

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 506**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2015 PCT/EP2015/058861**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15162232**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2015 E 15720035 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3134094**

54 Título: **Dispositivo para el tratamiento de, tratamiento de complicaciones ocasionadas por, y/o prevención de trastornos respiratorios causados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas, preferiblemente para el tratamiento de complicaciones ocasionadas por fibrosis quística**

30 Prioridad:

23.04.2014 EP 14165681

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.04.2021

73 Titular/es:

**LINDE GMBH (100.0%)
Dr.-Carl-von-Linde-Straße 6-14
82049 Pullach, DE**

72 Inventor/es:

**MURPHY, PAUL;
JAFRI, SYED y
SCHMEHL, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 819 506 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

Dispositivo para el tratamiento de, tratamiento de complicaciones ocasionadas por, y/o prevención de trastornos respiratorios causados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas, preferiblemente para el tratamiento de complicaciones ocasionadas por fibrosis quística

Campo técnico

La invención se limita al objeto definido en las reivindicaciones anexas; la siguiente descripción está limitada a esta limitación.

La presente invención se refiere al uso de óxido nítrico para la producción de un medicamento inhalable para el tratamiento de, tratamiento de complicaciones ocasionadas por, y/o prevención de trastornos ocasionados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas en un mamífero bajo presión respiratoria positiva, así como a un dispositivo para el tratamiento de, tratamiento de complicaciones ocasionadas por, y/o prevención de trastornos respiratorios ocasionados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas, preferiblemente para el tratamiento de complicaciones ocasionadas por fibrosis quística.

Antecedentes tecnológicos

En forma pura, el óxido nítrico (NO) es un gas altamente reactivo que tiene solubilidad limitada en medios acuosos (ver US-6.164.276). Por lo tanto, es difícil introducir NO en sistemas biológicos sin descomposición prematura. Por consiguiente, la administración es, de forma típica, en forma de un profármaco que es degradado metabólicamente para liberar NO. Sin embargo, las enfermedades que afectan el tracto respiratorio pueden tratarse por inhalación directa de gas NO gaseoso (IgNO), diluido con un gas portador inerte. En estos casos, no sólo deben evitarse los peligros potenciales mencionados a continuación, sino que en muchas enfermedades respiratorias, los bronquiolos y los alveolos pueden ser constreñidos por la contracción del músculo liso u obstruidos por inflamación, reduciendo de este modo el acceso del gas terapéutico a la ubicación o ubicaciones deseadas.

In vivo, el NO presenta múltiples efectos en diversos tejidos, incluyendo su rango de funciones biológicas la relajación del músculo liso, la neurotransmisión, la regulación negativa de la producción de NFκB para regular la respuesta inmunitaria y para inhibir la adhesión leucocitaria, la regulación del consumo de oxígeno celular a través de los efectos en la respiración mitocondrial, inhibición de la agregación plaquetaria, así como para influir en la defensa del hospedador y en la diferenciación celular (véase Lindwall, RBI, "*Respiratory Distress Syndrome: Aspects of Inhaled Nitric Oxide, Surfactant and Nasal CPAP*"; tesis doctoral, (2005; *pub.* Karolinska Inst., Div. Anaesthesia and Intensive Care; Estocolmo, Suecia)).

El NO es sintetizado por isoenzimas tanto constitutivas como inducibles de las óxido nítrico sintasas (NOS), que catabolizan la L-arginina a NO y citrulina. Las NOS constitutivas endoteliales (eNOS), presentes en las paredes de los bronquiolos y las arteriolas pulmonares proporcionan NO a concentraciones nanomolares para la regulación del tono vascular. Las isoenzimas de las NOS inducibles (iNOS) están presentes en muchos tipos de células; después de la activación, producen temporalmente NO a concentraciones micromolares, una actividad que, en condiciones patológicas, se ha asociado con la producción de superóxidos, peroxinitritos, inflamación y daño celular.

El NO endógenamente inducido oxida el átomo de hierro de un resto hemo en la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs) en las células del músculo liso de las vías respiratorias del tracto respiratorio inferior, en las arterias pulmonares y en las membranas de plaquetas circulatorias, activando de este modo la GCs. La GCs activada forma el segundo mensajero GMPc, que en las células del músculo liso promueve la relajación dependiente del calcio, lo que ocasiona la vasodilatación de los vasos sanguíneos en el tracto respiratorio inferior, aumentando por lo tanto el flujo sanguíneo a través de los capilares y arterias pulmonares, así como la dilatación de las vías respiratorias en el tracto respiratorio inferior, mejorando de este modo el transporte de gas global hacia los alveolos y el intercambio de O₂ y CO₂. Otro resultado es la reducción de la agregación plaquetaria sobre superficies irregulares (tal como un vaso sanguíneo constreñido), reduciendo de este modo la probabilidad de trombosis (ver WO 95 / 10315 A1).

Otras funciones del NO son las de neurotransmisor en el cerebro, donde media en las acciones del neurotransmisor de excitación glutamato en la estimulación de las concentraciones de GMPc y en el intestino, donde promueve la relajación neuronal. El NO también forma derivados de nitrosilo de residuos de tirosina en determinadas proteínas funcionales. Sin embargo, la nitración de tirosina, que se debe a la reacción de residuos de proteína tirosina con NO₂ o con el anión peroxinitrito, se usa como indicador de daño celular, inflamación y producción de NO. En muchos estados de enfermedad, el estrés oxidativo aumenta la producción de superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$).

La toxicidad de la IgNO está asociada con diversas propiedades.

(a) En primer lugar, el NO es absorbido rápidamente por el tejido pulmonar y entra en la corriente sanguínea, donde reacciona con mucha rapidez con las hemoglobina, oxidando el átomo de hierro de uno de los cuatro restos hemo a la forma férrica, creando de este modo metahemoglobina estable (+ iones nitrito y nitrato). Los tres grupos hemo ferrosos de la metahemoglobina tienen una mayor afinidad por el oxígeno que los restos hemo de la hemoglobina, por lo que la sangre en la que la proporción de metahemoglobina es elevada no libera suficiente oxígeno hacia los tejidos.

(b) En segundo lugar, en presencia de oxígeno, el NO reacciona rápidamente formando óxido nítrico (NO_2), que es una molécula tóxica. El NO_2 gaseoso a 5 ppm se considera como una concentración tóxica peligrosa, en comparación con las administraciones estándar de IgNO a un nivel de 10 a 120 ppm. Dado que la enfermedad pulmonar causa, frecuentemente, una función respiratoria reducida, a los pacientes se les administra a menudo una fuente de aire enriquecida con O_2 . En presencia de dicha concentración aumentada de O_2 , la probabilidad de que el NO se oxide a NO_2 tóxico es por lo tanto mayor.

(c) En tercer lugar, el NO reacciona con superóxidos para formar peroxinitritos tóxicos, oxidantes poderosos capaces de oxidar lipoproteínas y responsables, como lo son tanto el NO como el NO_2 , de la nitración de residuos de tirosina. El peroxinitrito reacciona nucleofilamente con el dióxido de carbono, que está presente a concentraciones de aproximadamente 1 mM en los tejidos fisiológicos, formando el radical nitrosoperoxicarbonato. Este, a su vez, se degrada formando el radical carbonato y el NO_2 , los cuales se cree son responsables de provocar daño celular relacionado con el peroxinitrito. La nitrotirosina se usa como un indicador de estrés nitrativo dependiente de NO inducido en muchos estados de enfermedad, estando generalmente ausentes o siendo indetectable en individuos sanos.

Puesto que, en presencia de oxígeno, la concentración NO determina la velocidad de producción de NO_2 , un exceso de liberación de NO generará cantidades excesivas de NO_2 tóxico. Incluso si se inhala solamente durante un corto período, el NO en exceso puede formar suficiente metahemoglobina para reducir el suministro de oxígeno a los tejidos a niveles bajos peligrosos, especialmente en pacientes que padecen enfermedad pulmonar. El exceso de gas portador inerte que acompaña la administración de IgNO puede agotar el contenido de oxígeno del suministro de gas respiratorio. Por otro lado, una administración insuficiente de IgNO a pacientes que requieren relajación de los músculos lisos en las arterias pulmonares puede traducirse en presiones arteriales excesivamente altas que causan una presión parcial baja de O_2 en la sangre alveolar (baja PAO_2). Por consiguiente, se requiere un control preciso de la dosificación de NO en todo momento durante la administración de IgNO, pese a patrones de respiración irregular del paciente, fluctuaciones en la temperatura y presión ambientales, y el agotamiento del depósito de gas.

La IgNO se puede utilizar para relajar el control del músculo liso del diámetro de las arteriolas pulmonares, para tratar la hipertensión pulmonar en enfermedades tales como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), en el que un intercambio de gas y una liberación sistémica alterados de los mediadores inflamatorios ("proteínas de fase aguda" y citoquinas, especialmente interleucinas) causan fiebre y aumentos localizados o sistémicos de la presión arterial. La IgNO también relajará el control del músculo liso del diámetro de los bronquiolos, para el tratamiento de enfisema en casos de SDRA y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en la que se inflama el tracto respiratorio inferior (especialmente la parénquima pulmonar: alvéolos y bronquiolos). En la EPOC, las vías respiratorias en el tracto respiratorio inferior se estrechan y el tejido pulmonar se deteriora, con la pérdida asociada de flujo de aire que no responde a la medicación broncodilatadora estándar. Por lo tanto, la administración de IgNO puede ayudar a contrarrestar el "shunt pulmonar", en el que la enfermedad respiratoria ocasiona una alteración del ajuste del flujo de aire a los alveolos con el flujo sanguíneo hacia los capilares, lo que en condiciones normales permite que el oxígeno y el dióxido de carbono se difundan de manera uniforme entre la sangre y el aire (ver WO 95 / 10315 A1).

