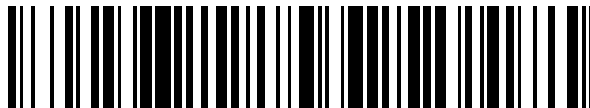


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 974**

51 Int. Cl.:

| | |
|-------------------|-----------|
| A61M 16/12 | (2006.01) |
| A61K 9/72 | (2006.01) |
| A61K 33/02 | (2006.01) |
| A61M 16/10 | (2006.01) |
| A61M 16/08 | (2006.01) |
| A61M 15/02 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2011 PCT/US2011/051106**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.03.2012 WO12034089**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2011 E 11776928 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2613839**

54 Título: **Composiciones, métodos y artículos que se refieren al óxido nítrico farmacéutico y los sistemas controlados de administración al paciente del mismo**

30 Prioridad:

10.09.2010 US 381875 P

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

08.05.2019

73 Titular/es:

**INO THERAPEUTICS LLC (100.0%)
53 Frontage Road, Third floor
Hampton, NJ 08827 , US**

72 Inventor/es:

**DUMPIT, RONALD F.;
DECKWERTH, THOMAS L.;
WINTNER, EDWARD;
MONTGOMERY, FREDERICK J. y
BATHE, DUNCAN P.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 711 974 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

Composiciones, métodos y artículos que se refieren al óxido nítrico farmacéutico y los sistemas controlados de administración al paciente del mismo

5

Campo técnico

Los aspectos de la presente invención se refieren a un aparato que comprende una cinta construida a partir de un sustrato de polímero hidrófilo poroso que tiene poros, un tamaño promedio de poro, y un espesor de sustrato, y un reductor en forma de partículas dispuesto entre los poros y sobre una superficie de la cinta formando una película, teniendo el reductor en forma de partículas un tamaño promedio de partícula, y, teniendo la película una densidad superficial del reductor en forma de partículas y un espesor de película.

10

Antecedentes de la invención

15

Se describe un reactor portátil para colocar al lado de la cama del paciente que genera óxido nítrico farmacéutico mediante la reacción entre una solución de nitrito y un reductor en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos de titularidad compartida N.º 2007/0190184 A1 titulada "Method and Apparatus for Generating Nitric Oxide for Medical Use" que se presentó el 16 de febrero de 2006 con n.º de serie 11/355.670 de Montgomery FJ et al. Sería deseable proporcionar medios alternativos para generar óxido nítrico a administrar a un paciente además del reactor descrito en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2007/0190184 A1.

20

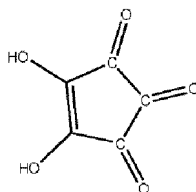
Sumario de la invención

25

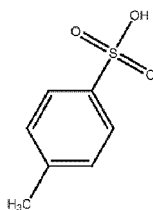
La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. El aparato comprende una cinta construida a partir de un sustrato de polímero hidrófilo poroso que tiene poros, un tamaño promedio de poro, y, un espesor de sustrato, y, un reductor en forma de partículas dispuesto entre los poros y sobre una superficie de la cinta formando una película, teniendo el reductor en forma de partículas un tamaño promedio de partícula, y, teniendo la película una densidad superficial del reductor en forma de partículas y un espesor de película.

30

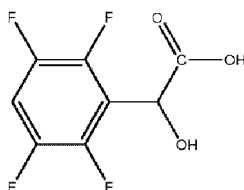
El reductor comprende uno o más compuestos de acuerdo con las siguientes estructuras:



35 (ácido crocónico),



40 (ácido p-tolueno sulfónico), y

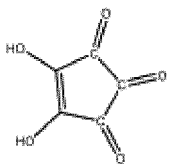


(ácido 2,3,5,6-tetrafluoromandélico), o, una sal, éster, anhídrido, forma cristalina, forma amorfa del mismo, o una combinación de los mismos, o, una combinación de reductores de los mismos.

45

ES 2 711 974 T3

En una realización ilustrativa, el reductor comprende ácido crocónico de acuerdo con la estructura,



5 o una de sus sales.

En otra realización ilustrativa, el polímero hidrófilo poroso es una poliamida de nailon.

10 En otra realización ilustrativa, el tamaño de poro promedio está en el intervalo de 0,1-20 μm , y, el espesor del sustrato está en el intervalo de 50-200 μm .

