

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 458**

51 Int. Cl.:

A61M 16/10 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

C01B 21/24 (2006.01)

A61M 16/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2007 PCT/US2007/002228**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2008 WO08076136**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2007 E 07870651 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 1984052**

54 Título: **Método y aparato para generar óxido nítrico para uso médico**

30 Prioridad:

16.02.2006 US 355670

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

02.04.2018

73 Titular/es:

**INO THERAPEUTICS LLC (100.0%)
6 State Route 173
Clinton, NJ 08809, US**

72 Inventor/es:

**MONTGOMERY, FREDERICK J. y
BATHE, DUNCAN P. L.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 661 458 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

Método y aparato para generar óxido nítrico para uso médico

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema para generar y administrar óxido nítrico (NO) a un paciente, y, más particularmente, a un sistema que genera el NO próximo a y para la administración inmediata al paciente.

10 Antecedentes de la invención

La administración de gas óxido nítrico (NO) por inhalación para tratar pacientes con hipertensión pulmonar se describe en la patente US-5.485.827 de Zapol y Frostell "Methods and Devices for Treating Pulmonary Vasoconstriction and Asthma".

15 En la actualidad, el gas óxido nítrico se usa comúnmente para el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido y está indicado para el tratamiento de neonatos a término y casi a término (> 34 semanas) con insuficiencia respiratoria hipóxica (HRH) asociada con signos clínicos o ecocardiográficos de hipertensión pulmonar. En bebés con HRH, los vasos sanguíneos en los pulmones se constriñen, lo que dificulta que el corazón bombee
20 sangre a través de los pulmones para la oxigenación. El óxido nítrico es un vasodilatador pulmonar, que relaja los vasos sanguíneos de los pulmones en recién nacidos cuyo corazón y pulmones no podrían de otro modo transportar suficiente sangre oxigenada a los tejidos del cuerpo.

También hay otras aplicaciones clínicas en las que el NO se usa para tratar infecciones superficiales en la piel de un
25 paciente como se describe en la patente US-6.432.077.

La patente US-5.670.127 "Process for the Manufacture of Nitric Oxide" (Lien-Lung Sheu) describe un método para
30 producir óxido nítrico, NO, para uso médico mediante la reacción de ácido nítrico acuoso con dióxido de azufre gaseoso en un reactor de contacto gas-líquido para producir gas NO 100 %. Es importante tener en cuenta que todos los reactantes utilizados en este método son peligrosos de manejar y, en consecuencia, el proceso debe ser estrictamente controlado. El NO producido por este método, que está cerca del 100 %, se mezcla con un diluyente inerte, preferiblemente nitrógeno, para producir una fuente de gas presurizado en una concentración segura y utilizable, actualmente en el intervalo de 100 a 800 ppm de NO. Debido a que este método usa concentraciones de
35 bombona en el nivel de partes por millón (ppm), requiere el uso de bombonas grandes presurizadas (aproximadamente 175 mm de diámetro y 910 mm de alto con un volumen húmedo de 16 l y un peso de 18 Kg), los cuales son voluminosos, pesados y proporcionan problemas logísticos y requisitos de seguridad asociados con el manejo de grandes bombonas de gas a presión. Las bombonas están presurizadas a 150 Bar y mantienen aproximadamente 2000 l de gas utilizable. Sin embargo, a una concentración de 800 ppm de gas NO, la cantidad total de fármaco es de 0,066 moles, lo que pesa solo 2 g. Por lo tanto, se puede ver que el envase del medicamento
40 representa 9.000 veces el peso del medicamento contenido en el mismo.

El óxido nítrico se combina fácilmente con oxígeno (O₂) para formar dióxido de nitrógeno (NO₂), un gas tóxico conocido, por lo que es muy importante que la bombona de gas no se contamine con oxígeno. Es por esta razón que
45 el gas diluyente usado en las bombonas es un gas inerte a, es decir, no se oxidará, a óxido nítrico. Aunque se conocen varios de tales gases inertes, se prefiere utilizar nitrógeno, N₂, principalmente debido a su coste.

El aparato de suministro para dispensar NO gaseoso tiene que suministrar el gas fuente de NO en el gas respirable del paciente para dar una concentración en el intervalo de 1-80 ppm en el pulmón del paciente de una manera
50 precisa y controlable. También tiene que administrarlo de una manera que minimice la formación de NO₂. Los parámetros que son relevantes para la formación de NO₂ son el cuadrado de la concentración de NO, la concentración de O₂ y el tiempo para que tenga lugar la reacción entre ellos. La concentración de O₂ normalmente no se puede controlar mediante el dispositivo de administración de NO y el gas fuente se encuentra a una concentración fija, por lo tanto, el tiempo para que tenga lugar la reacción es la única variable.

55 El aparato para la administración de óxido nítrico (NO) a partir de una bombona de gas no solo debe suministrar con precisión la dosis correcta de NO al paciente, sino también minimizar el tiempo desde la administración hasta el momento en el que el paciente respira el gas para evitar la formación de NO₂ a niveles inseguros. Un ejemplo de un dispositivo de administración de NO a la cabecera que logra estas dos funciones se describe en la patente US-5.558.083 que muestra cómo se puede administrar una concentración constante de NO a un paciente que está
60 conectado a un sistema de administración de gas, como un ventilador. Los dispositivos de administración ambulatoria de NO más pequeños se describen en las patentes US-6.089.229, US-6.109.260, US- 6.125.846 y US-6.164.276, que describen cómo se puede proporcionar la dosificación en modo pulso mientras se mantienen los niveles de NO₂ a un nivel aceptablemente bajo. Si bien estos dispositivos de pulso permiten fabricar un dispositivo de administración compacto y de bajo peso, siguen requiriendo el volumen y el peso de una bombona de NO para
65 suministrar el NO.

Dadas las dificultades que rodean al método actual de producción, distribución y administración segura de óxido nítrico de bombonas presurizadas a un paciente, se han propuesto varias soluciones alternativas para generar NO localmente y administrarlo inmediatamente al paciente. Algunas de esas soluciones alternativas incluyen el uso de una descarga de arco eléctrico para producir NO a partir del aire antes de administrarlo a un paciente (patente US-5.396.882), la producción de NO para inhalación estableciendo una reducción coulométrica de iones de cobre en una solución de ácido nítrico junto con la purga de la cámara con un gas inerte (patente US-5.827.420); el uso de una descarga de corona para generar NO en una cámara que contiene oxígeno y nitrógeno (patente EP 0719159); el uso de un método de reacción química de plasma mientras se calienta la cámara de reacción a 400-800 °C para obtener una alta eficiencia de producción de NO (patente US-6.296.827); el uso de calor para descomponer un compuesto orgánico que contiene nitrógeno, como el amoníaco, para formar NO (patente US-6.758.214); y el uso de una celda de electroforesis para generar NO a partir de precursores de NO, tales como el ácido nitroso (documento WO 03/020211) .

Cada una de las soluciones propuestas, sin embargo, tiene ciertos inconvenientes en la generación de NO para la administración directa al paciente en lugar de tener que manejar el volumen y el peso de las bombonas de gas presurizado y todas las soluciones propuestas no cumplen al menos uno de los requisitos para un sistema de generación de NO portátil, seguro y eficaz para la administración inmediata de NO a un paciente. Estos requisitos pueden incluir (1) tamaño compacto para un fácil manejo (<100 mm x 150 mm x 50 mm); (2) bajo peso para una fácil portabilidad (<2 Kg), (3) ausencia de compuestos tóxicos o subproductos que podrían generar problemas de seguridad, (3) cualquier reactivo utilizado debería estar fácilmente disponible y no tener requisitos especiales de almacenamiento o manipulación, (4) bajo consumo de energía eléctrica para que sea posible el funcionamiento de la batería si es necesario, (5) generación precisa y controlable de NO en solo la cantidad necesaria para el paciente y (6) generación rápida para que el NO pueda fabricarse y administrarse a un paciente sin que se produzca la formación de NO₂.

Por consiguiente, sería ventajoso tener un dispositivo para la generación local de NO para la administración inmediata al paciente y que supere los inconvenientes y dificultades de las soluciones intentadas previamente y que también posea todas las características deseables de dicho sistema.