La IgNO es una molécula microbicida eficaz y proporciona, para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, la ventaja de que actúa directamente *in situ*, mientras que la administración parenteral de fármacos requiere una dosificación alta para tratar la dilución sistémica y el catabolismo hepático. Por lo tanto, se ha demostrado que el NO es un agente eficaz para destruir *Mycobacterium tuberculosis* dentro de quistes o tubérculos en los pulmones de un paciente (véase WO 00 / 30659 A1). La IgNO también pueden ser administrada para tratar la neumonía: la infección y la inflamación pulmonar (ver WO 00 / 30659 A1). La neumonía, que puede acompañar otras enfermedades respiratorias o no respiratorias, es una afección inflamatoria del pulmón que afecta principalmente a los alveolos a raíz de una infección debida a bacterias y/o virus, menos comúnmente a otros organismos tales como hongos o parásitos. Por lo general, las bacterias entran en el tracto respiratorio superior a través de la aspiración de pequeñas cantidades de células microbianas presentes en la nariz o garganta (particularmente durante el sueño) o a través de gotículas transportadas por el aire. La sepsis sistémica o septicemia también puede dar lugar a una invasión bacteriana de los pulmones. La infección vírica se puede producir por inhalación o distribución desde la sangre; en las células pulmonares que recubren las vías respiratorias, los alvéolos y la parénquima están dañados, y puede hacer que el paciente sea más susceptible a una infección bacteriana del tracto respiratorio. La respuesta del sistema inmunológico a una infección del tracto respiratorio puede provocar un daño adicional debido a inflamación, especialmente si la infección y la inflamación correspondiente afectan al tracto respiratorio inferior. Los macrófagos y los neutrófilos localizados entre las células pulmonares se movilizan para atrapar e inactivar bacterias invasoras. Los neutrófilos también liberan citocinas, estimulando de forma adicional la respuesta inmunitaria. Se produce el flujo de fluido procedente de vasos sanguíneos circundantes y de células dañadas, y que contiene monocitos de defensa y bacterias invasivas, hacia los alveolos en partes afectadas del pulmón, limitando por lo tanto el flujo de entrada de gas respiratorio a los alvéolos afectados y reduciendo la eficacia del intercambio de gas, pudiendo ocasionar un "shunt pulmonar".

La fibrosis quística o mucoviscidosis, ('FQ') es un trastorno recesivo autosómico que afecta de forma crítica a los pulmones, pero también al páncreas, al hígado y al intestino. La FQ se debe generalmente a una mutación de marco de lectura en el gen que codifica el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en células epiteliales ciliadas. La proteína CFTR se inactiva, causando el transporte anormal de los iones de sodio y cloruro a través de los epitelios afectados, de modo que las secreciones a través del tracto respiratorio,

alimentario y urogenital se vuelven anormalmente viscosas. La inflamación, formación de cicatrices y de quistes se producen en el páncreas debido a la reducida capacidad para movilizar las secreciones pancreáticas que tienen una mayor viscosidad. La incapacidad de los cilios epiteliales para mover las secreciones anormalmente viscosas hacia fuera para la expulsión desde el cuerpo ocasiona infecciones pulmonares repetidas y persistentes asociadas con inflamación crónica, neumonía y daño a los pulmones; también se pueden producir infecciones de los senos e infertilidad. Los cambios estructurales de los pulmones y las vías respiratorias principales se deben en última instancia a las infecciones repetidas, acompañadas de hipoxia, hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca. Las tres infecciones de pulmón bacterianas más comunes en pacientes con FQ son *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Frecuentemente, las dificultades para respirar se agravan a causa de la aspergilosis broncopulmonar alérgica ('ABPA') que se produce a partir de la infección con *Aspergillus fumigatus*, u otros hongos filamentosos. Las infecciones micobacterianas de los pulmones también se asocian frecuentemente con FQ. La administración crónica de antibióticos y terapias con corticosteroides proporciona condiciones de selección para el crecimiento bacteriano y fúngico resistentes, mientras que el aclaramiento mucociliar defectuosa puede servir para proteger a la infección bacteriana y fúngica tanto de los mecanismos de defensa endógenos como de las terapias exógenas.

El daño al páncreas producido a causa de la FQ puede dar lugar a una reducción de la capacidad de síntesis de insulina debida a la pérdida de islotes pancreáticos y al desarrollo de diabetes relacionada con la FQ ('CFRD'). La enfermedad del hígado resultante de una mayor viscosidad de la bilis es una complicación adicional, lo que puede dar lugar a cirrosis y pérdida de funciones tales como el catabolismo de toxinas y la síntesis de proteínas de coagulación sanguínea. Los niños que sufren de FQ tienen un crecimiento deficiente debido a la absorción reducida de nutrientes a través del moco viscoso del tracto alimentario y de los efectos de la infección crónica. En la FQ, el aparato digestivo es particularmente deficiente en cuanto a la absorción de vitamina K, provocando una posible reducción de la velocidad de coagulación sanguínea en los pacientes que padecen FQ hasta niveles peligrosos.

La enfermedad respiratoria lleva asociada comúnmente diversas complicaciones, si bien tienen el potencial de ser mejoradas mediante la administración de IgNO. En la enfermedad respiratoria los bronquiolos y los alveolos pueden obstruirse o estrecharse debido a la contracción o inflamación del músculo liso. El acceso reducido del gas respirado a los bronquiolos y alveolos estrechados disminuye el intercambio de oxígeno y CO₂ entre el gas respiratorio y el suministro de sangre pulmonar. En las enfermedades pulmonares, tales como el asma, la neumonía, la bronquitis y el enfisema, las arterias periféricas pequeñas del intestino (las arterias pulmonares) son constreñidas en condiciones en las que desciende la presión del oxígeno, ocasionando hipertensión pulmonar. En la hipertensión pulmonar primaria, el aumento de resistencia al flujo sanguíneo a través de las arterias pulmonares y capilares puede ser suficiente para ocasionar un fallo del ventrículo derecho del corazón. Otra posible complicación es la desregulación del flujo de aire hacia los alveolos, que normalmente se ajusta al flujo sanguíneo dirigido hacia los capilares, permitiendo que el oxígeno y el dióxido de carbono se difundan uniformemente entre la sangre y el aire (véase WO 95/ 10315 A1). Este desacoplamiento de la regulación del músculo liso de los respectivos diámetros de las vías respiratorias en los pulmones y de los capilares pulmonares da lugar a un "shunt pulmonar": el suministro de gas respiratorio deja de estar controlado en proporción al flujo sanguíneo a través de los capilares en la parte afectada de los pulmones. El resultado es una perfusión normal con sangre mientras se restringe el suministro de aire. Concentraciones menores de O₂ en la sangre y en los tejidos y, especialmente, concentraciones mayores de CO₂, aumentan el pulso, ejerciendo un mayor estrés en el corazón, que puede estar ya compensando la hipertensión pulmonar. La aplicación de un aumento en la presión del gas respiratorio suministrado, como en la CPAP, puede ayudar a reducir el flujo de fluido que entra en los alveolos en casos de inflamación pulmonar, puede ayudar a transferir oxígeno del gas respiratorio a la corriente sanguínea. Sin embargo, cuando la presión incrementada del suministro de gas respiratorio es inadecuada para mejorar el intercambio de oxígeno, ya sea en general o en regiones específicas de un pulmón afectado, un aumento "compensatorio" de la hipertensión pulmonar puede empeorar el pronóstico.

Las barreras de superficie de la nariz, la boca y la mucosa secretadas en el tracto respiratorio facilitan la protección del tracto contra la infección. Sin embargo, la inhibición de la expulsión de mucosa a causa de un movimiento reducido de los cilios de las células epiteliales en la superficie del tracto respiratorio o a causa del espesamiento de la mucosidad, como en la fibrosis quística, puede generar una infección dentro de la propia mucosa. La respuesta inmune innata a la infección incluye inflamación, proporcionándose una protección a largo plazo contra la infección repetida por parte de los componentes de mediación celular y humorales del sistema inmunológico adaptativo. Aunque los macrófagos proporcionan la defensa celular primaria contra la infección, los propios macrófagos pueden experimentar infección parasítica mediante infecciones fúngicas, bacterianas y víricas, que pueden dar lugar a continuación a la interrupción de la respuesta inmunitaria a agentes infecciosos (p. ej., debido al deterioro de la presentación de antígenos) y la posterior distribución de la infección.

El NO producido de forma endógena es parcialmente responsable de las acciones citotóxicas de los macrófagos. Los mecanismos descritos anteriormente relacionados con posibles actividades que causan daño celular de NO suministrado de forma endógena o exógena, tal como la producción de superóxido, la nitración de residuos de tirosina en proteínas críticas, y la unión estable a los grupos hemo mediante NO para inhibir las rutas de transporte de electrones y el metabolismo energético, son todos ellos mecanismos que también se aplicarán a la actividad de NO para luchar contra la infección. Al ser el NO una molécula microbicida eficaz, la IgNO para tratar infecciones del

tracto respiratorio ofrece la ventaja de que actúa directamente *in situ*, mientras que la administración parenteral de fármacos requiere una dosificación alta para tratar la dilución sistémica y el catabolismo hepático.

5 Además, el NO reduce la viscosidad anormalmente alta del moco que tiene lugar en el tracto respiratorio inferior de los pacientes con FQ, permitiendo la restauración de la actividad ciliar y la eliminación del exceso de moco del tracto respiratorio (véase US 8.518.457 B2). Por lo tanto, una combinación de administración de IgNO con CPAP proporciona una oportunidad para que la presión aumentada del gas respiratorio contrarreste la eficacia reducida del intercambio de gas en condiciones de inflamación pulmonar, donde la IgNO contrarresta el shunt pulmonar al relajar el control del músculo liso de los bronquiolos y arteriolas para ocasionar la dilatación de estas vías respiratorias y vasos sanguíneos. Por lo tanto, cada uno de los dos aspectos de este tratamiento en el que se emplea IgNO + CPAP mejora el efecto terapéutico del otro, lo que resulta en un tratamiento inesperadamente eficaz. Además, la IgNO proporciona la actividad microbicida de NO para tratar infecciones localizadas en el tracto respiratorio inferior, que puede ser una causa de o acompañar a la enfermedad respiratoria que requiere tratamiento.