En otra realización ilustrativa, el tamaño de poro promedio está en el intervalo de 0,22-5,0 μm , y, el espesor del sustrato está en el intervalo de 65-125 μm .

15 En otra realización ilustrativa, el tamaño de partícula promedio está en el intervalo de 1-32 μm , y, la densidad del reductor en forma de partículas está en el intervalo de 1-15 M.

En otra realización ilustrativa, el tamaño de partícula promedio está en el intervalo de 1-20 μm , y, la densidad del reductor en forma de partículas está en el intervalo de 10-12 M.

20 En otra realización ilustrativa, el reductor en forma de partículas está unido al sustrato mediante una reacción in situ entre el reductor en forma de partículas, un alcohol y el sustrato.

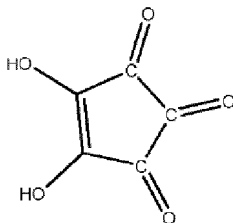
En otra realización ilustrativa, el tamaño de partícula promedio está en el intervalo de 20-32 μm .

25 En otra realización ilustrativa, la densidad superficial está en el intervalo de 2-25 $\mu\text{moles/cm}^2$, y, el espesor de la película está en el intervalo de 8-40 μm .

30 En otra realización ilustrativa, la densidad superficial está en el intervalo de 8-9 $\mu\text{moles/cm}^2$, y, el espesor de la película está en el intervalo de 10-23 μm .

En otra realización ilustrativa, el sustrato es una cinta enrollable.

35 La cinta se puede fabricar aplicando una suspensión que comprende el reductor en forma de partículas y un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, isopropílico o una combinación de los mismos al sustrato, en el que el reductor en forma de partículas es cristalino, y, en el que la densidad del reductor en forma de partículas está en el intervalo de 1^{-15} M o 10^{-12} M. El alcohol puede comprender metanol absoluto USP, etanol absoluto USP, o una mezcla de los mismos. La suspensión puede comprender el intervalo de 1-50 mg/ml o 1-20 mg/ml del reductor en forma de partículas. La suspensión puede comprender además 0,01-0,1 % v/v de glicerol y 1-3 % v/v de almidón, el reductor en forma de partículas puede comprender ácido crocónico de acuerdo con la estructura



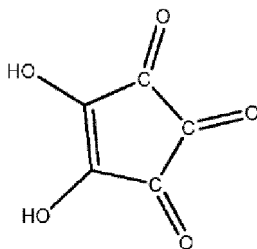
45 o, una sal del mismo.

Un método ilustrativo para preparar la cinta puede incluir proporcionar la cinta construida a partir del sustrato de polímero hidrófilo poroso que tiene poros, el tamaño promedio de poro, y, el espesor de sustrato, y, aplicar al sustrato la suspensión que comprende el reductor en forma de partículas que tiene el tamaño de partícula promedio y el alcohol seleccionado entre metanol, etanol, isopropílico o una combinación de los mismos.

50 En un ejemplo, el alcohol comprende metanol absoluto USP, etanol absoluto USP, o una mezcla de los mismos.

En otro ejemplo, la suspensión comprende el intervalo de 1-50 mg/ml o 1-20 mg/ml del reductor en forma de partículas.

En otro ejemplo, el reductor comprende ácido crocónico de acuerdo con la estructura



5 o una de sus sales.

En otro ejemplo, el polímero hidrófilo poroso es una poliamida de nailon, y, el sustrato es una cinta enrollable.

10 El aparato también comprende un dispositivo pulsador de líquido adaptado para pulsar gotículas de líquido de una fuente farmacéutica líquida que comprende agua, iones nitrilo (NO_2^-), un agente de viscosidad, y, un tensioactivo no detergente sobre la cinta que genera pulsos de óxido nítrico gaseoso.

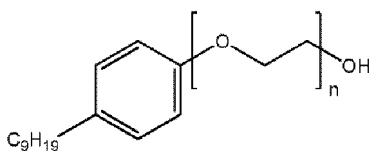
15 En una realización ilustrativa de la fuente líquida, el tensioactivo no detergente es no iónico, y, el agua es agua desionizada, y está filtrada con un equipo millipore.