30 **Sumario de la invención**

Esta invención se define por la reivindicación 1 y describe un dispositivo para la generación local de NO para administración inmediata a un paciente, que es compacto, de bajo peso, no requiere compuestos reactantes tóxicos, usa baja potencia eléctrica y proporciona una generación de NO rápida y controlable. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes. Las realizaciones adicionales descritas en la presente memoria tienen únicamente un fin ilustrativo y no forman parte de la invención. Un aspecto general de la invención es un método para producir óxido nítrico (NO) para la administración inmediata a un mamífero, es decir, ser humano o animal combinando cantidades controlables de una sal nitrito, preferiblemente nitrito sódico, y un reductor, preferiblemente al menos uno de ácido ascórbico y ácido maleico, en presencia de agua en las cantidades deseadas para producir la cantidad de NO requerida por el mamífero y para que el NO se administre inmediatamente al mamífero. Preferiblemente, el NO producido de acuerdo con la presente invención se administra para inhalación por el mamífero. Al generar el NO dentro del aparato inmediatamente antes de administrarlo al mamífero, el tiempo para la formación de NO₂ se mantiene al mínimo. Estas y otras características y ventajas de la presente invención se harán más fácilmente evidentes durante la siguiente descripción detallada tomada junto con los dibujos adjuntos.

45 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una vista esquemática de un dispositivo que se puede usar para llevar a cabo la presente invención.

La figura 2 es una vista esquemática de un dispositivo alternativo que se puede usar para llevar a cabo la presente invención.

La figura 3 es una vista esquemática de otro dispositivo alternativo que se puede usar para llevar a cabo la presente invención.

La figura 4 es una vista esquemática de otro dispositivo alternativo adicional que se puede usar para llevar a cabo la presente invención.

La figura 5 es una vista esquemática de otro dispositivo alternativo más que se puede usar para llevar a cabo la presente invención.

La figura 6 es una vista en perspectiva de un tubo de separación de membrana utilizable con la presente invención.

La figura 7 es una vista esquemática de un sistema para usar la presente invención con un paciente que respira

espontáneamente.

La figura 8 es una vista esquemática de un sistema para usar la presente invención con un paciente ventilado mecánicamente.

La figura 9 es una vista esquemática de una configuración de prueba para llevar a cabo la prueba de la presente invención.

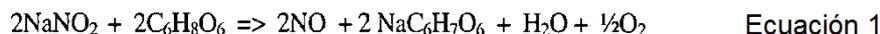
La figura 10 es una ilustración de los resultados de la prueba para concentraciones de NO para el Ejemplo 1 usando la presente invención.

La figura 11 es una ilustración de los resultados de la prueba para las concentraciones de NO para otro Ejemplo de un uso de la invención,
y

La figura 12 es una vista esquemática de un sistema adicional para el uso de la presente invención con una capacidad de ajuste de la concentración de NO.

Descripción detallada de la invención

La presente invención usa un nitrito y un reductor en presencia de agua para generar NO en forma gaseosa. En una realización ilustrativa, la fuente de nitrito es nitrito sódico y el reductor es al menos uno de ácido ascórbico y ácido maleico, preferiblemente ácido ascórbico. El uso de estos reactantes ilustrativos asegura que los materiales utilizados para producir el NO son ambos no tóxicos; es decir, el ácido ascórbico es vitamina C y el nitrito sódico se usa para curar carnes, como el jamón, y similares. Por lo tanto, los compuestos reactantes se pueden usar en las proximidades del paciente sin el peligro de que los materiales tóxicos pasen aguas abajo para llegar finalmente al paciente. Como se usa en este documento, el término "paciente" se refiere a un ser humano o un animal, preferiblemente el primero. Además, todos los compuestos reactivos son solubles en agua, por lo tanto, las soluciones que contienen cantidades equimolares de los mismos se pueden preparar fácilmente. La reacción que produce NO cuando se genera mediante nitrito sódico y ácido ascórbico de acuerdo con la presente invención se puede ilustrar mediante la Ecuación 1



Los compuestos reactantes usados para generar NO de acuerdo con la Ecuación 1 son ampliamente utilizados en la industria alimentaria y no son tóxicos en las cantidades contempladas en la presente memoria como se describió anteriormente.

Una realización de la invención es un aparato que usa una solución acuosa de nitrito sódico que se deposita como gotitas líquidas en una cantidad controlada sobre un exceso molar de ácido ascórbico (en forma sólida o como una solución acuosa). Preferiblemente, se utilizan gotitas muy finas, lo que permite que la reacción transcurra rápidamente y que el NO así formado esté disponible para inhalación o aplicación.

La cantidad de NO proporcionada a partir de la reacción se controla controlando una cantidad precisa de líquido a poner en contacto con el otro reactante o reactantes. El líquido que se dispensa en la cámara de reacción es preferiblemente soluciones acuosas del nitrito y/o el reductor. Si tanto el nitrito como el reductor se encuentran en estado sólido sobre un sustrato, el líquido dispensado para iniciar y controlar la reacción será agua.

Las soluciones acuosas utilizadas para generar NO de acuerdo con la presente invención pueden contener diferentes resistencias molares de nitrito sódico con el tamaño requerido del depósito de líquido que varía inversamente con la concentración molar. Por ejemplo, si se utiliza una solución acuosa 6 molar de nitrito sódico, la cantidad de solución que produciría la misma cantidad de moles de NO que están contenidos en la bombona de 16 l descrita anteriormente sería de solo 12 ml y pesaría solo 12,4 gramos. Dado un envase/carcasa de plástico para la solución (similar a un cartucho de impresora de inyección de tinta), el tamaño sería de aproximadamente 30 mm x 45 mm x 45 mm y pesaría alrededor de 20 g, o un peso total de 33 gramos. Como puede verse en comparación con la bombona de gas para el NO, esto proporciona una mejora significativa con respecto al tamaño y peso del envase del fármaco.

Para determinar la cantidad de líquido a dispensar, es necesario cuantificar la cantidad de NO requerida por un paciente. El intervalo típico de concentración de NO inhalado por un paciente para reducir la hipertensión pulmonar es de 5 a 80 ppm de NO. Un volumen alveolar típico por respiración del paciente es de alrededor de 300 a 400 ml en reposo. Por lo tanto, la cantidad de NO requerida por respiración puede calcularse a partir de la ecuación 2.

$$N = P \cdot V / (R_u \cdot T) \quad (2)$$

Donde:

- N es la cantidad de moles del gas (mol)
- P es la presión absoluta del gas (julio/m³)
- 5 V es el volumen del gas particular (m³)
- Ru es la constante universal de los gases, 8,315 (julio/(gmol. °K)
- T es la temperatura absoluta (° K)

10 Asumiendo la presión atmosférica (101.315 julios/m³) y 20 °C (293 °K) como la temperatura y expresando el volumen en ml (x10⁻⁶ m³), la ecuación (2) se reduce a:

$$N = 4,16 \times 10^{-5} \cdot V \quad (\text{moles}) \quad (3)$$

15 La ecuación (3) se puede usar para calcular el número de moles de gas NO a administrar al volumen alveolar de un paciente para una concentración específica usando la ecuación (4).

$$N_{\text{NO}} = C_{\text{NO}} \cdot 10^{-6} \cdot 4,16 \times 10^{-5} \cdot V_a \quad (4)$$

donde;

- 20 C_{NO} es la concentración de NO (ppm)
- V_a es el volumen alveolar (ml)

25 Por ejemplo, si la concentración de NO requerida es de 5 ppm y el volumen alveolar de 300 ml, la cantidad de NO en moles que se administrará a los alvéolos de los pacientes sería;

$$N_{\text{NO}} = 5 \times 10^{-6} \cdot 4,16 \times 10^{-5} \cdot 300 = 250 \times 10^{-9} \text{ moles o } 62 \text{ nmoles.}$$

30 El peso molecular del nitrito sódico es 69. Por lo tanto, una solución uno molar contiene 69 gramos de nitrito sódico por litro. Suponiendo que la reacción descrita anteriormente sea 100 % eficiente y que todo el NO producido a partir del nitrito esté en forma gaseosa, se producirá un nmol de gas NO por cada ml de una solución molar de nitrito sódico.

35 La cantidad de líquido necesario se puede reducir aumentando la resistencia de la solución. Por ejemplo, si se usara una solución 2 molar, la cantidad de líquido necesario se reduciría en un 50 por ciento. La cantidad de líquido puede producirse como una gotita del tamaño exacto o múltiples gotitas de un tamaño más pequeño que suman la cantidad necesaria.