15 Miller y col., en "Gaseous nitric oxide bacterial activity retained during intermittent high-dose short duration exposure", Nitric Oxide 20 (2009) 16-23, describen el uso de óxido nítrico como agente antiinfeccioso para heridas que no se curan debido a sus propiedades antimicrobianas no específicas.

20 Se conoce el uso de óxido nítrico gaseoso como medicamento inhalable para el tratamiento de la vasoconstricción pulmonar reversible o constricción de los bronquios. El óxido nítrico se administra usualmente a mamíferos que se sospecha tienen vasoconstricción pulmonar aguda a una concentración de 1 ppm a 40 ppm en aire, oxígeno puro u otro gas o mezcla de gases adecuados durante el tiempo necesario. Esto se describe, por ejemplo, en EP-0 560 928 B1.

25 El óxido nítrico se conoce también como agente mucolítico en donde el óxido nítrico se proporciona en concentraciones de aproximadamente 160 ppm a aproximadamente 220 ppm al gas respiratorio, por ejemplo, aire. Esto se describe, por ejemplo, en US-8.518.457 B2.

30 En EP-0 973 443 B1 se conoce un sistema de suministro de gas controlado para suministrar óxido nítrico al aire respiratorio que se suministra a un paciente.

Además, para reclutar unidades pulmonares adicionales para el intercambio de gases, se conoce el uso de un dispositivo de presión positiva de aire (CPAP), principalmente para tratar la apnea obstructiva del sueño.

35 *Christian Putensen et al.* "Positive airway pressure modulates effect of a nitric oxide on the ventilation perfusion distributions in canine lung injury", en Chest, vol. 106, 5 de noviembre de 1994, página 1563 a 1569, sugieren el uso de una combinación de la aplicación de presión respiratoria positiva y la inhalación de óxido nítrico en concentraciones que varían de 5 a 80 ppm para ocasionar la vasodilatación pulmonar selectiva y mejorar el intercambio de gas pulmonar en pacientes con lesión pulmonar aguda.

40 Del documento WO 2006/110923 A2 se conoce un método y un dispositivo para la descontaminación del tracto respiratorio superior basado en un baño nasal usando óxido nítrico.

Resumen de la invención

45 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un medicamento y un dispositivo para el tratamiento de, tratamiento de complicaciones que surgen a causa de, y/o la prevención de trastornos respiratorios ocasionados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas, preferiblemente para el tratamiento de complicaciones originadas por fibrosis quística.

50 En un primer aspecto, se sugiere el uso de óxido nítrico gaseoso para la producción de un medicamento inhalable para el tratamiento de, tratamiento de complicaciones que surgen a causa de, y/o la prevención de trastornos respiratorios ocasionados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas en un mamífero bajo presión respiratoria positiva.

55 Se ha descubierto que el efecto sobre las bacterias, virus, protozoos, hongos y/o microbios en infecciones de los pulmones o de las vías respiratorias superiores se ve aumentado por la aplicación de presión respiratoria positiva.

60 También se ha descubierto que el uso de óxido nítrico gaseoso para la producción de un medicamento inhalable para el tratamiento de complicaciones originadas por fibrosis quística en un mamífero bajo presión respiratoria positiva se debe a las propiedades mucolíticas del óxido nítrico en particular puesto que el óxido nítrico puede alcanzar regiones de los pulmones que no se alcanzarían utilizando un régimen de presión diferente.

65 La presión respiratoria positiva se consigue preferiblemente mediante métodos y dispositivos de non invasive ventilation (ventilación no invasiva - NIV), tales como continuous positive airway pressure (presión respiratoria positiva continua - CPAP) o bilevel positive airway pressure (presión respiratoria positiva binivelada - BIPAP).

La continuous positive airway pressure (presión respiratoria positiva continua -CPAP) es el uso de presión respiratoria positiva para mantener un nivel continuo de presión respiratoria positiva en un paciente con respiración espontánea. El ventilador no gira durante la CPAP, no se proporciona presión adicional por encima del nivel, y los pacientes deben iniciar todas sus respiraciones.

La bilevel positive airway pressure (presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias - BiPAP) es un modo continuo de continuous positive airway pressure (presión respiratoria positiva continua - CPAP) usado durante la noninvasive positive pressure ventilation (ventilación con presión positiva no invasiva - NIV). Suministra una presión respiratoria positiva durante la inhalación y una presión respiratoria positiva durante la exhalación que están preestablecidas. El BiPAP se puede describir como un sistema de presión de las vías respiratorias positivo continuo con un cambio cíclico en el tiempo o cíclico en el flujo del nivel de CPAP aplicado.

Preferiblemente, el óxido nítrico está presente en el medicamento inhalable con una concentración de entre 40 ppm y 1000 ppm, preferiblemente entre 80 ppm y 220 ppm o entre 140 ppm y 220 ppm para lograr el mayor impacto posible.

También se ha descubierto que, preferiblemente, dicho trastorno a tratar podría seleccionarse del grupo que consiste en: una ventilator associated pneumonia (neumonía asociada a ventilación mecánica - VAP), una toxoplasmosis, una reacción heparina-protamina, una lesión traumática, una lesión traumática al tracto respiratorio, acidosis o sepsis, mal agudo de montaña, edema pulmonar agudo, hipertensión pulmonar aguda, tromboembolismo pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, una vasoconstricción pulmonar aguda, lesión o envenenamiento por aspiración o inhalación, asma o estado asmático (ataque de asma), displasia broncopulmonar, hipoxia o hipoxia crónica, hipertensión pulmonar crónica, tromboembolismo pulmonar crónico, fibrosis quística (FQ), embolia grasa pulmonar, enfermedad de la membrana hialina, hipertensión idiopática o hipertensión pulmonar primaria, inflamación del pulmón, síndrome de aspiración perinatal, hipertensión pulmonar persistente de un neonato, después de la cirugía cardíaca, una bronquiolitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una faringitis y/o laringotraqueítis bacteriana, vírica y/o fúngica, una neumonía bacteriana, vírica y/o fúngica, una sinusitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una infección del tracto respiratorio superior y/o inferior bacteriana, vírica y/o fúngica, un asma exacerbado por bacterias, virus y/u hongos, una infección vírica sincitial respiratoria, bronquiectasia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), enfisema, otitis, otitis media, discinesia ciliar primaria (DCP), y aspergilosis pulmonar (ABPA) y criptococosis.

En otro aspecto, se sugiere un método para proporcionar un medicamento inhalable mediante la inyección de óxido nítrico en una concentración de entre 40 ppm y 1000 ppm, preferiblemente entre 80 ppm y 220 ppm o entre 140 ppm y 220 ppm, al gas respiratorio de un dispositivo de presión respiratoria positiva.

Para proporcionar al paciente una concentración adecuada de óxido nítrico que se puede administrar a áreas específicas del pulmón, el óxido nítrico se inyecta preferiblemente en un único impulso, en múltiples impulsos posteriores de igual o diferente anchura, o como un flujo constante con un caudal variable o fijo.

Preferiblemente, el óxido nítrico se inyecta en un flujo de gas respiratorio que se proporciona bajo presión respiratoria positiva y el óxido nítrico se inyecta junto con un gas portador de manera que el gas inyectado ya está en la concentración correcta.

Para garantizar que el óxido nítrico se inyecta en el gas respiratorio del dispositivo de presión respiratoria positiva solamente cuando el paciente está inhalando, preferiblemente se inyecta solamente cuando se supera una velocidad predeterminada de flujo de gas respiratorio o si la presión en una interfaz de paciente cae por debajo de una presión predeterminada.

Si la concentración del gas portador es alta, podría ser necesario inyectar oxígeno adicional al flujo de gas respiratorio para suministrar al paciente un gas respirable con una concentración adecuada de oxígeno.

Para encontrar un equilibrio entre las características positivas y negativas del óxido nítrico, el óxido nítrico se inyecta, preferiblemente, en el gas respiratorio del dispositivo de presión respiratoria positiva durante un intervalo de entre 1 minuto y 60 minutos, preferiblemente entre 15 minutos y 30 minutos, con un intervalo cada dos días hasta 5 intervalos al día.

En otro aspecto, se sugiere una mezcla gaseosa que consiste en gas respiratorio y óxido nítrico en una concentración de entre 40 ppm y 1000 ppm, preferiblemente entre 80 ppm y 220 ppm o entre 140 ppm y 220 ppm para usar en un método de tratamiento de trastornos respiratorios ocasionados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas en un mamífero bajo presión respiratoria positiva.

En otro aspecto, se sugiere una mezcla gaseosa que consiste en gas respiratorio y óxido nítrico en una concentración de entre 40 ppm y 1000 ppm, preferiblemente entre 80 ppm y 220 ppm o entre 140 ppm y 220 ppm para usar en un método de tratamiento de complicaciones que se originan a causa de fibrosis quística en un mamífero bajo presión respiratoria positiva.

Otra sugerencia es proporcionar una mezcla gaseosa que consiste en gas respiratorio y óxido nítrico en una concentración de entre 40 ppm y 1000 ppm, preferiblemente entre 80 ppm y 220 ppm o entre 140 ppm y 220 ppm para usar en un método de tratamiento, tratamiento de complicaciones que se producen a causa de, y/o prevención de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en: una (neumonía asociada a la ventilación mecánica - VAP), una toxoplasmosis, una reacción heparina-protamina, una lesión traumática, una lesión traumática al tracto respiratorio, acidosis o sepsis, mal agudo de montaña, edema pulmonar agudo, hipertensión pulmonar aguda, tromboembolismo pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, una vasoconstricción pulmonar aguda, lesión o envenenamiento por aspiración o inhalación, asma o estado asmático (ataque de asma), displasia broncopulmonar, hipoxia o hipoxia crónica, hipertensión pulmonar crónica, tromboembolismo pulmonar crónico, fibrosis quística (FQ), embolia grasa pulmonar, enfermedad de la membrana hialina, hipertensión idiopática o hipertensión pulmonar primaria, inflamación del pulmón, síndrome de aspiración perinatal, hipertensión pulmonar persistente de un neonato, después de la cirugía cardíaca, una bronquiolitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una faringitis y/o laringotraqueítis bacteriana, vírica y/o fúngica, una neumonía bacteriana, vírica y/o fúngica, una sinusitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una infección del tracto respiratorio superior y/o inferior bacteriana, vírica y/o fúngica, un asma exacerbado por bacterias, virus y/u hongos, una infección vírica sincitial respiratoria, bronquiectasia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), enfisema, otitis, otitis media, discinesia ciliar primaria (DCP), y aspergilosis pulmonar (ABPA) y criptococosis.