En otra realización ilustrativa de la fuente líquida, el tensioactivo no iónico no detergente comprende un nonilfenol etoxilado. En otra realización ilustrativa de la fuente líquida,

20 comprende 0,01-5,0 % v/v del nonilfenol etoxilado.

En otra realización ilustrativa de la fuente líquida, comprende 0,01-1,0 % v/v del nonilfenol etoxilado.

25 En otra realización ilustrativa de la fuente líquida, el nonilfenol etoxilado es un compuesto de acuerdo con la estructura



en la que el peso molecular promedio es de aproximadamente 616.

30 En otra realización ilustrativa de la fuente líquida, el agente de viscosidad comprende polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de 3500-20.000.

35 En otra realización ilustrativa de la fuente líquida, el agente de viscosidad comprende polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 4400-4600.

En otra realización ilustrativa de la fuente líquida, comprende 1-20 % v/v del polietilenglicol.

En otra realización ilustrativa de la fuente líquida, comprende 4-6 % v/v del polietilenglicol.

40 En otra realización ilustrativa de la fuente líquida, tiene una viscosidad en el intervalo de 8-15 cp.

La fuente líquida se puede preparar disolviendo NaNO_2 para producir NO_2^- 0,1-10 M.

45 En otro ejemplo, la fuente líquida se puede preparar disolviendo NaNO_2 para producir NO_2^- 1-6 M.

En otra realización ilustrativa de la fuente líquida, está prácticamente exenta de O_2 disuelto.

50 La invención es un dispositivo o aparato médico para fabricar óxido nítrico gaseoso que comprende un cerramiento que define una cámara del reactor que tiene un puerto de entrada de gas y un puerto de salida de gas, adaptado el puerto de entrada para recibir un flujo de aire (el flujo de aire se puede mezclar posteriormente con una corriente de O_2 y/o N_2 gas), y, adaptado el puerto de salida de gas para extraer un flujo de gas; una cinta construida a partir de un sustrato de polímero hidrófilo poroso que tiene poros, el tamaño promedio de poro, y, el espesor del sustrato; y, el reductor en forma de partículas dispuesto entre los poros y sobre la superficie de la cinta formando la película,