40 Por lo tanto, es evidente que es posible de acuerdo con la presente invención controlar con precisión la formación del NO para tratar al paciente individual con respecto específicamente a la concentración deseada del NO a administrar y al volumen alveolar del paciente .

45 La unión de los dos compuestos de reacción se puede lograr de varias maneras. Preferiblemente, un reactivo en solución acuosa puede suministrarse mediante un medio dispensador de líquido adecuado al otro reactivo, que puede estar en forma líquida o sólida. En otra realización, tanto la sal nitrito como el reductor están en forma sólida sobre un sustrato y se dispensan cantidades controladas de agua sobre el sustrato para permitir que reaccione una cantidad controlada de los reactantes, generando así una cantidad controlada de NO.

50 Volviendo a la figura 1, se muestra una vista esquemática de un sistema que se puede usar cuando uno de los reactantes se utiliza como una solución acuosa y el otro es un sólido. En la realización ilustrativa de la figura 1, se puede ver una fuente 10 de reactante líquido que puede ser una solución acuosa de una sal nitrito. El nitrito líquido de la fuente 10 se extrae o bombea mediante un medio dispensador de líquido en forma de una microbomba 12 controlable de modo que el nitrito líquido entre en un alojamiento 14 que encierra una cámara de reacción 16. El alojamiento 14 también tiene formado en el mismo una entrada 18 para admitir aire ambiental u otro gas portador y una salida 20 para descargar el gas portador cargado de NO de la cámara de reacción 16 para suministrar ese gas a un paciente. El medio dispensador de líquido o microbomba 12 puede fabricarse mediante una serie de tecnologías diferentes que podrían usarse para dispensar cantidades de nanolitro de líquido.

60 Una tecnología posible puede implicar válvulas de microbomba individuales que se abren durante un período corto de tiempo y permiten que el líquido de un depósito presurizado se suministre a través de un pequeño orificio (de 0,1 a 0,25 mm de diámetro) mientras está en la fase abierta. Otra tecnología para la microbomba 12 puede ser mediante el uso de cabezales de impresión de tipo inyección de tinta (piezoeléctricos o térmicos) para suministrar las gotitas finas requeridas. Los cabezales típicos de las impresoras de inyección de tinta tienen tamaños de gotita de 10 a 100 picolitros (100 x 10⁻¹² l) que es sustancialmente más pequeño de lo que se requeriría en la práctica de la presente

invención. Sin embargo, dichos cabezales de impresión por chorro de tinta pueden tener hasta 100 orificios por cabezal de impresión y pueden administrar gotitas a una velocidad de hasta 12 MHz. En consecuencia, al administrar múltiples gotitas desde múltiples orificios, la cantidad total requerida puede administrarse muy rápidamente. Por ejemplo, se necesitarían 100 orificios que administrasen simultáneamente 6 gotitas/orificio para administrar los 62 nl en el ejemplo anterior.

Un disco 22 de material de sustrato, tal como polietileno, tiene una capa delgada del otro reactantes, es decir, el reductor, revestido sobre una superficie de reacción, es decir, la superficie superior 24 del mismo de manera que las gotitas de nitrito líquido golpean el revestimiento del reductor en la superficie superior 24 del disco 22 para permitir que la reacción tenga lugar como se ha explicado anteriormente, formando así gas NO que luego pasa a través de la salida 20 para entrar en la vía respiratoria del paciente. Para continuar el proceso, el disco 22 puede girarse para avanzar a una nueva posición después de cada reacción local de una gotita, y la posición de la microbomba 12 puede moverse a lo largo de una trayectoria lineal desde el exterior del disco 22 hasta el interior para crear una espiral usando de este modo todo el reactante disponible que está presente en la superficie superior 24 del disco 22. Como puede verse, la reacción se controla por la velocidad con la que se hace entrar el líquido reactante en la cámara de reacción 16 y ponerse en contacto con el reactivo sólido.

En la figura 2, se muestra una vista esquemática de una realización alternativa en la que un reactivo líquido se pone en contacto con un reactivo sólido. En la realización mostrada en la figura 2, los componentes básicos son los mismos y han dado los mismos números de identificación, sin embargo, en esta realización, la reacción tiene lugar en una cinta 26 que es móvil. Como tal, a medida que cada gotita cae desde la microbomba 12, choca contra la capa delgada del otro reactante que está revestido con la superficie superior 28 de la cinta 26 donde tiene lugar la reacción. Después de que cada gotita reacciona, la cinta 26 se puede mover para proporcionar otra área del revestimiento de reactivo sólido para recibir una gotita posterior. Si la cinta 26 es ancha, la posición de la microbomba 12 puede moverse a lo largo de una trayectoria lineal lateral que está en ángulo recto con respecto a la dirección del movimiento de la cinta 26, para usar todo el reactivo disponible que está presente en la superficie superior 28 de la cinta 26.

Volviendo ahora a la figura 3, se muestra una vista esquemática de un sistema en el que ambos reactivos están presentes en forma líquida donde, de nuevo, solo se está utilizando un único medio dispensador de líquido. Por lo tanto, en la figura 3, se puede ver una fuente de reactivo líquido 10 que puede ser un compuesto de nitrito líquido, tal como una solución acuosa de nitrito sódico. De nuevo, el nitrito líquido de la fuente 10 se extrae o bombea mediante un medio dispensador de líquido en forma de una microbomba 12 controlable, de modo que el nitrito líquido entra en un alojamiento 14 que encierra la cámara de reacción 16. En esta realización, sin embargo, el otro reactante, es decir, el reductor, está en forma líquida y está localizado en un depósito 30 formado en el alojamiento 14.

La gotita del nitrito cae desde la microbomba 12 hacia el reductor líquido, para reaccionar con este y formar el gas NO que pasa a través de la salida 20 a la vía respiratoria del paciente. Dado que el suministro del reductor líquido se realiza por medio de un depósito, se apreciará que no hay necesidad de mover la ubicación de la microbomba 12. De nuevo, la reacción que tiene lugar entre los reactantes, y por lo tanto la producción de NO, se controla controlando la velocidad a la que se introducen las gotitas de nitrito en la cámara de reacción 16 para que reaccionen con el reductor de ácido líquido, ya que la reacción tendrá lugar únicamente en tanto haya presencia de sal nitrito para reaccionar.

Volviendo a continuación a la figura 4, hay una realización ilustrativa de una realización alternativa a la realización de la figura 3 y donde hay un rodillo 32 que tiene una superficie externa que está parcialmente dispuesta debajo de la superficie del agente reductor líquido de manera que, a medida que el rodillo 32 gira, se saca continuamente líquido reductor nuevo del depósito 30 de modo que se posicione para recibir una gotita del nitrito líquido de la microbomba 12. Como tal, cuando una gotita del nitrito líquido golpea el área superior de la superficie exterior del rodillo 32 para reaccionar con el agente reductor líquido situado sobre el mismo, el rodillo 32 puede girarse para llevar a nuevo suministro del agente reductor líquido en posición para recibir la siguiente gotita. Para acelerar la reacción, la superficie exterior del rodillo 32 puede ser rugosa para aumentar el área superficial local.

Volviendo a la figura 5, se muestra una vista esquemática de un sistema en el que ambos reactantes están en solución acuosa y hay un par de medios dispensadores de líquido. Como se puede ver, por lo tanto, hay una fuente de nitrito 34 y una fuente reductora 36, de las cuales se eliminan sus respectivos líquidos por medio de microbombas 38 y 40. Las gotitas respectivas se dispensan a continuación sobre una superficie de reacción 42 dentro de la cámara de reacción 16. Hay un sistema de movimiento por el cual se mueve la superficie de reacción 42 para asegurar que las dos gotitas se depositan en la misma ubicación en la superficie de reacción 42, de modo que las gotitas individuales de los reactantes pueden reaccionar entre sí. El sistema de movimiento puede mover las microbombas 38 y 40 o la superficie de reacción 42, o ambas, para asegurarse de que haya una alineación apropiada de las gotitas respectivas para permitir que la reacción produzca NO.

