 kg.

Sin embargo, para mejorar el resultado clínico, actualmente se recomienda una dosis inicial mayor de 60 mg/kg de peso corporal. Una dosis más elevada de 60 mg/kg requiere el uso de una mayor concentración de la preparación de tensioactivo, en particular de al menos 40 mg/ml.

50 Verder H y col., Pediatrics, vol 103, n.º 2, febrero de 1999, página E24, desvela el uso de Curosurf[®] en combinación con PPNCVR, en el tratamiento del síndrome disneico en recién nacidos con una gestación de menos de 30 semanas. El tensioactivo se administra a una dosis de 200 mg/kg y a la concentración de 80 mg/ml en la tráquea del paciente usando una sonda gástrica que se extrae después de su administración.

Kribs A y col., Paediatric Anesthesia, vol 17, n.º 4, abril de 2007, páginas 364-369, desvela la administración del tensioactivo Survanta® a una dosis de 100 mg/kg en la tráquea de recién nacidos extremadamente prematuros, que respiran de manera espontánea a través de una sonda gástrica fina que se extrae después de su administración, en combinación con PPNCVR.

- 5 Dani C y col., Pediatrics, vol 113, n.º 6, junio de 2004, páginas E560-E563, desvela el uso de Curosurf® administrado a la dosis de 200 mg/kg a través de sonda traqueal, en combinación con PPNCVR, en el tratamiento del of síndrome disneico en recién nacidos con una gestación de menos de 30 semanas.

10 Dado que la viscosidad aumenta con la concentración del tensioactivo, la administración de una concentración de al menos 40 mg/ml mediante una sonda gástrica que tiene un diámetro muy pequeño (5 Fr. corresponde a aproximadamente 1,7 mm) sólo sería posible con un tensioactivo que tuviese una baja viscosidad. De hecho viscosidades elevadas dificultarían más el paso del tensioactivo a través de la sonda gástrica y de las pequeñas vías respiratorias y por lo tanto se produciría una distribución desigual en los pulmones de los recién nacidos prematuros. Teóricamente, los tensioactivos que tienen viscosidades elevadas implican el riesgo de bloqueo de la sonda gástrica y de obstrucción aguda de las vías respiratorias. A la vista de los inconvenientes de los procedimientos conocidos para el suministro de tensioactivos exógenos, se requieren procedimientos terapéuticos alternativos para la administración de tensioactivos. Dichos procedimientos deben proporcionar un resultado clínico al menos idéntico o, preferentemente, mejorado, sin posibles complicaciones asociadas con la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica.

20 Los procedimientos terapéuticos y los kits desvelados en el presente documento proporcionan una mejora notable sobre las terapias conocidas.

Sumario de la invención

La presente invención desvela un procedimiento para prevenir y/o tratar un síndrome disneico en un paciente con necesidad de tal tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 25 a) aplicar a dicho paciente una Presión Positiva nasal Continua a las Vías Respiratorias (PPNCVR) con un dispositivo nasal a una presión de aproximadamente 1 a 12 cm de agua;
 b) administrar un tensioactivo pulmonar suspendido en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable a través de una sonda que tiene un diámetro comprendido entre 5 y 12 Fr, preferentemente una sonda gástrica, en la tráquea de dicho paciente; y
 c) extraer dicha sonda al final de la administración;

30 en el que la suspensión de tensioactivo pulmonar se aplica a una concentración de al menos 40 mg/ml y tiene una viscosidad inferior a 20 mPas.

Otra divulgación de la presente invención se refiere al uso de un tensioactivo pulmonar en la fabricación de una composición farmacéutica para su administración a un paciente que padece un síndrome disneico, comprendiendo dicho procedimiento de administración las etapas de:

- 35 a) aplicar a dicho paciente una Presión Positiva nasal Continua a las Vías Respiratorias (PPNCVR) con un dispositivo nasal a una presión de aproximadamente 1 a 12 cm de agua;
 b) administrar un tensioactivo pulmonar suspendido en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable a través de una sonda que tiene un diámetro comprendido entre 5 y 12 Fr, preferentemente una sonda gástrica, en la tráquea de dicho paciente; y
 40 c) extraer dicha sonda al final de la administración;

en el que la suspensión de tensioactivo pulmonar se aplica a una concentración de al menos 40 mg/ml y tiene una viscosidad inferior a 20 mPas.