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
- teniendo el reductor en forma de partículas el tamaño promedio de partícula, y, teniendo la película una densidad superficial del reductor en forma de partículas y el espesor de película, dispuesta la cinta dentro de la cámara de reacción, y, enrollada la cinta alrededor de rodillos primero y segundo de un mecanismo de enrollado, adaptado el mecanismo de enrollado para enrollar la cinta dentro de la cámara de reacción; y, un dispositivo pulsador de líquido adaptado para pulsar gotículas de líquido de la fuente de líquido que comprende el agua, NO_2^- , agente de viscosidad, y, tensioactivo no detergente sobre la cinta que genera pulsos del óxido nítrico gaseoso. El reductor comprende uno o más de ácido crocónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 2,3,5,6-tetrafluoromandélico.
- En una realización ilustrativa del dispositivo o aparato médico, el dispositivo pulsador de líquido está en comunicación de fluidos con un puerto de entrada de líquido situado en el cerramiento.
- En una realización ilustrativa del dispositivo o aparato médico, el mecanismo de enrollado es un casete.
- En otra realización ilustrativa del dispositivo o aparato médico, el dispositivo pulsador de líquido es un cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico.
- En otra realización ilustrativa del dispositivo o aparato médico, el cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico está adaptado para generar gotículas de líquido que tienen un volumen en el intervalo de 10-100 picolitros.
- En otra realización ilustrativa del dispositivo o aparato médico, el cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico está adaptado para generar pulsos de gotículas a una frecuencia de hasta 12 MHz.
- En otra realización ilustrativa del dispositivo o aparato médico, el cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico está adaptado para generar 10-100 nl por pulso de la fuente de líquido.
- En otra realización ilustrativa del dispositivo o aparato médico, el cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico está adaptado para generar 25-75 nl por pulso de la fuente de líquido.
- En otra realización ilustrativa del dispositivo o aparato médico, el cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico está adaptado para generar aproximadamente 48 nl por pulso de la fuente de líquido.
- Un método ilustrativo para generar pulsos de óxido nítrico farmacéutico puede comprender atomizar la fuente de líquido que comprende agua, NO_2^- , agente de viscosidad, y, tensioactivo no detergente generador de gotículas de líquido; pulsar las gotículas de líquido sobre un sustrato construido a partir del sustrato de polímero hidrófilo poroso que tiene poros, el tamaño promedio de poro, y, el espesor de sustrato, y, el reductor en forma de partículas dispuesto entre los poros y sobre la superficie del sustrato formando la película, teniendo el reductor en forma de partículas el tamaño promedio de partícula, y, teniendo la película una densidad superficial de reductor en forma de partículas y el espesor de película; y, generar los pulsos de óxido nítrico farmacéutico.
- En un ejemplo del método para generar pulsos de óxido nítrico farmacéutico, las gotículas de líquido tienen un volumen en el intervalo de 10-100 picolitros. Los pulsos de gotículas de agua se pueden generar a una frecuencia de hasta 12 MHz, y, se pueden generar 10-100, 25-75 o 48 nl por pulso de la fuente líquida.
- En otro ejemplo del método para generar pulsos de óxido nítrico farmacéutico, los pulsos del óxido nítrico farmacéutico generado se mezclan con un caudal de aire para producir un flujo de gas que comprende óxido nítrico a una concentración comprendida en el intervalo de 0,1-900 ppm.
- Un método ilustrativo de administración controlada del óxido nítrico farmacéutico al pulmón de un paciente humano que lo necesita mediante inhalación puede comprender la atomización continua, espontánea o intermitente de la fuente de líquido que comprende agua, NO_2^- , agente de viscosidad, y, tensioactivo no detergente generador de las gotículas de líquido, estando la molaridad del NO_2^- predeterminada; pulsar de forma continua, espontánea o intermitente las gotículas de líquido sobre el sustrato construido a partir del sustrato de polímero hidrófilo poroso que tiene poros, el tamaño promedio de poro, y, el espesor de sustrato, y, el reductor en forma de partículas dispuesto entre los poros y sobre la superficie del sustrato formando la película, teniendo el reductor en forma de partículas el tamaño promedio de partícula, y, teniendo la película una densidad superficial de reductor en forma de partículas y el espesor de película; generar los pulsos de óxido nítrico farmacéutico gaseoso; controlar la cantidad de óxido nítrico generado en los pulsos mediante el control de la frecuencia de las gotículas pulsadas sobre la película; controlar el flujo de aire adaptado para mezclarse con los pulsos del óxido nítrico farmacéutico gaseoso produciendo una concentración predeterminada de óxido nítrico en un flujo de gas; y, administrar el flujo de gas al pulmón del paciente humano que lo necesita mediante inhalación.
- En un ejemplo del método de administración controlada, el método además comprende tratar el flujo de aire para eliminar la humedad y los contaminantes aéreos y/o para tratar el flujo de aire que atraviesa el dispositivo de generación de óxido nítrico para eliminar el O_2 .

En otro ejemplo del método, este incluye además detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de gas, detectar la respiración del paciente, y, disparar la administración del flujo de gas al paciente mediante inhalación.

El método puede incluir además ventilar al paciente creando un flujo de inspiración y un flujo de expiración.

5 El método puede también incluir además ventilar al paciente creando un flujo de inspiración y un flujo de expiración, mezclando el flujo de gas con el flujo de inspiración; detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de gas; y, detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de inspiración antes de dicha mezcla con el flujo de gas.

10 El método puede también incluir además ventilar al paciente creando el flujo de inspiración y el flujo de expiración, mezclando el flujo de gas con el flujo de inspiración; detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de inspiración antes de dicha mezcla con el flujo de gas; y, detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de inspiración después de dicha mezcla con el flujo de gas.

15 El método también puede incluir configurar una concentración predeterminada de óxido nítrico que se debe administrar al pulmón del paciente humano.

En otro ejemplo del método, el flujo de gas administrado a los pulmones del paciente comprende óxido nítrico a una concentración comprendida en el intervalo de 0,1-900 ppm.