Como ejemplos de dicho sistema de movimiento, la superficie de reacción 42 puede ser un disco rotatorio, una bombona rotatoria o un mecanismo de avance de la cinta, cada uno de los cuales se describe con respecto a las figuras 2-4, y que se puede usar para alinear o registrar la ubicación de la segunda gotita depositada con la primera

gotita depositada. Además, la superficie del sustrato de referencia se puede calentar para aumentar la velocidad de reacción y para evaporar el agua residual.

5 En cualquiera de los dispositivos o sistemas anteriores, después de que se haya generado el NO, el producto secundario restante de la reacción, por ejemplo el ascorbato de sodio, tiene que ser eliminado de los medios dispensadores de líquido para no interferir con las siguientes reacciones. Algunas de las soluciones descritas anteriormente tienen medios inherentes en el diseño para hacer esto; por ejemplo, en la realización de la figura 2, cuando la cinta 26 avanza a su siguiente posición de referencia, elimina automáticamente el compuesto del producto secundario de los medios de dispensación de líquido y lo almacena en la cinta 26. De forma similar, a medida que el
10 rodillo 32 de la realización de la figura 4 gira para llevar un nuevo suministro del reactivo líquido al área superior, ese movimiento también elimina el compuesto del producto secundario de la superficie de reacción.

15 Sin embargo, en la realización de la figura 5, donde ambos reactivos líquidos se dispensan de una manera controlada, se debe añadir alguna forma de eliminar los productos secundarios. Esto podría ser una bombona rotatoria que se calienta para secar el producto secundario en una forma sólida donde se pueda raspar en una cámara de retención debajo de la bombona. Esta cámara de retención también puede tener compuestos neutralizantes, tales como carbón activado, para detener cualquier reacción adicional y para retener cualquier trasvase de la cámara de retención que regrese a la cámara de reacción. Otra forma de lograr esto es tener la cámara de retención a una presión más baja bombeando gas fuera de ella y pasándolo a través de un depurador
20 antes de descargar a la atmósfera.

25 Como se ha indicado, puede haber un problema con la acumulación de niveles de NO₂ ya que ese compuesto es tóxico y, por lo tanto, se debe evitar que se genere y se administre con el NO a un paciente. Con ese fin, se pueden emplear una serie de soluciones. Una de estas soluciones es construir la cámara de reacción para que sea extremadamente pequeña a fin de reducir el tiempo de lavado y diseñarla sin áreas que puedan permitir que el gas estancado se acumule y se produzca la formación de NO₂.

30 Otra solución es hacer que el flujo de gas que atraviesa la cámara de reacción sea bajo en oxígeno para reducir la velocidad de reacción del NO₂. Esto se puede lograr con la tecnología de separación de membrana (Figura 6) que preferiblemente permite que el oxígeno y el vapor de agua salgan de la corriente de gas antes de la cámara de reacción. Como puede verse en la figura 6, por lo tanto, hay un tubo de separación de membrana 44 a través del cual pasa el gas para ser alimentado al dispositivo de generación de NO de la presente invención. Por lo tanto, cuando el aire se mueve desde la entrada 46 a la salida 48 del tubo de separación de membrana 44, el vapor de agua y el oxígeno, que son "gases rápidos", permean rápidamente a través de la pared del tubo de separación de
35 membrana 44 y dejan pasar el nitrógeno a través del orificio de la membrana a suministrar para la reacción de NO de la presente invención.

40 Como una solución adicional, el NO₂ puede eliminarse aguas abajo de la cámara con la adición de un depurador de NO₂. Materiales que pueden usarse para eliminar el NO₂ son polímeros sulfurosos (ver el documento EU 0763500A2) o cal sodada.

45 Hay una serie de sistemas mediante los cuales la presente invención puede administrar el NO generado al paciente. El medio más simple es que el paciente aspire a través de la cámara de reacción para que el NO generado se adsorba directamente en el pulmón del paciente como un inhalador. El paciente simplemente presionaría un botón para generar el NO y luego inhalaría la mezcla de gases directamente desde la cámara de reacción.

50 En lugar de hacer que el paciente presione un botón, el dispositivo podría tener medios sensores para detectar cuándo el paciente respira y eso indicaría al dispositivo la necesidad de generar el NO. Esta detección de la inspiración del paciente podría ser por caída de presión o indicación de flujo.

55 En lugar de un inhalador simple con la cámara de reacción próxima al paciente, en la figura 7 se muestra un sistema de administración de gas para un paciente que respira espontáneamente que tiene una bomba 50 que aspira aire de la habitación a través de un filtro 52 y bombea ese aire a través de la cámara de reacción 54. También puede haber un tubo de separación de membrana 56 situado aguas arriba de la cámara de reacción 54 para eliminar algo de oxígeno de la manera y para el fin explicado con respecto al tubo de separación de membrana 44 de la figura 6. Debería señalarse que aunque la bomba 50 se muestra localizada aguas arriba de la cámara de reacción 54, podría estar localizada alternativamente aguas abajo de la cámara de reacción 54 y extraer el aire a través de la cámara de reacción 54.

60 Un conducto 58 suministra el gas que contiene NO desde la cámara de reacción 54 al paciente 60 donde puede administrarse al paciente 60 por medio de un dispositivo para el paciente tal como una cánula nasal 62. Una cánula nasal está diseñada para proporcionar flujo de aire suplementario al paciente y, por lo tanto, no forma un sello con la vía respiratoria del paciente, por lo que se toma aire adicional de la habitación mientras el paciente respira. El conducto 58 también podría contener un sensor de activación de la respiración 64 para actuar como un detector de
65 la respiración para determinar cuándo respira el paciente y, por lo tanto, cuándo se debe generar el NO. La bomba 50 podría funcionar de forma continua o solo cuando se genera el NO y trabajar en un modo de impulsos para

suministrar flujo de gas a través de la cámara de reacción 54 donde la corriente de gas recoge el NO y lo transporta a través de la cánula nasal 62 y de ahí al paciente 60. Como tal, puede haber un control de bomba 66 que controla el funcionamiento de la bomba 50. Además, hay un control de dispensación de líquido 68 que controla la reacción que tiene lugar dentro de la cámara de reacción 54 como se ha explicado anteriormente, de modo que la cantidad de NO generada se controla para proporcionar la cantidad deseada de NO al paciente 60. Como también se puede ver, hay un sensor de NO 70 en el conducto 58 para determinar la concentración de NO que sale de la cámara de reacción 54.

Volviendo a la figura 8, esta es una vista esquemática de un sistema de administración de NO para su uso cuando el paciente está siendo ventilado mecánicamente. Como puede verse en la figura 8, hay, de nuevo, una bomba 50 que aspira aire de la habitación a través de un filtro 52 y bombea ese aire a través de la cámara de reacción 54 con un tubo de separación de membrana 56 opcional situado aguas arriba de la cámara de reacción 54. El conducto 58 administra el gas que contiene NO desde la cámara de reacción 54 donde puede administrarse al paciente 60. Este conducto 58 también podría contener un sensor de activación de la respiración 64 que detecta la respiración de un paciente y un control de bomba 66 que puede utilizarse como se ha descrito con respecto a la figura 7. También hay un control de dispensación de líquido 68 que controla la reacción que tiene lugar dentro de la cámara de reacción 54 como se ha explicado anteriormente para controlar la cantidad de NO generada para proporcionar la concentración deseada de NO al paciente 60. En esta realización, sin embargo, en lugar de una cánula nasal, el dispositivo del paciente puede ser un tubo endotraqueal o máscara facial 72 que inyecta el gas que contiene NO junto con el gas administrado por el ventilador 74 a través de la extremidad inspiratoria 76. Los gases espirados del paciente 60 son transportados desde el paciente 60 a través de la rama espiratoria 78 de vuelta al ventilador 74. Como antes, un sensor de NO 70 está presente para determinar la concentración de NO en la corriente de gas administrado al paciente 60. Como se apreciará, se pueden usar otros sistemas de administración de gas en lugar de un ventilador, como una bolsa de respiración rellena con gas con un medidor de flujo, o una presión positiva constante de la vía respiratoria (CPAP) donde el flujo de gas procede de un ventilador.