La invención se dirige a un kit que comprende:

- 45 i) una composición farmacéutica que comprende un tensioactivo pulmonar suspendido en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable a una concentración de al menos 40 mg/ml, teniendo dicha composición una viscosidad inferior a 20 cpoise;
 ii) una sonda fina que tiene un diámetro comprendido entre 5 y 12 Fr;
 iii) un dispositivo para administrar el tensioactivo a una tasa controlada; y
 50 iv) medios de envase para contener la forma de dosificación, la sonda fina y el dispositivo.

Definición

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "tensioactivo pulmonar natural modificado" significa un extracto lipídico de pulmón de mamífero triturado que, debido a la etapa de extracción de lípidos usada en el proceso de elaboración, carece de las proteínas hidrófilas SP-A y SP-D y contiene cantidades variables de las proteínas hidrófobas SP-B y SP-C. Dependiendo del procedimiento de extracción, la preparación puede contener lípidos no

tensioactivos y otros componentes.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "tensioactivo pulmonar reconstituido" significa un tensioactivo sintético elaborado a partir de una mezcla de lípidos polares, principalmente fosfolípidos y opcionalmente otros componentes tales como lípidos neutros a los que se han añadido proteínas/péptidos tensioactivos aislados de animales o proteína/péptidos elaborados a través de tecnología recombinante tales como los descritos en el documento WO 95/32992, o análogos de proteínas de tensioactivos sintéticos tales como los descritas en los documentos WO 89/06657, WO 92/22315 o WO 00/47623.

La expresión " farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para referirse a un medio que no produce una reacción adversa alérgica o similar cuando se administra a un recién nacido.

10 Como se usa en el presente documento la expresión "mejorar el resultado clínico" significa un tensioactivo con una eficacia mejorada en cuanto a índices de actividad, es decir, distensibilidad pulmonar, volumen de gas pulmonar, gases en sangre y ajustes respiratorios.

Divulgación detallada de la invención

15 La presente invención desvela un procedimiento para la prevención y/o tratamiento del síndrome disneico en un paciente que necesita dicho tratamiento, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- a) aplicar a dicho paciente presión positiva nasal continua a las vías respiratorias (PPNCVR) con un dispositivo nasal una presión de aproximadamente 1 a 12 cm de agua;
- b) administrar un tensioactivo pulmonar suspendido en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable a través de una sonda que tiene un diámetro comprendido entre 5 y 12 Fr en la tráquea de dicho paciente; y
- 20 c) extraer dicha sonda al final de la administración;

en el que la suspensión de tensioactivo pulmonar se aplica a una concentración de al menos 40 mg/ml y tiene una viscosidad inferior a 20 mPas.

25 Ventajosamente, el procedimiento se aplica a recién nacidos prematuros y, preferentemente, a recién nacidos de 24-35 semanas de edad gestacional de muy bajo peso al nacer pre-término que respiran espontáneamente, y que demuestran síntomas precoces de síndrome disneico como lo indican los síntomas clínicos y/o la demanda de oxígeno complementario (fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) > 30 %). El tratamiento se iniciará preferentemente en las primeras 24 h de vida.

30 El procedimiento se refiere a la prevención y/o al tratamiento del síndrome disneico en el recién nacido relacionado con un déficit o una disfunción de tensioactivo (SD) así como de afecciones en las que pueden presentarse distrés respiratorio que incluyen, pero sin limitación, aspiración de meconio e infección pulmonar.