20 Otro método ilustrativo de administración controlada del óxido nítrico farmacéutico al pulmón de un paciente humano que lo necesita mediante inhalación puede comprender la atomización continua, espontánea o intermitente de la fuente de líquido que comprende agua, NO_2^- , agente de viscosidad, y, tensioactivo no detergente generador de las gotículas de líquido, estando la molaridad del NO_2^- predeterminada; pulsar de forma continua, espontánea o intermitente las gotículas de líquido sobre el sustrato construido a partir del sustrato de polímero hidrófilo poroso que
25 tiene poros, el tamaño promedio de poro, y, el espesor de sustrato, y, el reductor en forma de partículas dispuesto entre los poros y sobre la superficie del sustrato formando la película, teniendo el reductor en forma de partículas el tamaño promedio de partícula, y, teniendo la película una densidad superficial de reductor en forma de partículas y el espesor de película; generar los pulsos de óxido nítrico farmacéutico; controlar la cantidad de óxido nítrico generado
30 en los pulsos mediante el control de la frecuencia de las gotículas pulsadas sobre la película; ventilar al paciente creando el flujo de inspiración y el flujo de expiración; controlar el flujo de inspiración, mezclando el flujo de inspiración con los pulsos del óxido nítrico farmacéutico gaseoso produciendo una concentración predeterminada de óxido nítrico en el flujo de inspiración; detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de inspiración antes de
35 mezclar el flujo de gas con el flujo de inspiración; detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de inspiración después de mezclar el flujo de gas con el flujo de inspiración; detectar una concentración predeterminada de óxido nítrico en el flujo de inspiración que se produce después de mezclar el flujo de gas con el flujo de inspiración; y, administrar el flujo de inspiración que contiene la concentración predeterminada de óxido nítrico farmacéutico al pulmón del paciente humano. En un ejemplo, el flujo de gas administrado a los pulmones del paciente comprende
40 óxido nítrico a una concentración comprendida en el intervalo de 0,1-900 ppm.

45 El dispositivo o aparato médico se puede usar con un sistema de suministro para una administración controlada del farmacéutico gas al pulmón de un paciente humano que lo necesita mediante inhalación, en el que el dispositivo o aparato y el sistema de suministro comprenden el cerramiento que define la cámara del reactor que tiene el puerto de entrada de gas y el puerto de salida de gas, el puerto de entrada adaptado para recibir un flujo de aire, y, adaptado el puerto de salida de gas para extraer un flujo de gas; la cinta construida a partir de un sustrato de polímero hidrófilo poroso que tiene poros, el tamaño promedio de poro, y, el espesor de sustrato, y, el reductor en forma de partículas dispuesto entre los poros y sobre la superficie de la cinta formando la película, teniendo el reductor en forma de partículas el tamaño promedio de partícula, y, teniendo la película una densidad superficial de reductor en forma de partículas y el espesor de película, dispuesta la cinta dentro de la cámara de reacción, y,
50 enrollada la cinta alrededor de rodillos primero y segundo del mecanismo de enrollado, adaptado el mecanismo de enrollado para enrollar la cinta dentro de la cámara de reacción; el dispositivo pulsador de líquido adaptado para pulsar gotículas de líquido de la fuente de líquido que comprende agua, NO_2^- , agente de viscosidad, y, tensioactivo no detergente sobre la cinta que genera los pulsos de óxido nítrico gaseoso; una bomba de aire adaptada para bombear el flujo de aire al puerto de entrada, mezclando el flujo de aire con los pulsos del óxido nítrico gaseoso
55 produciendo el flujo de gas adaptado para salir de la cámara del reactor a través del puerto de salida de gas; y, un sistema de control en comunicación electrónica con un adaptador para controlar la bomba de aire, dispositivo pulsador de líquido, y, mecanismo de enrollado, respectivamente. El reductor comprende uno o más de ácido crocónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 2,3,4,6-tetrafluoromandélico.

60 En un ejemplo del dispositivo médico y del sistema de suministro, este incluye además un filtro de aire adaptado para eliminar la humedad y los contaminantes aéreos del flujo de aire y/o un separador de membrana adaptado para eliminar el O_2 del flujo de aire que atraviesa el dispositivo de generación de óxido nítrico.

65 En otro ejemplo del dispositivo médico y del sistema de suministro, el mecanismo de enrollado es un casete, y, una cánula nasal, máscara de gas o tubo endotraqueal adaptado para administrar el flujo de gas están incluidos.

En otro ejemplo del dispositivo médico y del sistema de suministro, este incluye además un detector de óxido nítrico adaptado para detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de gas, estando el sistema de control en comunicación electrónica con dicho detector de óxido nítrico.