Para estar en una posición para aplicar óxido nítrico bajo presión respiratoria positiva a un paciente, el siguiente dispositivo para el tratamiento de, tratamiento de complicaciones resultantes de, y/o prevención de trastornos respiratorios ocasionados por infecciones víricas, bacterianas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas se sugiere, preferiblemente para el tratamiento de complicaciones que se producen debido a fibrosis quística, incluido un dispositivo de presión respiratoria positiva para proporcionar un gas respiratorio bajo presión respiratoria positiva a una interfaz de paciente, una fuente de óxido nítrico para proporcionar óxido nítrico gaseoso, un inyector de gas para inyectar óxido nítrico proporcionado por la fuente de óxido nítrico en el gas respiratorio proporcionada por el dispositivo de presión respiratoria positiva bajo presión positiva, un sensor de caudal para detectar el caudal del gas de respiración proporcionado a la interfaz del paciente bajo presión respiratoria positiva, y un controlador programado para controlar el inyector de gas para inyectar el óxido nítrico al gas de respiración proporcionado por el dispositivo de presión respiratoria positiva cuando un caudal detectado por el sensor de caudal supera un caudal umbral predeterminado.

La combinación del inyector de óxido nítrico, el sensor de caudal y el dispositivo de presión respiratoria positiva hace posible el tratamiento de un paciente bajo presión respiratoria positiva con óxido nítrico.

La interfaz de paciente puede tener cualquier forma que sea adecuada para suministrar a un paciente una presión respiratoria positiva. En consecuencia, la interfaz de paciente puede ser una mascarilla nasal, una mascarilla facial, una mascarilla facial completa, una cánula nasal, una cánula o cualquier otra mascarilla o dispositivo conocido para suministrar una presión respiratoria positiva a un paciente.

El sensor de caudal puede estar situado en cualquier posición que permita que el sensor de caudal mida el flujo de gas hacia el paciente de forma fiable. En particular, el sensor de caudal puede estar ubicado en la interfaz de paciente, especialmente una mascarilla, en el tubo o en el dispositivo de presión respiratoria positiva.

Preferiblemente, el controlador está programado para controlar el inyector de gas para inyectar el óxido nítrico en un solo impulso, en dos impulsos o en múltiples impulsos posteriores de igual o diferente anchura, o como un flujo constante con un caudal variable o fijo.

También se prefiere que el controlador esté programado para controlar el inyector de gas para inyectar el óxido nítrico, de modo que se consiga una concentración de óxido nítrico en el gas respiratorio de entre 40 ppm y 1000 ppm, preferiblemente entre 80 ppm y 220 ppm o entre 140 ppm y 220 ppm.

Preferiblemente, el controlador está programado para determinar el inicio de la inspiración de un paciente y para controlar la inyección del óxido nítrico en el gas respiratorio en función de ello o tras un período de retardo predeterminado.

Para satisfacer las prescripciones, el controlador está programado preferiblemente para controlar la inyección del óxido nítrico en el gas de respiración del dispositivo de presión respiratoria positiva durante un intervalo de entre 1 minuto y 60 minutos, preferiblemente entre 15 minutos y 30 minutos, con un intervalo cada dos días hasta 5 intervalos al día.

Por el mismo criterio, se prefiere que el controlador esté programado para controlar el dispositivo de presión respiratoria positiva y el inyector de gas para proporcionar el gas respiratorio bajo presión respiratoria positiva sin el óxido nítrico entre los intervalos.

Para poder analizar el gas en la interfase de un paciente, preferiblemente hay presente un sensor de gas para determinar la concentración de óxido nítrico, oxígeno y/o dióxido de nitrógeno en la interfaz del paciente y el sensor de gas está conectado al controlador para ajustar la concentración de óxido nítrico inyectado.

En una realización preferida, la interfaz del paciente comprende un medio de purga para purgar la interfaz del paciente con un gas de purga para eliminar residuos de óxido nítrico y/o dióxido de nitrógeno de la máscara del paciente.

La combinación de óxido nítrico gaseoso y el suministro de presión respiratoria positiva aumenta el efecto sobre bacterias, virus, protozoos, hongos y/o microbios en infecciones de los pulmones o de las vías respiratorias superiores.

5 En particular, se ha descubierto que el uso de óxido nítrico gaseoso para la producción de un medicamento inhalable para el tratamiento de fibrosis quísticas en un mamífero bajo presión respiratoria positiva proporciona resultados superiores del tratamiento y de las propiedades mucolíticas del óxido nítrico en particular, puesto que el óxido nítrico puede alcanzar regiones de los pulmones que no se alcanzarían utilizando un régimen de presión diferente.

10 Dependiendo de la distribución deseada del óxido nítrico en el pulmón, el óxido nítrico podría inyectarse en un único impulso o en múltiples impulsos posteriores de manera que el óxido nítrico pueda alcanzar diferentes áreas del pulmón.

15 Para garantizar que el óxido nítrico no permanezca, por ejemplo, en la boca del paciente, el óxido nítrico se inyecta preferiblemente en el gas respiratorio del dispositivo de presión de aire positivo solamente cuando se supera un flujo de gas respiratorio predeterminado. En otras palabras, solo si el paciente inhala, se proporciona el medicamento inhalable inyectando el óxido nítrico en el gas respiratorio del dispositivo de presión respiratoria positiva.

20 Cuando se expone al oxígeno, el óxido nítrico es inestable y experimenta una oxidación continua a dióxido de nitrógeno y óxidos de nitrógeno superiores. Estos óxidos de nitrógeno superior son tóxicos para el pulmón. Además, el óxido nítrico reacciona con agua oxígeno formando dióxido de nitrógeno o ácido nitroso. En consecuencia, no se desea suministrar óxido nitroso en grandes concentraciones al entorno acuoso de la boca de un paciente, durante un tiempo demasiado prolongado debido a que en consecuencia se formaría ácido nitroso.

25 Proporcionando este dispositivo se puede lograr una administración fiable y segura de óxido nítrico a un paciente, que evita la permanencia del óxido nítrico en el ambiente acuoso en la boca del paciente y proporcionando, al mismo tiempo, una presión respiratoria positiva que utiliza unidades pulmonares adicionales para el intercambio de gas y, por lo tanto, mejora la calidad de la terapia frente a la administración de óxido nítrico a un paciente a presión ambiental.

30 También se prefiere que el controlador esté programado para controlar el dispositivo de presión respiratoria positiva y el inyector de gas para proporcionar el gas respiratorio bajo presión respiratoria positiva sin proporcionar el óxido nítrico entre los intervalos.

Breve descripción de las figuras

35 La presente descripción se apreciará más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada cuando se considere en relación con las figuras adjuntas, en las que:

La Figura 1 es una vista esquemática de un dispositivo para el tratamiento de trastornos respiratorios.

40 La Figura 2 es una vista esquemática de otro dispositivo para el tratamiento de trastornos respiratorios.

La Figura 3 es un diagrama esquemático que muestra el ciclo respiratorio en un dispositivo.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

45 A continuación, la invención se explicará con más detalle con referencia a las figuras adjuntas. En las figuras, los elementos similares se denotan mediante números de referencia idénticos y la descripción repetida de los mismos puede omitirse para evitar redundancias.

50 En la Figura 1, se muestra esquemáticamente un dispositivo 1 para el tratamiento de, tratamiento de complicaciones originadas por, y/o prevención de trastornos respiratorios ocasionados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas, preferiblemente para el tratamiento de complicaciones debidas a fibrosis quística.

55 Los trastornos a tratar mediante el dispositivo 1 se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en: una ventilator associated pneumonia (neumonía asociada a ventilación mecánica - VAP), una toxoplasmosis, una reacción heparina-protamina, una lesión traumática, una lesión traumática al tracto respiratorio, acidosis o sepsis, mal agudo de montaña, edema pulmonar agudo, hipertensión pulmonar aguda, tromboembolismo pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, una vasoconstricción pulmonar aguda, lesión o envenenamiento por aspiración o inhalación, asma o estado asmático (ataque de asma), displasia broncopulmonar, hipoxia o hipoxia crónica, hipertensión pulmonar crónica, tromboembolismo pulmonar crónico, fibrosis quística (FQ), embolia grasa pulmonar, enfermedad de la membrana hialina, hipertensión idiopática o hipertensión pulmonar primaria, inflamación del pulmón, síndrome de aspiración perinatal, hipertensión pulmonar persistente de un neonato, después de la cirugía cardíaca, una bronquiolitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una faringitis y/o laringotraqueítis bacteriana, vírica y/o fúngica, una neumonía bacteriana, vírica y/o fúngica, una sinusitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una infección del tracto respiratorio superior y/o inferior bacteriana, vírica y/o fúngica, un asma exacerbado por bacterias, virus y/u hongos, una infección vírica sincitial respiratoria,

bronquiectasia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), enfisema, otitis, otitis media, discinesia ciliar primaria (DCP), y aspergilosis pulmonar (ABPA) y criptococosis.

5 El dispositivo 1 incluye un dispositivo 2 de presión respiratoria positiva para proporcionar un gas respiratorio bajo presión respiratoria positiva a un paciente. En el presente ejemplo, el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva se proporciona como un dispositivo CPAP. El gas respiratorio se suministra a través de un tubo 26 a una interfaz 20 del paciente que se muestra de forma ilustrativa como una mascarilla de CPAP. De forma típica, se utiliza una mascarilla facial completa del paciente que encaja sobre la nariz y la boca del paciente que se va a tratar como la interfaz 20 del paciente.