Ejemplos de diseños de cámara de generación de NO

Los siguientes ejemplos describen diferentes configuraciones del diseño de la cámara de reacción que usan diferentes fuentes de compuestos de reacción (tanto sólidos como líquidos) para generar NO. La configuración de prueba en cada caso fue como se describe en la figura 9 e incluye una cámara de reacción 80 donde tiene lugar la reacción en la generación de NO. Una bomba 82 extrae continuamente aire de la habitación a través de una entrada 84 para pasar a través de la cámara de reacción 82 donde tiene lugar la reacción en la generación de NO. Un sensor de flujo 86 está situado aguas abajo de la cámara 80 de reacción que mide el flujo total de gas y un analizador de la quimioluminiscencia 88 realiza el análisis del NO en el gas que pasa desde la salida 90. El analizador quimioluminiscente 88 tiene un tiempo de respuesta de 60 mseg, por lo que es lo suficientemente rápido como para dar una medición en tiempo real, aunque hay un retraso de 2 segundos en el tiempo de procesamiento antes de que la medición esté disponible para un grabador de gráficos.

En cada caso, el medio de dispensación de líquido es un pequeño depósito de líquido presurizado (0,34 bar) que alimenta una válvula de microdispensación VHS (The Lee Company) usando un circuito de control de voltaje de pico. La cantidad promedio de líquido dispensado se determinó mediante medición gravimétrica durante 45 minutos al pulsar una vez por segundo.

45 Ejemplo 1

El primer ejemplo se llevó a cabo usando el aparato de la figura 3. Se dispensó nitrito sódico acuoso (solución 1 molar) directamente en una cámara con un depósito de agente reductor líquido. El reductor era una solución 1 molar de ácido ascórbico con ácido maleico 1 molar añadido. El flujo a través de la cámara de reacción (Q_c) fue de 0,5 l/min de aire y la microbomba administraba 48 nl por pulso cada segundo.

Resultados:

La concentración promedio de NO de la cámara de reacción fue de aproximadamente 123 ppm, como se muestra en la Fig. 10.

La cantidad de NO que se genera puede calcularse usando la Ecuación 4, donde V_a es el flujo por segundo en ml dado por:

$$V_a = Q_c \cdot 1000/60 = 0,5 \cdot 1000/60 = 8,3 \text{ ml/seg}$$

$$N_{NO} = C_{NO} \cdot 10^{-6} \cdot 4,16 \times 10^{-5} \cdot V_a \quad \text{Ecuación 4}$$

$$N_{NO} = 123 \cdot 4,16 \cdot 8,3 / 100 = 42,5 \text{ nmoles}$$

La velocidad de la reacción no fue tan rápida, ya que la salida de NO no mostró pulsos distintos, sino que se mezcló en una salida continua. Durante la prueba, se observó que la reacción estaba teniendo lugar a cierta distancia por debajo de la superficie del reductor, formándose burbujas de gas y tardando un tiempo en llegar a la superficie. Esto probablemente causaba un retraso de tiempo en la salida a medida que el gas NO burbujeaba lentamente de la solución reductora.

Ejemplo 2

El siguiente ejemplo se llevó a cabo con el uso del aparato de la figura 4 que tiene un diseño de cámara donde se usó una bombona rotatoria para llevar una capa de reductor a la parte superior de la cámara donde se dispensaba el nitrito sódico acuoso (solución 1 molar) sobre la misma. Este diseño tenía como objetivo reducir el retraso asociado con la formación de burbujas de NO que se formaban por debajo de la superficie del reductor como se ve en el Ejemplo 1. El flujo a través de la cámara era de 0,5 l/min de aire y en este caso la microbomba generaba 42 nl por pulso. Después de cada impulso, la superficie de reacción rotatoria se hizo girar para llevar un agente reductor nuevo a los medios dispensadores. La superficie de reacción rotatoria fue tratada con papel de lija de 400 hilos para proporcionar una mejor retención del reductor. El tamaño de la cámara de reacción también se redujo en este diseño para acelerar de nuevo el tiempo de respuesta de la salida de NO.

Resultados:

Como se puede ver en el gráfico de la figura 11, el tiempo de respuesta de la reacción fue mucho más rápido con distintos pulsos de NO correspondientes a cada gotita de solución de nitrito sódico que se estaba suministrando. El tiempo total de reacción para cada pulso fue menos de 1 segundo. La concentración máxima de NO fue de aproximadamente 300 ppm, con una concentración promedio durante un período de 1 segundo de alrededor de 117 ppm. Esto corresponde a una producción de aproximadamente 40 nmoles de NO, pero como se puede ver, en un tiempo de reacción sustancialmente reducido.

Ejemplo 3

En este ejemplo, tanto el nitrito como el reductor se dispensaron con válvulas micro dispensadoras que se configuraron para depositar las gotitas de líquido en la misma ubicación en el fondo de la cámara de reacción. El aparato era como se describe en la Fig. 5. En este ejemplo, el nitrito sódico era una solución 2 molar y el reductor era una solución 1,5 molar de ácido ascórbico con ácido maleico 0,5 molar. La microbomba suministraba 42 nl por pulso de nitrato de sodio y la segunda bomba suministraba 54 nl por pulso de reductor, ambos fueron pulsados simultáneamente cada segundo. El flujo de gas a través de la cámara de reacción era 0,360 l/min de aire.

Resultados:

Cuando el sistema se puso en marcha por primera vez, la salida fue escasa como en el ejemplo 2 pero a medida que el líquido se acumulaba en el suelo de la cámara de reacción, la salida se volvió más similar al ejemplo 1 teniendo la salida un tiempo de reacción más largo y una salida promedio del NO administrado. En la condición de estado de régimen lento, la producción promedio fue de 385 ppm de NO.

Teniendo en cuenta un flujo de gas de 0,36 l/min, esto representa una producción de NO de 96 nmoles/pulso.

Ejemplo 4

En este ejemplo, llevado a cabo usando el aparato de la figura 1, se dispensó nitrito sódico líquido (solución 6 molar) sobre un reductor sólido que se había formado al producirse la evaporación de una solución que era 1 molar en ácido ascórbico y 1 molar en ácido maleico sobre un disco de polietileno formando de este modo una película cristalina delgada de agente reductor.

El flujo de gas a través de la cámara era de 5 l/min de aire.

La microbomba administraba 43 nl por pulso del nitrato de sodio 6 molar.

Resultados:

La salida de NO de la cámara de reacción dio como resultado una concentración máxima de 216 ppm de pico de NO que duró aproximadamente 1 segundo y que correspondía a una concentración promedio de 73 ppm durante el período de 1 segundo. Con un caudal de gas de 5 l/min de aire, esto corresponde a una administración de NO calculada por pulso de 252 nmoles/pulso, que es muy próxima a la concentración de 43 nl x 6 molar prevista, lo que es igual a 258 nmoles de nitrito sódico administrado.

Volviendo por último a la figura 12, esta es una vista esquemática de un sistema de administración de NO para su uso, en el que el sistema tiene la capacidad de establecer la concentración de NO a administrar a un paciente. Como puede verse en la figura 12, hay, de nuevo, una bomba 92 que aspira aire de la habitación a través de un filtro 94 y bombea ese aire a través de la cámara de reacción 96 con un tubo de separación de membrana 98 opcional

5 situado aguas arriba de la cámara de reacción 96. El conducto 100 administra el gas que contiene NO desde la cámara de reacción 96 donde puede administrarse al paciente 102. Hay un sensor de NO 104 para determinar la concentración de NO en la corriente de gas administrado al paciente 102. Al igual que el sistema de la figura 8, un ventilador 106 permite respirar al paciente a través de una rama inspiratoria 108 por medio de un tubo endotraqueal o máscara facial 110, mientras que los gases exhalados del paciente se devuelven al ventilador 106 a través de una rama espiratoria 112.

10 También hay un control de suministro de líquido 114 que controla la reacción que ocurre dentro de la cámara de reacción 96 de manera que se controla la cantidad de NO generada en la cámara de reacción de NO 96 y un control de bomba 116 para controlar la bomba 92. En esta realización, hay también un sensor de flujo 118 que está ubicado en la rama inspiratoria 108 para medir el flujo del aire de respiración que está siendo proporcionado por el ventilador 106 al paciente 102 a través de esa rama inspiratoria 108.

15 En esta realización, por lo tanto, se proporciona un dispositivo de entrada 120 para que el usuario pueda introducir la concentración de NO deseada para administrar al paciente 102. Dado que el flujo hacia el paciente 102 es conocido a partir del sensor de flujo 118, el control de dispensación de líquido 114 puede controlar el NO generado en la cámara de reacción de NO para combinarlo con el flujo conocido para administrar a la concentración de NO establecida por el usuario mediante el dispositivo de entrada 120.