- 5 En otro ejemplo del dispositivo médico y del sistema de suministro, este incluye además un detector de inicio de la respiración adaptado para detectar la respiración del paciente, estando el sistema de control en comunicación electrónica con el detector del inicio de la respiración.

- 10 En otro ejemplo del dispositivo médico y del sistema de suministro, este incluye además un circuito de ventilación en comunicación con el flujo de gas, incluyendo el circuito ventilador un ventilador mecánico, una rama de inspiración que tiene un flujo de inspiración, y, una rama de expiración que tiene un flujo de expiración.

- 15 En otro ejemplo del dispositivo médico y del sistema de suministro, este incluye además el circuito ventilador que incluye el ventilador mecánico, la rama de inspiración, y, la rama de expiración, mezclando el flujo de gas con el flujo de inspiración; y, un detector de óxido nítrico en comunicación electrónica con el sistema de control y adaptado para detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de inspiración antes de dicho mezclado con el flujo de gas.

- 20 En otro ejemplo del dispositivo médico y del sistema de suministro, este incluye además el circuito de ventilación en comunicación con el flujo de gas, incluyendo el circuito ventilador el ventilador mecánico, teniendo la rama de inspiración el flujo de inspiración, y, teniendo la rama de expiración el flujo expiración, mezclando el flujo de gas con el flujo de inspiración; un detector en comunicación electrónica con el sistema de control y adaptado para detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de inspiración antes de dicho mezclado con el flujo de gas; y, otro detector en comunicación electrónica con el sistema de control y adaptado para detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de inspiración después de dicho mezclado con el flujo de gas.

- 25 En otro ejemplo del dispositivo médico y del sistema de suministro, este incluye además un fijador de la concentración de óxido nítrico en comunicación electrónica con el sistema de control y adaptado para fijar una concentración predeterminada de ácido nítrico a administrar al pulmón del paciente, tal como una concentración de óxido nítrico en el intervalo de 0,1 ppm a 900 ppm.

- 30 El dispositivo o aparato médico se puede usar con otro sistema de suministro para una administración controlada del farmacéutico gas al pulmón de un paciente humano que lo necesita mediante inhalación, en el que el dispositivo o aparato y el sistema de suministro incluye el circuito ventilador que incluye el ventilador mecánico, teniendo la rama de inspiración el flujo de inspiración, y, teniendo la rama de expiración el flujo expiración; definiendo el cerramiento la cámara de reacción dispuesta en la rama de inspiración, teniendo el cerramiento el puerto de entrada de gas, el puerto de salida de gas, y, un puerto de entrada de la rama de inspiración, adaptado el puerto de entrada para recibir el flujo de aire, y, adaptado el puerto de entrada de la rama de inspiración para recibir el flujo de inspiración, y, adaptado el puerto de salida de gas para extraer el flujo de gas hacia la rama de inspiración; la cinta construida a partir de: el sustrato de polímero hidrófilo poroso que tiene poros, el tamaño promedio de poro, y, el espesor de sustrato, y, el reductor en forma de partículas dispuesto entre los poros y sobre la superficie de la cinta formando la película, teniendo el reductor en forma de partículas el tamaño promedio de partícula, y, teniendo la película una densidad superficial de reductor en forma de partículas y el espesor de película, dispuesta la cinta dentro de la cámara de reacción, y, enrollada la cinta alrededor de los rodillos primero y segundo del mecanismo de enrollado, adaptado el mecanismo de enrollado para enrollar la cinta dentro de la cámara de reacción; el dispositivo pulsador de líquido adaptado para pulsar gotículas de líquido de la fuente de líquido que contiene el agua, NO_2^- , agente de viscosidad, y, tensioactivo no detergente sobre la cinta que genera los pulsos de óxido nítrico gaseoso; la bomba de aire adaptada para bombear el flujo de aire al puerto de entrada, mezclando el flujo de aire con los pulsos del óxido nítrico gaseoso y el flujo de inspiración produciendo el flujo de gas adaptado para salir de la cámara del reactor a través del puerto de salida de gas; un detector de óxido nítrico adaptado para detectar la concentración de óxido nítrico en el flujo de inspiración antes de dicho mezclado del flujo de aire, pulsos de óxido nítrico y flujo de inspiración; otro detector de óxido nítrico adaptado para detectar la concentración de óxido nítrico en la rama de inspiración tras el mezclado con el flujo de aire, pulsos de óxido nítrico y flujo de inspiración; y, el sistema de control en comunicación electrónica con un adaptador para controlar la bomba de aire, dispositivo pulsador de líquido, y, mecanismo de enrollado, respectivamente, y, en comunicación electrónica con el primer y el segundo detectores de óxido nítrico, respectivamente. El reductor comprende uno o más de ácido crocónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido 2,3,4,6-tetrafluoromandélico.