10 Sin embargo, el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva podría proporcionarse en una configuración diferente, tal como un BiPAP o cualquier otro dispositivo que proporcione una presión respiratoria positiva a un paciente en una configuración de ventilación no invasiva permitiendo al paciente respirar espontáneamente.

15 La interfaz 20 del paciente puede tener cualquier forma que sea adecuada para suministrar a un paciente una presión respiratoria positiva. En consecuencia, la interfaz 20 del paciente puede ser una mascarilla nasal, una mascarilla facial, una mascarilla facial completa, una cánula nasal, una cánula o cualquier otra mascarilla o dispositivo conocido para suministrar una presión respiratoria positiva a un paciente.

20 El dispositivo 2 de presión respiratoria positiva proporciona al paciente un gas respiratorio en forma de aire ambiente, aire médico o cualquier otra mezcla de gas respirable proporcionada por una fuente de gas respiratorio 22 bajo presión positiva. El principio de proporcionar un gas respiratorio a un paciente bajo presión respiratoria positiva para conseguir en el paciente una presión respiratoria positiva es generalmente conocido.

25 El dispositivo 2 de presión respiratoria positiva emite gas respiratorio a una presión positiva prescrita a través del tubo 26 hacia la interfaz 20 del paciente. En el trayecto de gas entre el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva y la interfaz 20 del paciente se acumula y se mantiene una presión respiratoria positiva. En los continuous positive airway pressure [dispositivos 2 de (presión respiratoria positiva continua - CPAP)] comunes la presión se mide usualmente en centímetros de agua (cmH₂O). Un aparato de CPAP típica puede suministrar presiones entre 4 y 20 cmH₂O. Las unidades más especializadas pueden suministrar presiones de hasta 25 o 30 cmH₂O.

30 Además, se proporciona una fuente de óxido 3 nítrico gaseoso. La fuente de óxido 3 nítrico gaseoso está conectada a un inyector 4 de gas, que se dispone para inyectar óxido nítrico proporcionado por la fuente de óxido 3 nítrico gaseoso al gas respiratorio presurizado por el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva y conducido a través del tubo 26. El inyector 4 de gas puede estar situado en el tubo 26 cerca del dispositivo 2 de presión respiratoria positiva o cerca de la interfaz 20 del paciente. Se prefiere que el inyector 4 de gas esté situado cerca de la interfaz 20 del paciente o incluso en la interfaz 20 del paciente de modo que esté en una posición para controlar la inyección del óxido nítrico de forma precisa y para evitar tener óxido nítrico residual en el tubo 26 en fases no deseadas del ciclo de respiración.

35 Hay presente un sensor 5 de caudal, que puede estar ubicado en el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva o en cualquier otra posición a lo largo del trayecto de gas respiratorio. El sensor 4 de caudal detecta el caudal del gas de respiración proporcionado por el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva. El sensor 5 de caudal puede determinar el caudal directamente o indirectamente, por ejemplo, midiendo una caída de presión en el tubo 26 y calculando el caudal a partir de esta medición.

40 El sensor 5 de caudal también puede estar ubicado en una posición diferente de la posición mostrada en las Figuras. En particular, el sensor 5 de caudal puede estar ubicado en la interfaz 20 del paciente, especialmente una mascarilla, o en el tubo 26.

45 En consecuencia, el sensor 5 de caudal determina un flujo positivo de gas respiratorio una vez que el paciente inhala. Cuando el paciente exhala, una válvula 24 de alivio de presión o cualquier otra abertura de escape adecuada situada en la interfaz 20 del paciente libera el gas respiratorio exhalado del paciente hacia el exterior. En consecuencia, cuando el paciente exhala, el sensor 5 de caudal no detecta ningún flujo de gas positivo ya que, debido a la presión respiratoria positiva proporcionada por el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva a la interfaz 20 del paciente, no puede producirse un flujo de gas de respiración fresco hacia la interfaz 20 del paciente desde el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva. Debido a la válvula 24 de alivio de presión o a cualquier otra abertura de escape adecuada, el sensor 5 de caudal tampoco medirá un flujo negativo de gas de respiración cuando el paciente esté exhalando.

50 Por consiguiente, como se muestra esquemáticamente en la Figura 3, el sensor 5 de caudal mide un flujo de gas positivo desde el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva hacia la interfaz 20 del paciente cuando el paciente inhala. Esto se muestra esquemáticamente en la fase I de inhalación en la Figura 3.

55 En la fase II de exhalación, el paciente exhala de manera que un flujo de gas de respiración no puede ser detectado por el sensor 5 de caudal. Solamente cuando el paciente inhala de nuevo en la fase III de inhalación, el sensor 5 de caudal detecta un flujo de aire positivo.

60

Se proporciona un controlador 6 que está conectado al sensor 5 de caudal para recibir la señal 5 del sensor 5 de caudal. El controlador 6 está programado para controlar la inyección del óxido nítrico en el gas respiratorio mediante la activación del inyector 4 de gas. Si el caudal \dot{V} detectado por el sensor 5 de caudal supera un umbral predeterminado T, la inyección de óxido nítrico es activada por el controlador 6.

En consecuencia, se inyecta óxido nítrico solamente mediante el inyector 4 de gas en el gas respiratorio proporcionado bajo presión respiratoria positiva si el paciente inhala. De este modo se puede evitar que el óxido nítrico permanezca en un área de la boca o de las vías respiratorias de un paciente durante un tiempo demasiado largo con los posibles efectos negativos asociados.

Para tratar diferentes áreas o regiones dentro del pulmón del paciente, puede inyectarse un solo impulso o un número de impulsos P posteriores de óxido nítrico en el flujo positivo de gas respiratorio detectado por el sensor 5 de caudal. Activando los diferentes picos de la inyección de óxido nítrico, se puede variar la profundidad que el óxido nítrico puede alcanzar dentro de los pulmones. Los distintos impulsos pueden tener diferentes anchuras, dependiendo de la prescripción respectiva.

En una alternativa, el óxido nítrico se inyecta en el gas respiratorio como un flujo constante o un flujo variable de gas.

El controlador 6 está programado y dispuesto para controlar el inyector 4 de gas de modo que la concentración del óxido nítrico en el gas respiratorio puede controlarse, preferiblemente hasta una concentración de entre 40 ppm y 1000 ppm, preferiblemente entre 80 ppm y 220 ppm o entre 140 ppm y 220 ppm.

Preferiblemente, el controlador 6 está programado además para controlar la inyección del óxido nítrico mediante el inyector 4 de gas solo durante un intervalo de entre 1 minuto y 60 minutos, preferiblemente entre 15 minutos y 30 minutos, con un intervalo cada dos días hasta 5 intervalos al día y detiene automáticamente la inyección de óxido nítrico después de cada intervalo. Durante el tiempo restante no se administra óxido nítrico al paciente, sino que se proporciona solamente gas respiratorio bajo presión respiratoria positiva.

La concentración del óxido nítrico, así como la frecuencia y la duración de los intervalos se seleccionan para poder reducir de forma eficaz el nivel de bacterias, virus, protozoos, hongos y/o microbios. Por lo tanto, una alta concentración daría intervalos más cortos, etc.

La fuente de óxido nítrico gaseoso preferiblemente proporciona un gas portador, por ejemplo, N_2 , de modo que el óxido nítrico se proporciona en una concentración de aproximadamente 100 ppm a 10.000 ppm, preferiblemente de 1000 ppm a 10.000 ppm. Cuanto mayor sea la concentración del óxido nítrico en la fuente de óxido nítrico gaseoso, más pequeño puede ser un recipiente de gas para suministrar el óxido nítrico. Esto se prefiere por razones de distribución.

Sin embargo, para asegurar que el paciente inhala la concentración deseada de óxido nítrico en el gas respiratorio ofrecido al paciente, es necesario diluir el gas suministrado por la fuente de óxido nítrico gaseoso. Además, el contenido de N_2 del gas suministrado por la fuente de óxido nítrico gaseoso necesita complementarse con una concentración adecuada de oxígeno para que el paciente no sufra niveles bajos de oxígeno.

Para proporcionar una mezcla adecuada de gas que preferiblemente comprende el contenido de oxígeno del aire ambiente, se proporciona un suministro de oxígeno que permite la adición de oxígeno al gas respiratorio que se ofrece bajo presión respiratoria positiva al paciente.

Sin embargo, cuanto mayor es la concentración de óxido nítrico en la fuente de óxido nítrico gaseoso, menor es la proporción del gas portador, por ejemplo, nitrógeno, de manera que ya no es necesario añadir oxígeno para conseguir un gas respirable. En otras palabras, el portador no desplaza oxígeno en una cantidad tal que se tendría que añadir oxígeno.

En el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva, la curva de respiración del paciente no puede ser conocida previamente porque el paciente respira de forma espontánea. Sin embargo, por medio del sensor 5 de caudal se puede determinar si el paciente realmente inhala o exhala. En consecuencia, el inyector 4 de gas es controlado por el controlador 6 según un esquema predeterminado y preferiblemente inyecta una mezcla de óxido nítrico y el nitrógeno gaseoso portador corriente arriba de un canal 40 de mezclado en el que el gas es conducido de forma turbulenta, por ejemplo para garantizar un mezclado adecuado.

El óxido nítrico se puede inyectar mediante el inyector 4 de gas simplemente en base al flujo de gas inhalado, según lo determinado por el sensor 5 de caudal.

En la Figura 2 se muestra otro dispositivo 1 para el tratamiento de, tratamiento de las complicaciones resultantes de y/o la prevención de trastornos respiratorios que, en principio, tiene la misma configuración que el mostrado en la Figura 1. En ella se muestran características adicionales preferidas del dispositivo 1.