El procedimiento también puede ser útil para la prevención y/o el tratamiento del síndrome disneico agudo en niños o adultos.

35 El procedimiento comprende la aplicación de presión positiva nasal continua de las vías respiratorias (PPNCVR) con un dispositivo nasal tal como una mascarilla, gafas nasales, o una sonda faríngea de acuerdo con procedimientos conocidos.

Preferentemente, se utiliza una mascarilla nasal. Puede usarse cualquier mascarilla nasal disponible en el comercio tales como, por ejemplo, las proporcionadas por la CPAP Store LLC y la CPAP Company.

La PPNCVR se aplica típicamente a una presión comprendida entre 1 y 12 cm de agua, preferentemente entre 2 y 8 cm de agua, aunque la presión puede variar dependiendo del recién nacido y de la afección pulmonar.

40 La aplicación de PPNCVR se realiza ventajosamente en el recién nacido antes de la administración del tensioactivo pulmonar y de manera continua a lo largo del procedimiento durante las etapas tanto de administración como de extracción.

Opcionalmente, antes del procedimiento, se administra atropina i.v. a 5 µg/kg de peso corporal. Opcionalmente también pueden administrarse fármacos sedantes y/o analgésicos.

45 Antes de administrar el tensioactivo pulmonar, la sonda gástrica se coloca con un fórceps de Magill visualizando directamente las cuerdas vocales del recién nacido con un laringoscopio.

Después de la colocación de la sonda gástrica, el laringoscopio se extrae y el tensioactivo pulmonar se administra por instilación en la tráquea a velocidad controlada con un dispositivo adecuado.

50 El tensioactivo pulmonar en forma de suspensión se administra mediante una sonda que tiene un diámetro comprendido entre 5 y 12 Fr.

Puede utilizarse cualquier sonda gástrica o nasogástrica, catéter arterial o de succión de uso común en hospitales.

La sonda puede fabricarse de cualquier material, preferentemente de poliuretano o silicona.

5 Preferentemente se usa una sonda de 5 Fr porque tiene un diámetro pequeño, pero al mismo tiempo es suficientemente rígida para permitir la fácil introducción con el fórceps de Magill. Preferentemente, en la sonda se marca una escala en cm para poder medir la longitud correcta de la introducción.

Si la sonda tiene orificios laterales, dichos orificios no deben estar demasiado lejos de la punta del catéter. El conector a la jeringa debe ser pequeño para impedir un espacio muerto innecesario.

10 Preferentemente, la sonda tiene una longitud total de aproximadamente 30 cm para permitir una longitud interna de aproximadamente 10 cm en la cavidad oral/nasofaringe y una longitud externa de aproximadamente 20 cm para facilitar su manejo.

Los dispositivos adecuados incluyen jeringas con un volumen muerto pequeño, preferentemente menor de 0,5 ml, más preferentemente menor de 0,3 ml o bombas de infusión.

Dependiendo del volumen a administrar, el experto controlará la tasa de administración del dispositivo de tal manera que se instile el tensioactivo en un tiempo comprendido entre 1 y 5 minutos, preferiblemente entre 1 y 3 minutos.

15 El tensioactivo pulmonar se administra como una suspensión en un medio acuoso estéril farmacéuticamente aceptable, preferentemente en una solución acuosa salina fisiológica tamponada (cloruro de sodio al 0,9 % p/v) más preferentemente tamponada a un pH comprendido entre 5,5 y 6,5.

La concentración del tensioactivo es de al menos 40 mg/ml, estando preferentemente comprendida entre 40 y 80 mg/ml.

20 El volumen aplicado no debe ser mayor de 3,0 ml, preferentemente no mayor de 2 ml, dependiendo de la concentración del tensioactivo pulmonar y del volumen muerto de la jeringa.

Cualquier tensioactivo pulmonar natural modificado o reconstituido puede usarse siempre que la suspensión en cuestión en un medio acuoso tenga una viscosidad menor de 20 mPas (1 mPas corresponde a 1 centipoise), preferentemente comprendido entre 5 y 15 mPas, más preferentemente entre 6 y 10 mPas.