- 60 En un ejemplo de este dispositivo médico y del sistema de suministro, este incluye además el filtro de aire adaptado para eliminar la humedad y los contaminantes aéreos del flujo de aire y/o un separador de membrana adaptado para eliminar el O_2 del flujo de aire. El mecanismo de enrollado también puede ser un casete, y, una cánula nasal, máscara de gas o tubo endotraqueal adaptado para administrar el flujo de gas pueden estar incluidos.

- 65 En otro ejemplo de este dispositivo médico y del sistema de suministro, este incluye además un fijador de la concentración de óxido nítrico en comunicación electrónica con el sistema de control, el sistema de control adaptado para fijar una concentración predeterminada de óxido nítrico administrado al pulmón del paciente.

En otro ejemplo de este dispositivo médico y del sistema de suministro, una concentración de óxido nítrico en el intervalo de 0,1 ppm a 900 ppm se administra al pulmón del paciente.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Fig. 1 es una ilustración esquemática de un reactor que genera óxido nítrico, mediante el cual, una solución de nitrito que contiene un tensioactivo no detergente se atomiza mediante una microbomba y una boquilla para producir gotículas que contienen nitrito, mediante lo cual, las gotículas entran en contacto con una cinta polimérica hidrófila que se ha tratado (es decir, se ha revestido y/o impregnado) con un compuesto reductor en forma de partículas, mediante lo cual, el nitrito (NO_2^-) reacciona con el reductor en forma de partículas produciendo pulsos de gas de óxido nítrico que se mezcla con un flujo de aire procedente de una entrada hacia la cámara del reactor produciendo pulsos de un flujo de gas que es una mezcla de aire y óxido nítrico que sales a través de una salida desde el reactor, y, mediante lo cual, la cinta hidrófila se enrolla alrededor de dos bobinas que forman parte de un conjunto de casete.
- 10 La Fig. 2 es una vista desmontada de otra unidad de reactor que genera óxido nítrico que tiene una microválvula de dispensación (por ejemplo, una unidad de chorro de tinta), una placa superior, una pieza de inserción, un casete, y una placa inferior.
- 15 La Fig. 3 es una ilustración esquemática de un sistema de suministro de óxido nítrico directo, de bucle abierto y controlado.
- 20 La Fig. 4 es una ilustración esquemática de un sistema de suministro de óxido nítrico directo, de bucle abierto y controlado conectado a un paciente controlado.
- La Fig. 5 es una ilustración esquemática de otro sistema de suministro de óxido nítrico directo, de bucle abierto y controlado conectado a un paciente controlado.
- 25 La Fig. 6 es una ilustración esquemática de otro sistema más de suministro de óxido nítrico directo, de bucle abierto y controlado conectado a un paciente controlado.
- La Fig. 7 es una ilustración esquemática de un sistema de suministro de óxido nítrico directo, de bucle cerrado y controlado conectado a un ventilador.
- 30 La Fig. 8 es un gráfico de barras que muestra el óxido nítrico liberado desde varios compuestos reductores en forma de partículas (es decir, sólidos pulverulentos) expuestos a gotículas de NaNO_2 6 M. La cantidad de NO medida como el área bajo la curva (ABC), la máxima concentración de NO conseguida, y la velocidad a la cual el NO se libera se compara para los compuestos reductores.
- La Fig. 9 es un gráfico de barras que muestra una comparación entre las puntuaciones combinadas de liberación de óxido nítrico cuando se hacen reaccionar gotículas de NaNO_2 6 M con varios compuestos reductores en forma de partículas. Las puntuaciones de liberación se calculan como $\text{ABC}/([\text{tiempo hasta el } 90\% \text{ ABC}]^{0,7})$.