En una realización preferida, en la interfaz 20 del paciente se proporciona un conducto 70 de gas de muestra que permite extraer muestras de aire del gas que se ofrece al paciente bajo presión respiratoria positiva. Las muestras

de ensayo pueden analizarse en un sensor 7 de gas, de modo que se puede determinar la concentración de óxido nítrico inyectado en la corriente de gas ofrecida al paciente bajo presión respiratoria positiva. Las concentraciones determinadas por el sensor 7 de gas pueden suministrarse al controlador 6 para garantizar que el inyector 4 de gas inyecta la cantidad correcta de óxido nítrico, para conseguir la concentración deseada en la interfaz 20 del paciente donde el gas se ofrece al paciente bajo presión respiratoria positiva.

Además, a través del sensor 7 de gas, se puede controlar la presencia de dióxido de nitrógeno en la interfaz 20 del paciente y si la concentración de dióxido de nitrógeno supera un nivel predeterminado, el controlador 6 reduce la concentración de óxido nítrico inyectado en el flujo de gas, detiene la inyección de óxido nítrico durante uno o más ciclos de respiración y/o activa una alarma.

En una realización preferida, el sensor 7 de gas también permite medir el contenido de oxígeno del gas suministrado al paciente bajo presión respiratoria positiva y ajusta en consecuencia la inyección de oxígeno adicional suministrado por un suministro 80 de oxígeno a través de un inyector 8 de oxígeno en el gas respiratorio del paciente. La concentración de oxígeno ofrecida al paciente bajo presión respiratoria positiva preferiblemente se asemeja a la concentración de oxígeno en el aire ambiente, pero puede ser también superior si la prescripción exige un mayor concentración de oxígeno.

La inyección de oxígeno en el flujo de gas respiratorio tiene lugar lo más cerca posible de la interfaz 20 del paciente para reducir el contacto del oxígeno con el óxido nítrico al mínimo grado posible.

En una realización preferida, el óxido nítrico junto con el gas portador (por ejemplo, N₂) se mezcla con oxígeno y/o aire ambiental antes de inyectarlo en el tubo 26 para suministrar el gas a la interfaz 20 del paciente, de manera que el gas inyectado en el tubo 26 ya comprende la concentración deseada de óxido nítrico y también oxígeno. El gas se proporciona en un volumen que desplaza el gas contenido en el tubo 26. En otras palabras, se proporciona un "paquete" de gas al tubo 26 que es inhalado por el paciente en su conjunto, sin ningún mezclado adicional con el aire proporcionado por el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva.

El paquete de gas puede inyectarse como un pico en el flujo de gas inhalado por el paciente y se proporciona al tubo 26 bajo la misma presión o una ligera sobrepresión con respecto a la presión respiratoria positiva proporcionada por el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva. El envase de gas se desplaza a lo largo del tubo 26, hacia la interfaz 20 del paciente y a continuación hacia los pulmones del paciente, de manera que en los pulmones se puede obtener una estratificación de concentración en la que, en determinadas capas, hay presente una concentración alta de óxido nítrico.

El controlador 6 está conectado, preferiblemente, a un módulo 60 de comunicación de datos, así como a un módulo 62 de cumplimiento que permite registrar los datos de tratamiento de tal manera que un doctor o centro de tratamiento de un hospital pueda determinar si el paciente ha cumplido y llevado a cabo el tratamiento de la manera prescrita. El módulo 60 de comunicación de datos puede usar cualquier forma adecuada de comunicación con un doctor o centro de tratamiento, tal como, por ejemplo, comunicación de datos por cable, comunicación de datos inalámbrica o almacenamiento de datos a un portador de datos adecuado. El formato de la comunicación de datos usa, preferiblemente, formatos y protocolos de comunicación estándar tales como el protocolo de internet o cualquier otro estándar de telecomunicaciones que permita la comunicación de datos entre el dispositivo 1 y el doctor o centro de tratamiento.

El módulo 62 de cumplimiento puede registrar la operación del dispositivo 1 durante un determinado período de tiempo, por ejemplo un día, una semana o entre sesiones de seguimiento y puede, al establecer una conexión de datos a través del módulo 60 de comunicación de datos, enviar los datos para su análisis al doctor o al centro de tratamiento. Si el doctor o el centro de tratamiento descubre que la prescripción debe cambiarse o ajustarse, el doctor o el centro de tratamiento puede comunicar los nuevos datos de prescripción al controlador 6 del dispositivo 1 o puede requerir que el paciente pida cita con el doctor o con el centro de tratamiento.

Si el dispositivo 1, el controlador 6 y/o el monitor 60 de cumplimiento descubre una condición de alarma, por ejemplo, si las concentraciones de óxido nítrico o dióxido de nitrógeno en el gas exhalado superan un determinado umbral, se establece una conexión inmediatamente a través del módulo 60 de comunicación de datos y el doctor o el centro de tratamiento es informado por la condición de alarma de manera que pueden adoptar medidas.

En una alternativa, se establece una conexión en línea entre el módulo 60 de comunicación de datos y el doctor o el centro de tratamiento y el módulo 62 de cumplimiento transmite los datos en tiempo real o con un retardo menor. En tal disposición, el doctor o el centro de tratamiento puede monitorizar el tratamiento de tal manera que se puede proporcionar una retroalimentación inmediata del doctor o del centro de tratamiento y/o se puede cambiar o modificar la prescripción en función de los avances conseguidos con el tratamiento. Por consiguiente, es posible que el tratamiento sea ajustado en línea por el doctor o el centro de tratamiento, por ejemplo, ajustando la concentración de óxido nítrico y/u oxígeno suministrado al paciente, la duración de una sola sesión de tratamiento, así como el número de tratamientos al día.

La presencia de dióxido de nitrógeno en la interfaz 20 del paciente no es deseable porque el dióxido de nitrógeno es un gas tóxico. El óxido nítrico, sin embargo, se oxida rápidamente en el aire a dióxido de nitrógeno, de manera que el tratamiento del paciente con óxido nítrico junto con la necesidad de suministrar oxígeno al paciente, ya sea por medio de

aire ambiental con un contenido de oxígeno de aproximadamente 21 % o por medio de una mezcla gaseosa específica, p. ej., del óxido nítrico junto con su gas portador (p. ej., nitrógeno) y oxígeno añadido en una concentración establecida.

5 Para eliminar residuos de óxido nítrico o dióxido de nitrógeno de la interfaz 20 del paciente, se suministra preferiblemente un flujo constante de un gas de purga. El gas de purga se puede proporcionar por medio del tubo 26 y puede consistir por lo tanto en el gas respiratorio que se ofrece a la interfaz 20 del paciente bajo presión respiratoria positiva. En una alternativa, o como complemento, el gas de purga también puede suministrarse a la interfaz 20 del paciente por medio de una línea 90 de entrada de purga aparte que preferiblemente proporciona aire o cualquier otra mezcla de gas respirable a la interfaz 20 del paciente. Para asegurar un flujo constante de gas de purga a través de la interfaz 20 del paciente, el gas de purga es constantemente retirado de la interfaz 20 del paciente por medio de una línea 92 de salida de purga que retira el gas.

15 El gas de purga también puede ser retirado de la interfaz 20 del paciente a través del conducto 70 de gas de muestra de manera que el flujo constante de gas de purga a través de la interfaz 20 del paciente pueda establecerse mediante muestreo del gas que se vaya a analizar en el sensor 7 de gas. Con el fin de proporcionar este flujo constante de gas, podría usarse el conducto 70 de gas de muestra para extraer muestras de gas y se puede extraer un flujo de gas constante de la interfaz 20 del paciente en las posiciones deseadas de la mascarilla.

20 Para proporcionar la presión respiratoria positiva en la interfaz 20 del paciente, el conducto 70 de gas de muestra y/o la línea 92 de salida de purga preferiblemente proporciona una resistencia al flujo o una válvula de alivio de presión que permite mantener la presión respiratoria positiva en la interfaz 20 del paciente al nivel de presión respiratoria positiva deseado.

25 Sin embargo, como las regiones de la interfaz de paciente que no se ventilan adecuadamente en un ciclo respiratorio no son las regiones más preferidas en la interfaz 20 del paciente para tomar muestras para el análisis del gas suministrado al paciente bajo presión respiratoria positiva, se prefiere tener las líneas de purga 90, 92 y el conducto 70 de gas de muestra separados.

30 Las líneas 90, 92 de purga podrían estar específicamente estar unidas a la interfaz 20 del paciente en una región en la que la ventilación de la interfaz 20 del paciente es deficiente, tal como en las regiones de la parte para la nariz situada por encima de las fosas nasales. Como alternativa, la línea 90 de entrada de purga puede conectarse a esta región de la interfaz 20 del paciente para proporcionar un flujo de gas de purga constante fuera de las regiones con mala ventilación de la interfaz 20 del paciente.

35 Como otra alternativa más, la válvula 24 de alivio de presión en la interfaz 20 del paciente a través de la cual se evacua el gas exhalado por el paciente, podría usarse también para purgar la interfaz 20 del paciente. Para ello, la presión suministrada a la interfaz 20 del paciente por medio del dispositivo 2 de presión respiratoria positiva 2 se ajusta a un nivel que supera el nivel de presión establecido de la válvula 24 de alivio de presión de manera que se logra un flujo de salida constante de gas a través de la válvula 24 de alivio de presión, por lo menos siempre y cuando el paciente no esté inhalando. Debido al flujo constante de gas a través de la válvula 24 de alivio de presión, la interfaz 20 del paciente se purga constantemente.

45 En las realizaciones anteriormente descritas, se puede facilitar la retirada de óxido nítrico y/o dióxido de nitrógeno que reside en la interfaz 20 del paciente después de la exhalación, debido a una inyección errónea de óxido nítrico o debido a una concentración excesiva de óxido nítrico, de modo que el flujo constante del gas de purga elimine las concentraciones no deseadas de óxido nítrico y/o dióxido de nitrógeno.