25 La viscosidad puede determinarse mediante cualquier procedimiento conocido. Preferentemente, la viscosidad se determina de acuerdo con el procedimiento comentado en el Ejemplo 1.

En particular, se ha descubierto que, debido a su baja viscosidad, el tensioactivo pulmonar natural modificado conocido como poractant alfa es particularmente adecuado para la administración mediante una sonda gástrica.

En particular su baja viscosidad permite administrar el tensioactivo a una concentración de al menos 40 mg/ml.

30 El poractant alfa formulado como una suspensión estéril en una solución acuosa salina (cloruro sódico al 0,9 % p/v) a una concentración de 80 mg/ml se encuentra disponible en el comercio con la marca registrada Curosurf[®].

Para conseguir una concentración de 40 mg/ml u otra comprendida en el intervalo de 40 a 80 mg/ml, el Curosurf[®] puede diluirse con un volumen adecuado de solución acuosa salina.

35 Ventajosamente, la dosis del tensioactivo pulmonar a administrar es igual o mayor de 80 mg por kg de peso corporal, preferentemente comprendida entre 100 y 200 mg por kg de peso corporal. La dosis preferida es de 100 mg por kg de peso corporal.

La dosis del tensioactivo pulmonar a administrar varía en función del tamaño y de la madurez del paciente, así como de la gravedad de la afección del paciente. Los expertos pueden determinar fácilmente estos factores y ajustar la dosificación administrada mediante la sonda fina.

40 Después de la administración del tensioactivo pulmonar, la sonda fina se extrae.

45 Sin embargo, el paciente puede recibir una segunda dosis de tensioactivo pulmonar, dependiendo de la gravedad de la afección individual y de la respuesta con respecto al primer tratamiento con tensioactivo. En particular, si la necesidad de FiO₂ es mayor del 40 %, el tensioactivo puede instilarse mediante la sonda fina, de otra manera si la necesidad de FiO₂ supera el 60 %, el tensioactivo puede instilarse mediante intubación endotraqueal con ventilación mecánica.

Dicha segunda dosis puede ser igual a, mayor o menor que, la primera dosis, dependiendo de las necesidades y de la respuesta del paciente.

La presente invención se refiere a un kit que comprende: a) una composición farmacéutica que comprende un tensioactivo pulmonar suspendido en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable a una concentración de al

menos 40 mg/ml, teniendo dicha composición una viscosidad menor de 20 centipoise; b) una sonda fina que tiene un diámetro comprendido entre 5 y 12 Fr; c) un dispositivo para administrar el tensioactivo a una velocidad controlada; y d) medios que contengan la forma de dosificación, la sonda fina y el dispositivo.

El tensioactivo pulmonar es preferentemente poractant alfa.

- 5 La composición descrita en el presente documento se prepara típicamente combinando el tensioactivo pulmonar con un volumen adecuado de un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, preferentemente una solución acuosa salina, para formar una suspensión acuosa sustancialmente homogénea a la concentración deseada.

Ventajosamente, la composición farmacéutica es estéril y se proporciona como un vial de vidrio de un solo uso.

- 10 Por otro lado, una realización particular, la composición farmacéutica estéril puede proporcionarse directamente en el dispositivo usado para la administración del tensioactivo a una velocidad controlada.

La composición puede esterilizarse de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle.

Ejemplos

- 15 **Ejemplo 1 - Medición de la viscosidad de una suspensión de poractant alfa en una solución acuosa salina fisiológica**

Se realizaron mediciones reológicas a 25 °C con un reómetro SR 200 (Rheometric Scientific) y geometría de placas paralelas de área 40 usando diferentes lotes de Curosurf[®], es decir, de poractant alfa suspendido en solución acuosa salina fisiológica a una concentración de 80 mg/ml.