20 Los expertos en la materia reconocerán fácilmente numerosas adaptaciones y modificaciones que pueden realizarse en el sistema de generación de NO y el método de generación de NO de la presente invención que darán como resultado un método y sistema mejorados para generar e introducir directamente NO en la vía respiratoria de un paciente, todos los cuales estarán dentro del alcance de la presente invención como se define en las siguientes reivindicaciones. Por consiguiente, la invención debe limitarse solo por las siguientes reivindicaciones.

25

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para la administración intermitente o continua controlada de óxido nítrico (NO) al pulmón de un mamífero, comprendiendo dicho dispositivo:
- 5 una cámara de reacción (16, 54) en comunicación fluida con el mamífero;
 un sistema para introducir reactantes en la cámara de reacción que reaccionan en la misma para formar NO;
 una superficie de reacción móvil (24, 28) incluida en la cámara de reacción y que tiene una sal nitrito sólida o un reductor dispuesto sobre la misma;
- 10 un sistema dispensador de líquido controlable (12) adaptado para introducir gotitas acuosas líquidas que comprende un reductor disuelto o sal nitrito a una velocidad controlada sobre la superficie de reacción para formar NO para la administración al paciente por inhalación; y
 un sistema de control (68) para controlar la reacción entre los reactantes en la cámara de reacción para producir una cantidad predeterminada de NO para suministrarla al mamífero, en donde la administración de NO al pulmón se controla controlando la velocidad de las gotitas.
- 15
2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la sal nitrito o el reductor están recubriendo la superficie de reacción móvil (24, 28) en forma sólida.
- 20
3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que el sistema de control (68) incluye medios para provocar que dichas gotitas de líquido se reciban en diferentes ubicaciones en el reactante sólido revestido sobre la superficie de reacción.
4. El dispositivo de la reivindicación 3, en el que dicho medio comprende un sistema de movimiento adaptado para mover la superficie de reacción (24, 28), en donde el movimiento de la superficie de reacción incluye un movimiento por rotación o a lo largo de una trayectoria lineal.
- 25
5. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la sal nitrito es nitrito sódico y el reductor comprende ácido ascórbico, ácido maleico o una mezcla de los mismos.
- 30
6. El dispositivo de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que incluye además un dispositivo de paciente (72) para introducir a un paciente (60) el óxido nítrico generado en la cámara de reacción (54).
7. El dispositivo de la reivindicación 6, que incluye además una bomba (50) para aspirar el aire ambiente y pasar el aire ambiente de forma forzada a través de la cámara de reacción (54) para recoger el óxido nítrico generado en la cámara de reacción, incluyendo dicha bomba un controlador de bomba (66) para controlar el funcionamiento de la misma para un funcionamiento continuo o intermitente.
- 35
8. El dispositivo de la reivindicación 7, que incluye además medios de filtro de membrana (56) para reducir el contenido de oxígeno del aire aspirado a la cámara de reacción (54), estando dicho medio de filtro situado en comunicación fluida entre la bomba (50) y la cámara de reacción (54)
- 40
9. El dispositivo de la reivindicación 6, que incluye además un ventilador (74) para proporcionar un gas inspiratorio al paciente a través del dispositivo de paciente de modo que se introduce óxido nítrico en el dispositivo de paciente junto con el gas inspiratorio del ventilador.
- 45
10. El dispositivo de la reivindicación 6, que incluye además medios para eliminar el NO₂ del gas proporcionado al paciente.
- 50
11. El dispositivo de la reivindicación 9, que incluye además un dispositivo de entrada para introducir una concentración deseada de óxido nítrico para administrar al paciente (60) y un sensor de flujo (70) para determinar el flujo de gas proporcionado por el ventilador (74), en donde la cantidad de óxido nítrico administrada al paciente se basa en la concentración deseada introducida en el dispositivo de entrada, calculándose dicha cantidad en función de una medición del volumen alveolar del paciente y la concentración deseada de óxido nítrico que debe proporcionarse al paciente.
- 55

Figura 1. Nitrito líquido sobre un reductor sólido

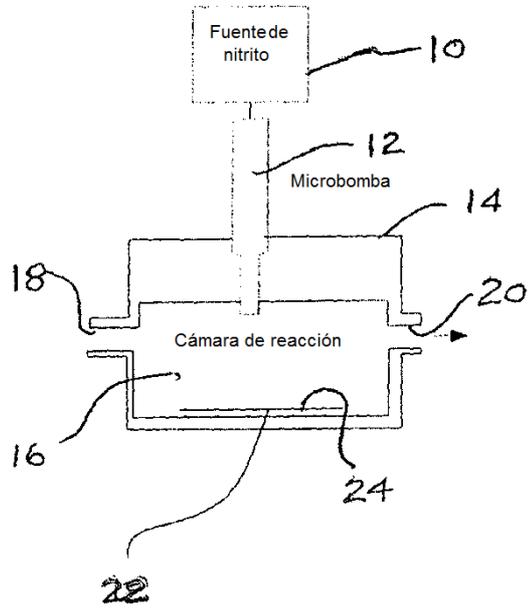


Figura 2. Nitrito líquido sobre un reductor sólido en un mecanismo de avance de cinta

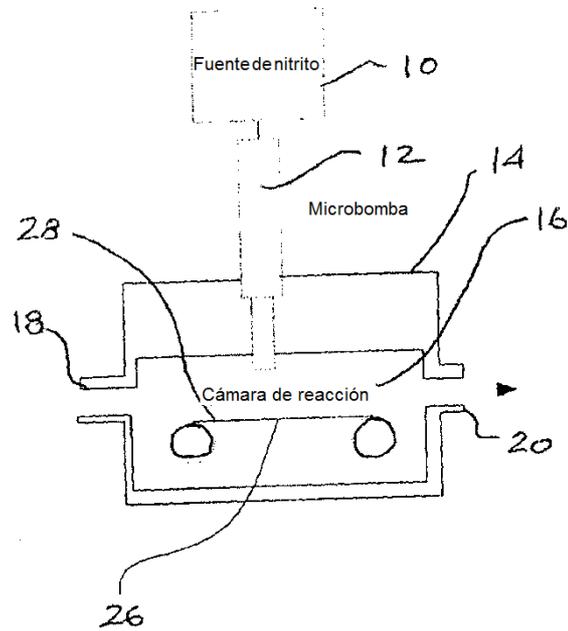


Figura 3. Nitrito sódico acuoso en reductor líquido

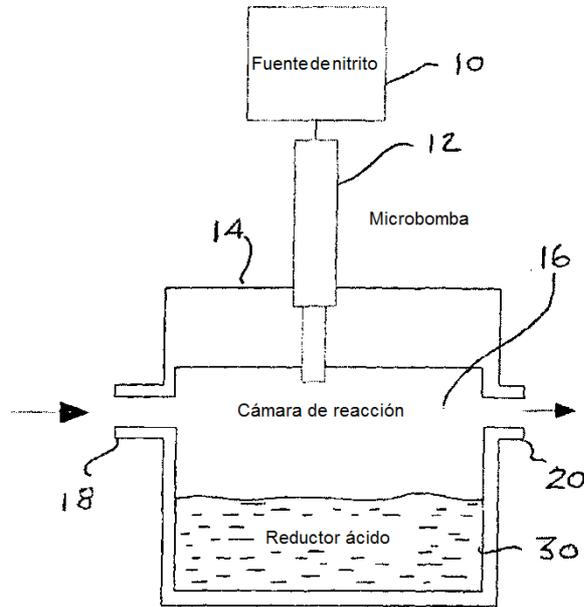


Figura 4. Nitrito sódico acuoso en reductor líquido sobre una superficie rotatoria