50 El óxido nítrico y el dióxido de nitrógeno que es exhalado, así como el óxido nítrico y el dióxido de nitrógeno que se retira, por ejemplo a través de gas de purga, desde la interfaz 20 del paciente se puede tratar antes de su liberación al ambiente. Para el tratamiento de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno, hay disponibles diferentes métodos y dispositivos. Sin embargo, en una configuración regular el gas exhalado, así como el gas de purga retirado de la interfaz 20 del paciente, se liberarán al entorno sin tratamiento previo porque las concentraciones totales de estos gases son muy bajas.

55 Sin embargo, en caso de que se vaya a tratar el gas exhalado por parte del paciente, así como el gas retirado de la interfaz 20 del paciente, los gases se recogen en un dispositivo 32 de tratamiento de gas de desecho centralizado en el que se trata el NO y el dióxido de nitrógeno de modo que el gas tratado se pueda liberar al exterior. En los hospitales usualmente hay presentes dispositivos de tratamiento de gases residuales de este tipo.

60 Para proporcionar un dispositivo móvil que el paciente pueda llevar consigo, por ejemplo, para viajar en caso de que se deba cumplir un plan de tratamiento constante, se proporciona una fuente móvil de energía, tal como un acumulador, que permite que el dispositivo funcione bajo condiciones en las que no haya presente fuentes de energía externa. La capacidad del acumulador se escoge preferiblemente de modo que el paciente pueda continuar el tratamiento según el plan o prescripción de tratamiento regular.

65 Para un dispositivo móvil, el dispositivo 2 de presión respiratoria positiva, así como la fuente de óxido nítrico se proporciona preferiblemente con un factor de forma pequeño. Para proporcionar un factor de forma pequeño, se

prefiere que la fuente de óxido nítrico sea un cilindro con 100 – 10.000 ppm de óxido nítrico, preferiblemente 1000 – 10.000 ppm. El óxido nítrico se proporciona preferiblemente en un gas portador tal como nitrógeno.

Listado de números de referencia

5

- 1 dispositivo para el tratamiento de trastornos respiratorios
- 2 dispositivo de presión respiratoria positiva
- 20 interfaz del paciente
- 22 fuente de gas respiratorio
- 24 válvula de alivio de presión
- 26 tubo
- 3 fuente de óxido nítrico gaseoso
- 30 línea de salida
- 32 tratamiento de gas residual
- 4 inyector de gas
- 40 canal de mezclado
- 5 sensor de caudal
- 6 controlador
- 60 módulo de comunicación de datos
- 62 módulo de conformidad
- 7 sensor de gas
- 70 conducto de gas de muestra
- 8 inyector de oxígeno
- 80 suministro de oxígeno
- 90 línea de entrada de purga
- 92 línea de salida de purga

- I fase de inhalación
- II fase de exhalación
- III fase de inhalación
- T umbral
- P Impulso

REIVINDICACIONES

1. Óxido nítrico gaseoso para usar como un medicamento inhalable en el tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios secundarios de la región respiratoria inferior causados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas en un mamífero bajo presión respiratoria positiva, en donde el óxido nítrico está presente en el medicamento inhalable con una concentración de entre 80 ppm y 220 ppm.
2. Óxido nítrico gaseoso para usar según la reivindicación 1, caracterizado por que el óxido nítrico está presente en el medicamento inhalable con una concentración de entre 140 ppm y 220 ppm.
3. Óxido nítrico gaseoso para usar según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que dicho tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios secundarios de la región respiratoria inferior se lleva a cabo en el grupo que consiste en: una "ventilator associated pneumonia" (neumonía asociada a ventilación mecánica - VAP), una toxoplasmosis, una reacción heparina-protamina, una lesión traumática, una lesión traumática al tracto respiratorio, acidosis o sepsis, mal agudo de montaña, edema pulmonar agudo, hipertensión pulmonar aguda, tromboembolismo pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, una vasoconstricción pulmonar aguda, lesión o envenenamiento por aspiración o inhalación, asma o estado asmático (ataque de asma), displasia broncopulmonar, hipoxia o hipoxia crónica, hipertensión pulmonar crónica, tromboembolismo pulmonar crónico, fibrosis quística (FQ), embolia grasa pulmonar, enfermedad de la membrana hialina, hipertensión idiopática o hipertensión pulmonar primaria, inflamación del pulmón, síndrome de aspiración perinatal, hipertensión pulmonar persistente de un neonato, después de la cirugía cardíaca, una bronquiolitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una faringitis y/o laringotraqueítis bacteriana, vírica y/o fúngica, una neumonía bacteriana, vírica y/o fúngica, una sinusitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una infección del tracto respiratorio superior y/o inferior bacteriana, vírica y/o fúngica, un asma exacerbado por bacterias, virus y/u hongos, una infección vírica sincitial respiratoria, bronquiectasia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), enfisema, otitis, otitis media, discinesia ciliar primaria (DCP), y aspergilosis pulmonar (ABPA) y criptococosis.
4. Un método de fabricación de un medicamento inhalable para un tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios secundarios de la región respiratoria inferior ocasionados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas en un mamífero bajo presión respiratoria positiva que comprende un gas de respiración inyectando óxido nítrico en el gas de respiración dentro de un dispositivo de presión respiratoria positiva, caracterizado por que el óxido nítrico se inyecta en una concentración de entre 80 ppm y 220 ppm.
5. El método según la reivindicación 4, caracterizado por que el óxido nítrico se inyecta en un solo impulso, en múltiples impulsos posteriores de igual o de diferente anchura, o como un flujo constante con un caudal variable o fijo, y/o el óxido nítrico se inyecta en el gas respiratorio dentro del dispositivo de presión respiratoria positiva durante un intervalo de entre 1 minuto y 60 minutos con un intervalo cada dos días hasta 5 intervalos al día.
6. El método según la reivindicación 5, caracterizado por que el óxido nítrico se inyecta en un flujo de gas respiratorio que se proporciona bajo presión respiratoria positiva dentro del dispositivo de presión respiratoria positiva y el óxido nítrico se inyecta junto con un gas portador, y/o se inyecta oxígeno adicional en el flujo de gas respiratorio dentro del dispositivo de presión respiratoria positiva.
7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado por que el óxido nítrico se inyecta en el gas respiratorio dentro del dispositivo de presión respiratoria positiva solamente cuando se supera un caudal de gas respiratorio predeterminado dentro del dispositivo de presión respiratoria positiva o si la presión en una interfaz de paciente cae por debajo de una presión predeterminada.
8. Una mezcla gaseosa que consiste en gas respiratorio y óxido nítrico en una concentración de entre 80 ppm y 220 ppm para usar en un método de tratamiento y/o prevención de trastornos respiratorios secundarios de la región respiratoria inferior ocasionados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas en un mamífero bajo presión respiratoria positiva.
9. Una mezcla gaseosa según la reivindicación 8, caracterizada por que dichos trastornos se seleccionan del grupo que consiste en: una "ventilator associated pneumonia" (neumonía asociada a ventilación mecánica - VAP), una toxoplasmosis, una reacción heparina-protamina, una lesión traumática, una lesión traumática al tracto respiratorio, acidosis o sepsis, mal agudo de montaña, edema pulmonar agudo, hipertensión pulmonar aguda, tromboembolismo pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, una vasoconstricción pulmonar aguda, lesión o envenenamiento por aspiración o inhalación, asma o estado asmático (ataque de asma), displasia broncopulmonar, hipoxia o hipoxia crónica, hipertensión pulmonar crónica, tromboembolismo pulmonar crónico, fibrosis quística (FQ), embolia grasa pulmonar, enfermedad de la membrana hialina, hipertensión idiopática o hipertensión pulmonar primaria, inflamación del pulmón, síndrome de aspiración perinatal, hipertensión pulmonar persistente de un neonato, después de la cirugía cardíaca, una bronquiolitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una faringitis y/o laringotraqueítis bacteriana, vírica y/o fúngica, una neumonía bacteriana, vírica y/o fúngica, una sinusitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una infección del tracto respiratorio superior y/o inferior

bacteriana, vírica y/o fúngica, un asma exacerbado por bacterias, virus y/u hongos, una infección vírica sincitial respiratoria, bronquiectasia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), enfisema, otitis, otitis media, discinesia ciliar primaria (DCP), y aspergilosis pulmonar (ABPA) y criptococosis.