El instrumento se calibró a una dimensión de 0,7 mm.

- 20 La velocidad de cizalla variaba entre 0 y 500 s⁻¹.

En todos los lotes de Curosurf[®], la viscosidad (η) se acerca a un valor asintótico bien reproducible (velocidad de cizalla máx. de 500 s⁻¹) comprendido entre 6 y 10 mPas (1 mPas = 1 centipoise).

Ejemplo 2 - Administración de poractant alfa a una dosis de 100 mg/kg mediante sonda gástrica en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.

- 25 **Protocolo del estudio**

En un estudio observacional preliminar no se observaron diferencias entre recién nacidos después de la aplicación de tensioactivo sin intubación y recién nacidos con tratamiento convencional, a pesar del hecho de que los recién nacidos tratados con la aplicación del tensioactivo sin intubación eran significativamente menores.

- 30 El objetivo principal del siguiente estudio era demostrar que el tratamiento de recién nacidos con muy bajo peso al nacer (MBPN) con instilación intratraqueal de un tensioactivo pulmonar podía reducir la frecuencia de ventilación mecánica.

Los objetivos secundarios del estudio eran demostrar que el procedimiento propuesto:

- está asociado con una duración e intensidad reducidas de ventilación mecánica; y
- está asociado con una incidencia reducida de displasia broncopulmonar (DPB),

- 35 siendo al menos equivalente al tratamiento convencional en cuanto al resultado secundario que mide la muerte, el grado III y IV de hemorragia intraventricular (HIV), y leucomalacia periventricular (LPV).

Diseño:

Ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, prospectivo.

Población del estudio:

- 40 Criterios de inclusión:

- edad gestacional 26+0 - 28+6 semanas,
- peso al nacer por debajo de 1.500 gramos
- Edad 0-12 h
- Consentimiento informado.

45

Criterios de exclusión:

- Ventilación mecánica
- Participación en otros estudios

Intervención:

5 Grupo control:

- PPCVR si la FiO_2 supera el 0,25
- El resto de las terapias son de acuerdo con estándares locales.

Grupo de intervención:

- 10
- PPCVR si la FiO_2 supera el 0,25
 - Tensioactivo intratraqueal mediante una sonda de alimentación gástrica si la FiO_2 supera el 0,3 (para mantener la saturación de oxígeno por encima del 85 %) y puntuación de Silverman >4.
 - El resto de terapias son de acuerdo con estándares locales.

Intervención:

- 15
- El tensioactivo se proporciona a una dosis de 100 mg de tensioactivo por kg de peso corporal, mediante una sonda (gástrica) fina en la tráquea del recién nacido con respiración espontánea.
 - La PPCVR se aplica continuamente durante el procedimiento (puede aplicarse VPPI nasal).
 - Uso opcional de atropina (5 μ g/kg de peso corporal i.v.) antes del procedimiento.
 - Dado que muchos médicos no usarán sedantes para la intubación al colocar el conjunto o durante las primeras horas/minutos de vida, los sedantes/analgésicos no son obligatorios y se proporcionarán según el criterio del neonatólogo individual.
- 20
- La sonda gástrica se coloca con un fórceps de Magill con visualización directa de las cuerdas vocales mediante un laringoscopio.
 - Después de la colocación de la sonda gástrica, el laringoscopio se extrae y el tensioactivo (100 mg/kg de peso corporal) se instila en la tráquea durante 1-5 minutos.
- 25
- Después de esto, la sonda gástrica se extrae.
 - La observación cercana del niño durante el procedimiento es obligatoria.
 - La administración del tensioactivo puede repetirse si la FiO_2 supera el 0,4.
 - La entubación y la administración del tensioactivo intratraqueal debe considerarse si la FiO_2 supera el 0,6 o si el niño padece distrés respiratorio severo.
- 30
- Los restantes tratamientos se realizan de acuerdo con estándares locales.