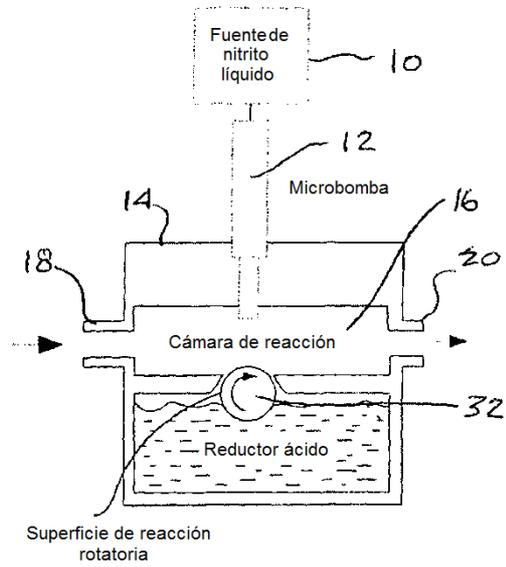


Figura 5. Nitrito líquido y reductor líquido dispensado en la superficie de reacción

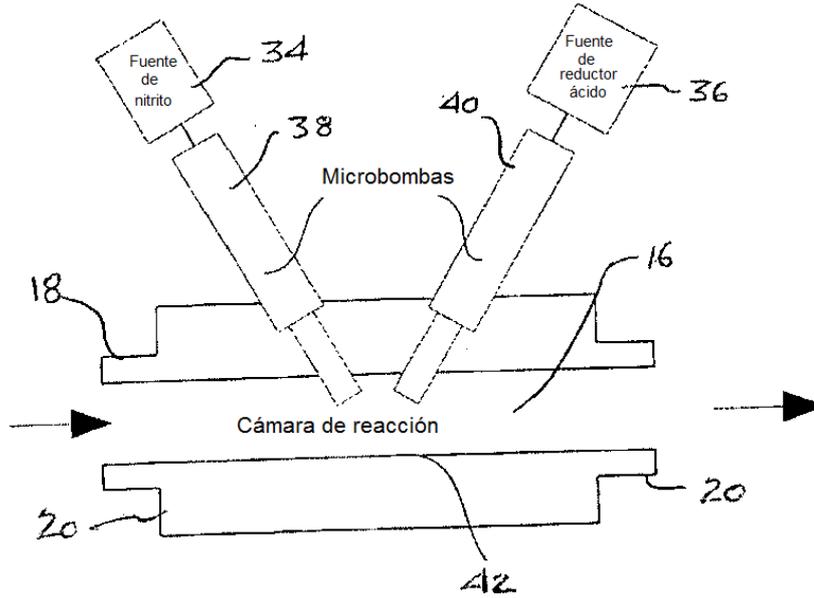


Figura 6. Filtración por membrana para reducir los niveles de oxígeno en la cámara de gas / 44



Figura 7. Administración de NO a un paciente con respiración espontánea

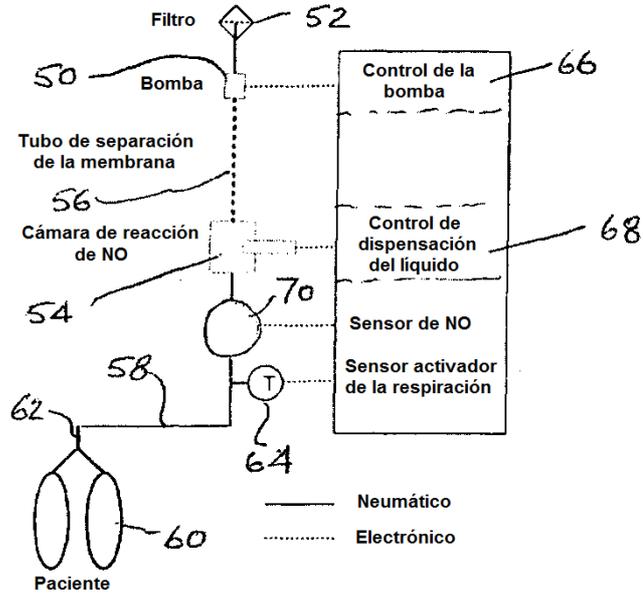


Figura 8. Administración de NO a un paciente ventilado

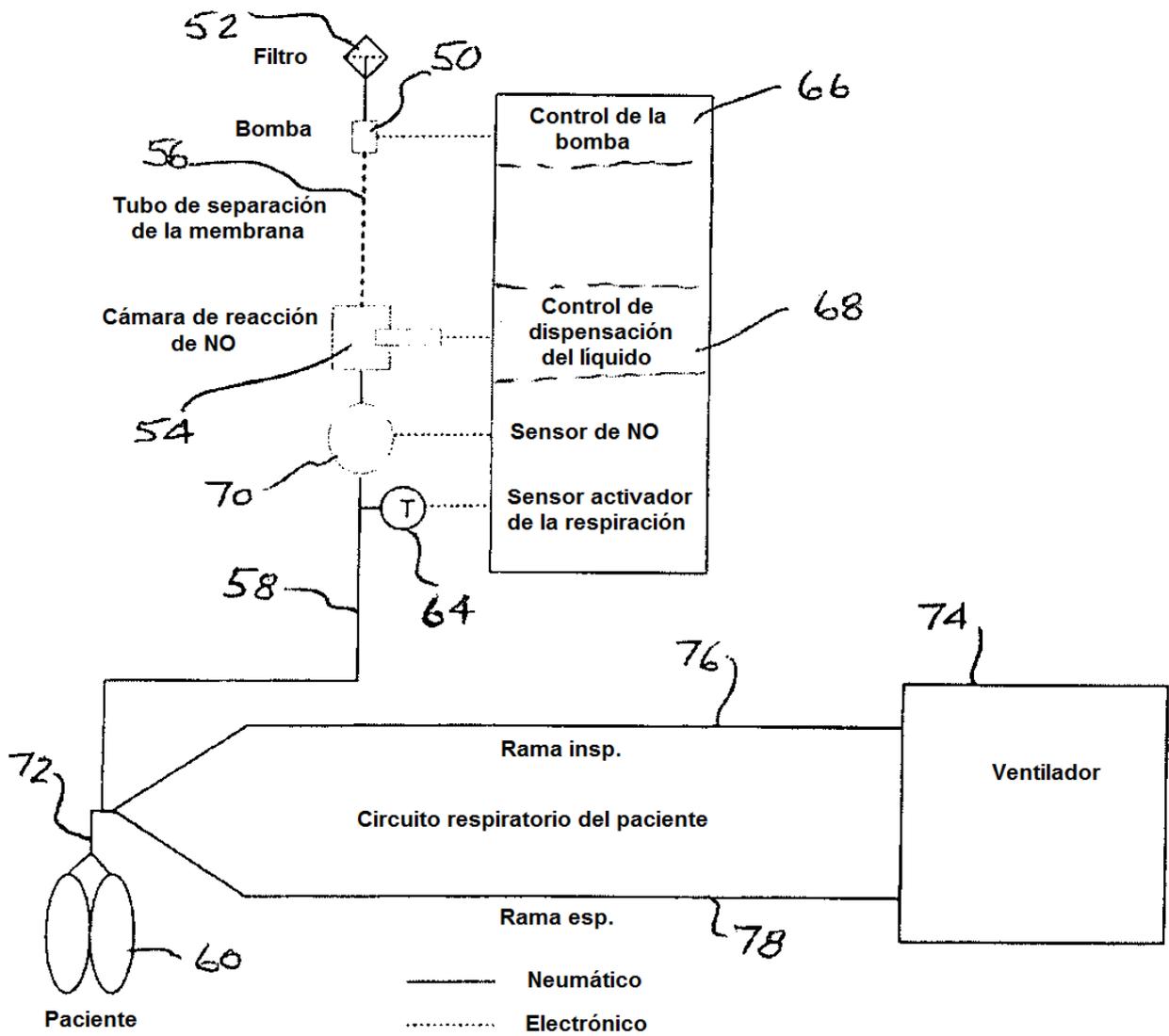
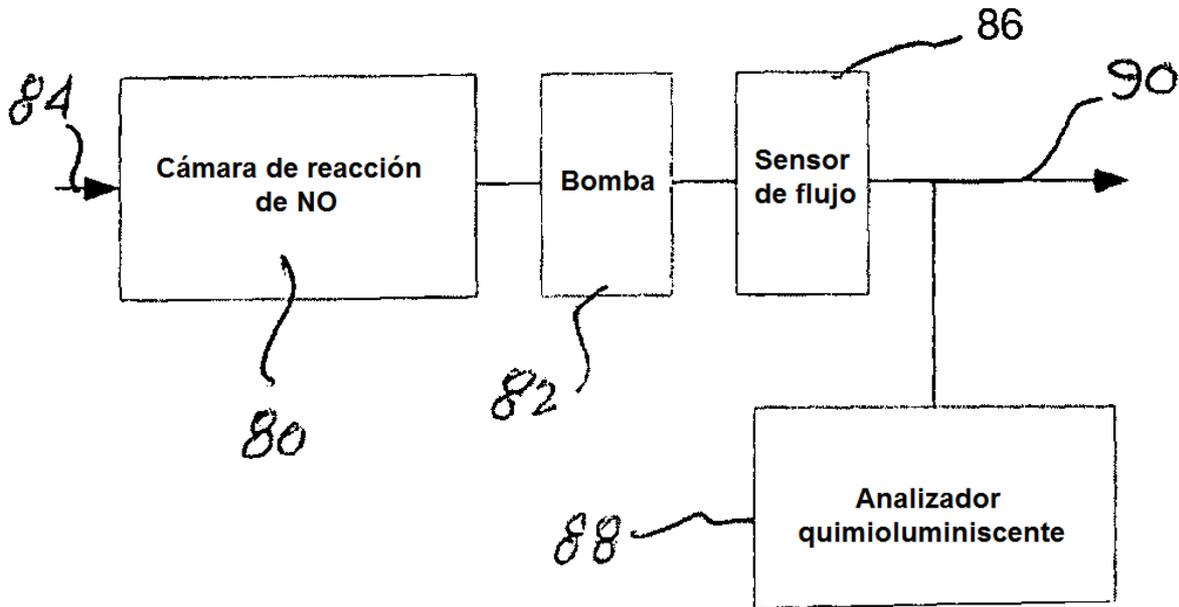