- 5 10. Dispositivo (1) para el tratamiento y/o la prevención de trastornos respiratorios secundarios de la región respiratoria inferior ocasionados por infecciones bacterianas, víricas, protozoarias, fúngicas y/o microbianas, que incluye
 10 un dispositivo (2) de presión respiratoria positiva para proporcionar un gas respiratorio bajo una presión positiva a una interfaz (20) de paciente,
 una fuente de óxido nítrico (3) para proporcionar óxido nítrico gaseoso,
 un inyector (4) de gas para inyectar el óxido nítrico proporcionado por la fuente de óxido nítrico (3) al gas respiratorio suministrado por el dispositivo (2) de presión respiratoria positiva bajo presión,
 un sensor (5) de caudal para detectar el caudal del gas respiratorio suministrado a la interfaz (20) de paciente bajo presión respiratoria positiva, y
 15 un controlador (6) programado para controlar el inyector (4) de gas para inyectar el óxido nítrico al gas respiratorio proporcionado por el dispositivo (2) de presión respiratoria positiva cuando un caudal detectado por el sensor (5) de caudal supera un cauda umbral predeterminado,
 caracterizado por que el controlador (6) está programado para controlar el inyector (4) de gas para inyectar el óxido nítrico de modo que se consiga una concentración de óxido nítrico en el gas respiratorio de entre 80 ppm y 220 ppm.
11. El dispositivo (1) según la reivindicación 10, caracterizado por que el controlador (6) está programado para controlar el inyector (4) de gas para inyectar el óxido nítrico en un solo impulso, en dos impulsos o en múltiples impulsos posteriores de igual o diferente anchura, o como un flujo constante con un caudal fijo o variable, y/o
 25 el controlador (6) está programado para controlar el dispositivo (2) de presión respiratoria positiva y el inyector (4) de gas para controlar la inyección del óxido nítrico en el gas respiratorio durante un intervalo de entre 1 minuto a 60 minutos con un intervalo cada dos días hasta 5 intervalos al día y/o para proporcionar el gas respiratorio bajo presión positiva sin suministrar óxido nítrico entre dichos intervalos.
- 30 12. El dispositivo (1) según la reivindicación 10 u 11, caracterizado por que el controlador (6) está programado para controlar el inyector (4) de gas para inyectar el óxido nítrico de modo que se consiga una concentración de óxido nítrico en el gas respiratorio de entre 140 ppm y 220 ppm.
- 35 13. El dispositivo (1) según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado por que el controlador (6) está programado para determinar el inicio de la inspiración de un paciente en función del caudal detectado por el sensor (5) de caudal y para controlar la inyección del óxido nítrico en el gas respiratorio en función de ello y/o tras un período de retardo predeterminado.
- 40 14. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizado por que hay presente un sensor (7) de gas para determinar la concentración de óxido nítrico, oxígeno y/o dióxido de nitrógeno en la interfase (20) de paciente y el sensor (7) de gas está conectado al controlador (6) para ajustar en consecuencia la concentración de óxido nítrico inyectado.
- 45 15. El método según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado por que dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en: una "ventilator associated pneumonia" (neumonía asociada a ventilación mecánica - VAP), una toxoplasmosis, una reacción heparina-protamina, una lesión traumática, una lesión traumática al tracto respiratorio, acidosis o sepsis, mal agudo de montaña, edema pulmonar agudo, hipertensión pulmonar aguda, tromboembolismo pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, una vasoconstricción pulmonar aguda, lesión o envenenamiento por aspiración o inhalación, asma o estado asmático (ataque de asma), displasia broncopulmonar, hipoxia o hipoxia crónica, hipertensión pulmonar crónica, tromboembolismo pulmonar crónico, fibrosis quística (FQ), embolia grasa pulmonar, enfermedad de la membrana hialina, hipertensión idiopática o hipertensión pulmonar primaria, inflamación del pulmón, síndrome de aspiración perinatal, hipertensión pulmonar persistente de un neonato, después de la cirugía cardíaca, una bronquiolitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una faringitis y/o laringotraqueítis bacteriana, vírica y/o fúngica, una neumonía bacteriana, vírica y/o fúngica, una sinusitis bacteriana, vírica y/o fúngica, una infección del tracto respiratorio superior y/o inferior bacteriana, vírica y/o fúngica, un asma exacerbado por bacterias, virus y/u hongos, una infección vírica sincitial respiratoria, bronquiectasia, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (FQ), enfisema, otitis, otitis media, discinesia ciliar primaria (DCP), y aspergilosis pulmonar (ABPA) y criptococosis.

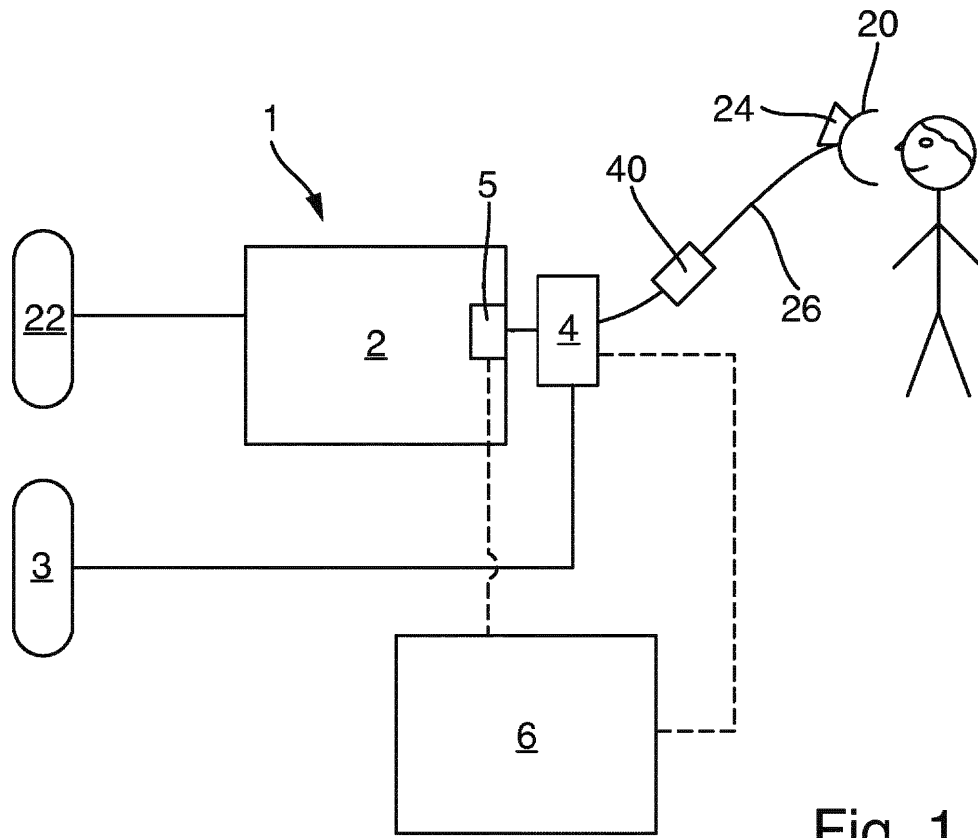


Fig. 1

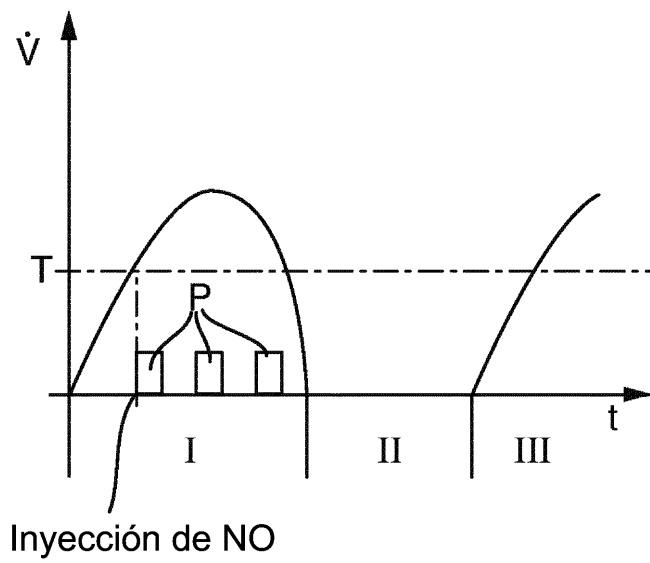


Fig. 3

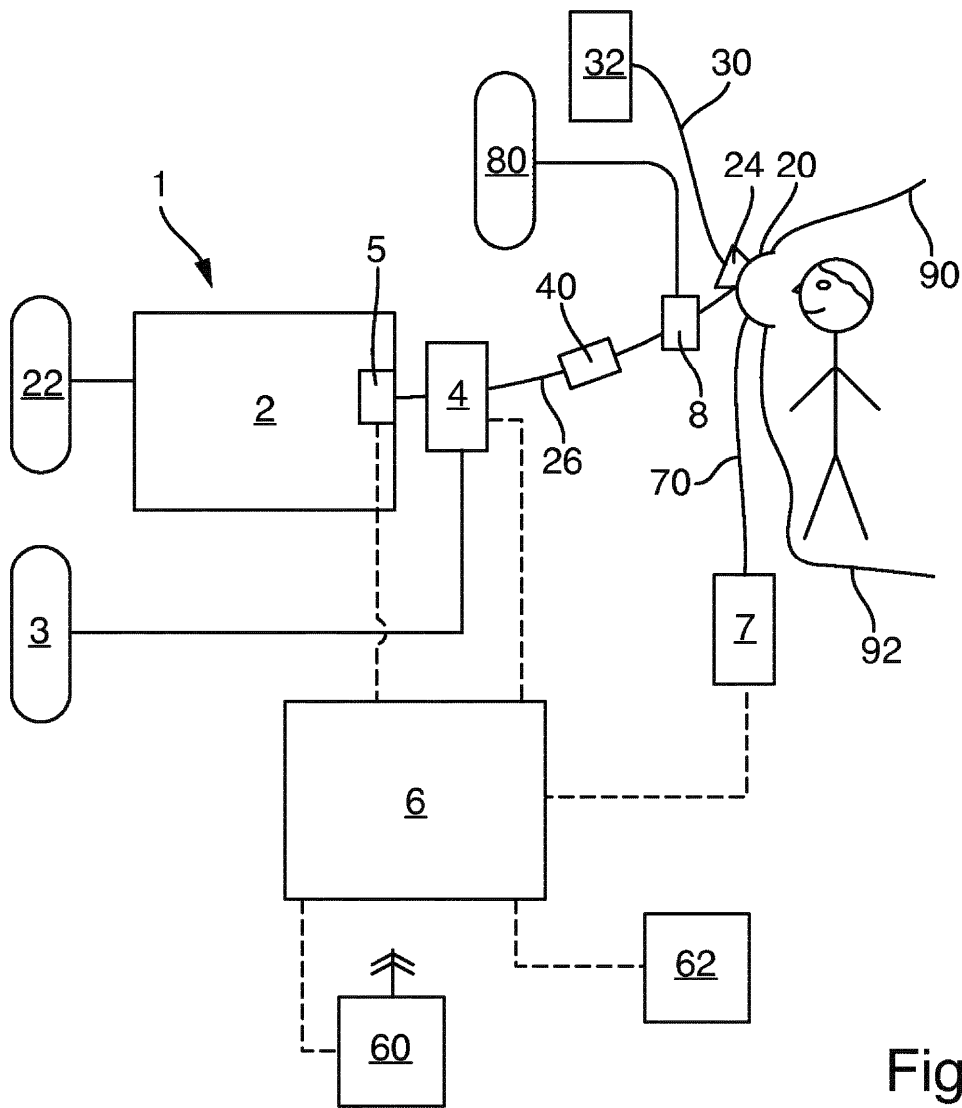


Fig. 2