Medición de resultado principal:

- 35
- La intubación y la ventilación mecánica entre 25 y 72 h de vida.
 - o
 - $FiO_2 > 0,6$ (para mantener la saturación de oxígeno por encima del 85 %) entre 25 y 72 h de vida.
 - o
 - $pCO_2 > 65$ mm Hg durante más de dos horas entre las 25 y 72 h de vida.

Tamaño de la muestra:

40 Basándose en los datos del estudio multicéntrico actual, se esperaba una frecuencia de medición de resultado principal en el grupo de control del 60 % frente al 40 % en el grupo de intervención. Dado que el 50 % de los recién nacidos se distribuyen aleatoriamente en el grupo de control, se necesitará un total de 210 niños (105 en cada grupo) para ensayar la hipótesis principal ($p=0,05$; error beta de 0,2; bilateral). Dado que en los centros participantes se trataban 250 pacientes/año que se elegían para el estudio y que se calculó un 60 % de tasa de inclusión, bastaría con un período de 60 meses para ensayar la hipótesis principal.

Resultados secundarios:

45 Tasa de ventilación, HIV, LPV, DBP, muerte, operación debido a retinopatía (ROP), ducto arterioso patente (DAP), enterocolitis necrotizante (ECN), perforación intestinal, hidrocefalia y derivación peritoneal ventricular, cantidad de dosis de tensioactivo, tensioactivo total (mg/kg de peso corporal), días con ventilación asistida, días con oxígeno complementario, duración de la hospitalización, aumento de peso por día, neumotórax, otras complicaciones de prematuridad (las mismas definiciones que para el estudio genético).

50 **Procedimientos contra el sesgo:**

Los recién nacidos se distribuyen al azar antes de la intubación. Para impedir el posible sesgo de que los niños en el grupo de intervención no se intuban aunque cumplan los criterios de intubación local, se definió un criterio de valoración primario combinado usando una $FiO_2 > 0,6$ para ganar una saturación > 85 % y/o $pCO_2 > 65$ mm Hg

durante más de dos horas durante las 25-72 h como un indicador de fracaso del tratamiento. Los enfermeros(as) observan y registran los niveles de FiO_2 y de pCO_2 . En el grupo control no es posible realizar un procedimiento oculto y simulado.

REIVINDICACIONES

1. Un kit para su uso en la prevención y/o tratamiento de un síndrome disneico que comprende:
 - a) una composición farmacéutica que comprende de 40 a 80 mg/ml de un tensioactivo pulmonar suspendido en no más de 3,0 ml de un medio acuoso farmacéuticamente aceptable en una forma de dosificación unitaria, teniendo dicha composición una viscosidad inferior a 20 mPas;
 - b) una sonda fina que tiene un diámetro de 5 Fr;
 - c) una jeringa para administrar el tensioactivo a una tasa controlada con un volumen muerto menor de 0,5 ml; y
 - d) medios de envase para contener la forma de dosificación, la sonda fina y la jeringa.
2. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sonda fina se selecciona entre el grupo que consiste en sonda gástrica, sonda nasogástrica, y catéter arterial o de succión.
3. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el medio acuoso farmacéuticamente aceptable es una solución acuosa salina fisiológica tamponada.
4. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la composición farmacéutica es estéril.
5. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la forma de dosificación unitaria es un vial de vidrio de un solo uso.
6. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la composición farmacéutica estéril se suministra directamente en el dispositivo usado para administrar el tensioactivo a una tasa controlada.
7. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el volumen del medio acuoso farmacéuticamente aceptable no es mayor de 2 ml.
8. El kit para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la composición farmacéutica tiene una viscosidad comprendida entre 5 y 15 mPas.
9. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la viscosidad está comprendida entre 6 y 10 mPas.
10. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el tensioactivo pulmonar es poractant alfa.
11. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el síndrome disneico es el síndrome disneico del recién nacido (IRDS).
12. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el síndrome disneico se debe a una aspiración de meconio o a una infección pulmonar.