Figura 9. Configuración de la prueba para la monitorización de la salida de NO de las cámaras de generación de NO



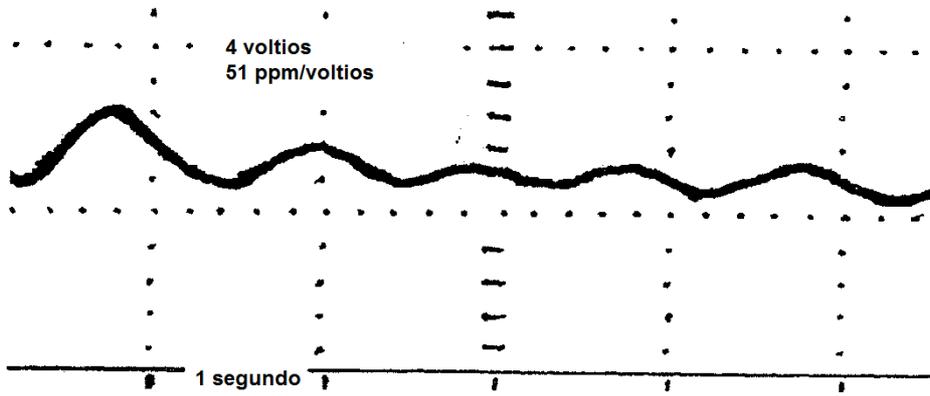


FIG. 10

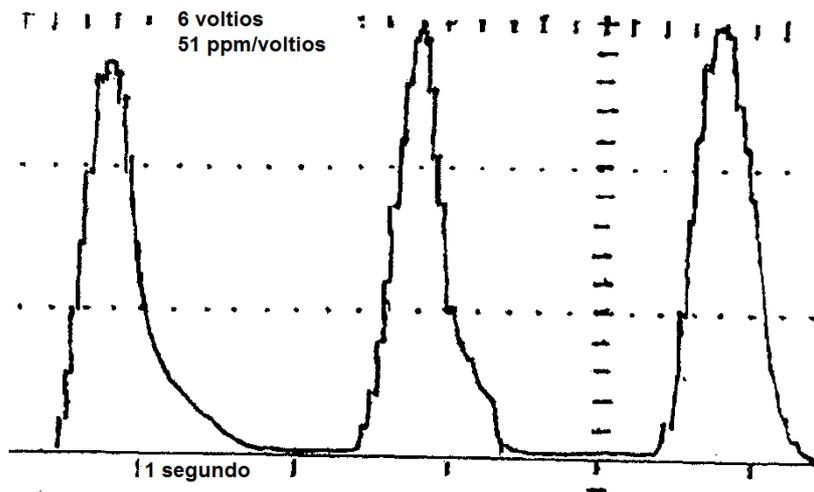


FIG. 11

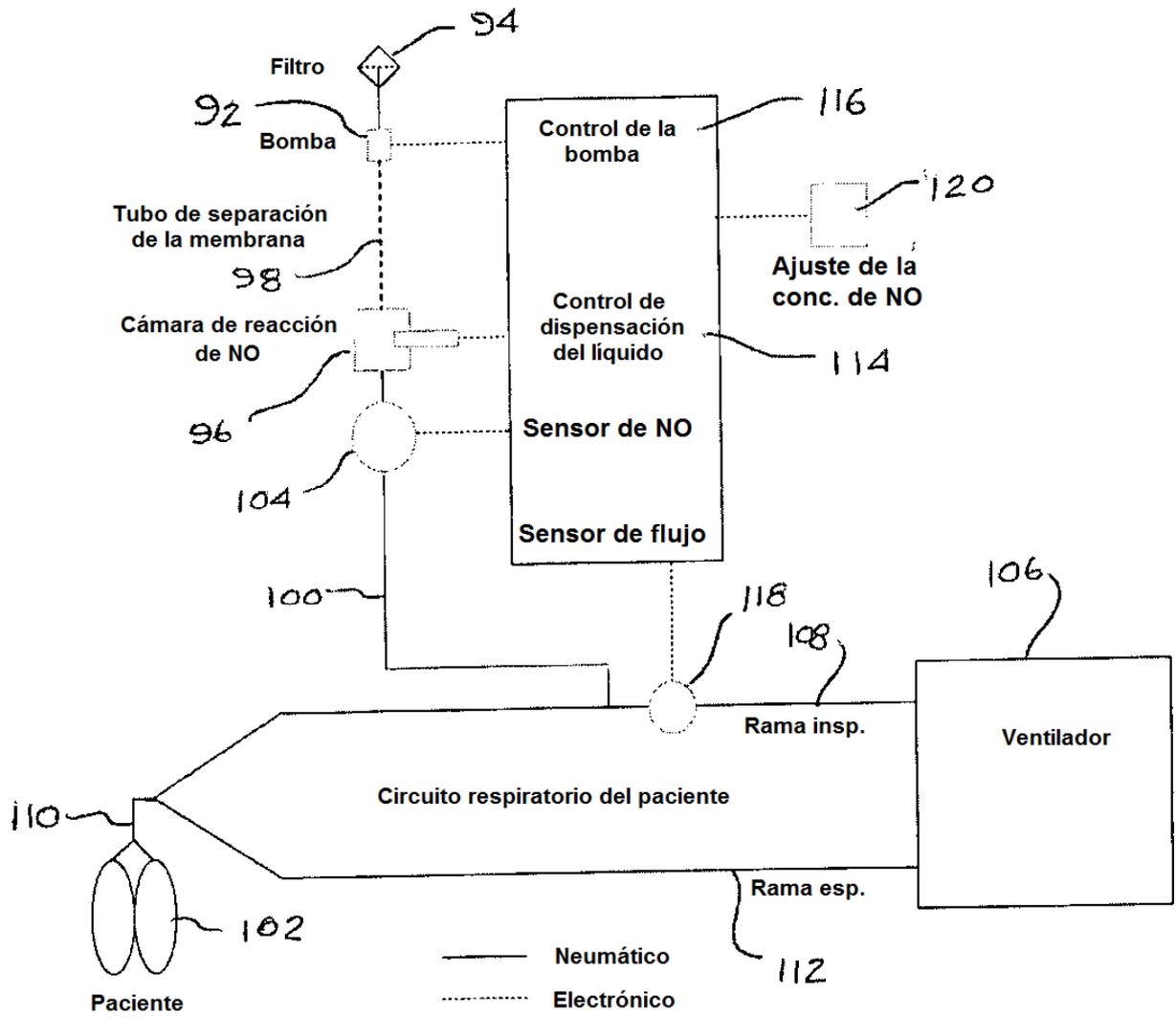


FIG. 12