- 35 La Fig. 10 es un gráfico de barras que muestra ciclos temporales de concentraciones de óxido nítrico producidas haciendo reaccionar gotículas de NaNO_2 con ácidos reductores seleccionados. Los picos de liberación de NO se marcan de la izquierda a la derecha con los números 1-4. La misma convención de liberación se aplican a las Figs. 11-16.
- 40 La Fig. 11 es un gráfico que muestra los ciclos temporales de concentraciones de óxido nítrico producidas haciendo reaccionar gotículas NaNO_2 con ácido ascórbico y ácido crocónico en forma de partículas. Las concentraciones de NO no se corrigen para la dilución de la corriente de gas antes de la medición del NO.
- Las Figs. 12 y 13 son gráficos que muestran el ciclo temporal de las concentraciones de óxido nítrico producida haciendo reaccionar una solución de NaNO_2 con ácido ascórbico o ácido crocónico en forma de polvo para demostrar las diferencias en las características de liberación. La Fig. 13 muestra un detalle de la Fig. 12.
- 45 La Fig. 14 es un gráfico que muestra el ciclo temporal de la liberación de óxido nítrico producida haciendo reaccionar gotículas de NaNO_2 con ácido crocónico en forma de partículas finamente molidas que se formuló en forma de suspensión en metanol y aditivos de glicerol al 0,05 % v/v y almidón al 2 % v/v y revestido sobre una cinta de nailon MAGNA®. Las concentraciones de NO no se corrigen para la dilución de la corriente de gas antes de la medición del NO.
- 50 La Fig. 15 es un gráfico que muestra el ciclo temporal de la liberación de óxido nítrico producida haciendo reaccionar gotículas de NaNO_2 con ácido crocónico en forma de partículas con un tamaño de partícula $< 20 \mu\text{m}$ que se formuló como suspensión en etanol mediante 10 min de sonicación con aditivos de glicerol al 0,05 % v/v y almidón al 2 % v/v presente y revestido sobre una cinta de nailon MAGNA®.
- 55 La Fig. 16 es un gráfico que muestra el ciclo temporal de la liberación de óxido nítrico producida haciendo reaccionar gotículas de NaNO_2 con ácido crocónico en forma de partículas que se formuló como una suspensión en isopropanol y revestido sobre una cinta de nailon MAGNA®.
- La Fig. 17 muestra la reacción química del ácido ascórbico con NaNO_2 . Dos equivalentes de ácido ascórbico actúan como ácido y un equivalente como reductor, consumiendo tres moles de ácido ascórbico por mol de nitrito.
- 60 Las Figs. 18A y 18B muestran la reacción química entre el ácido crocónico y el NaNO_2 . Se consumen dos moles de ácido crocónico por mol de nitrito.
- Las Figs. 19 y 20 son gráficos de barras que comparan la liberación de NO mediante reacciones entre ácido ascórbico o ácido crocónico con una solución de NaNO_2 . En comparación con el ácido ascórbico, el ácido crocónico es más eficaz para producir NO gaseoso desde el punto de vista molar, consistente con la estequiometría más favorable de la reacción.
- 65 La Fig. 21 es un gráfico que demuestra la generación de óxido nítrico mediante el dispositivo de la Fig 2. NO se

genera en proporción directa a la cantidad de fluido que contiene nitrito depositado sobre una cinta de nailon MAGNA® revestida con ácido crocónico en forma de partículas.

La Fig. 22 muestra un ejemplo de los datos de liberación de NO brutos a partir de una cinta revestida con ácido crocónico mediante el dispositivo de la Fig 2. En este experimento, la deposición de nitrito de sodio aumenta de manera gradual con el tiempo, llevando a aumentos en la producción de NO por el dispositivo.

Descripción detallada

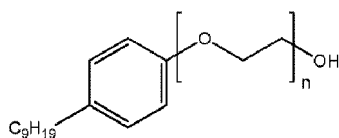
Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "flujo de gas" se refiere a un flujo de gases (es decir, flujo de gas 44 como se muestra en la Fig. 1) que sale de la cámara de reacción 46 mediante la salida 30, mediante lo cual, el caudal de gas o gases se puede pulsar, puede ser constante (es decir, estado estacionario) o variable, y mediante lo cual, el flujo de gas o gases puede ser intermitente, espontáneo o continuo. Por ejemplo, el flujo de gas o gases puede ser (1) de caudal y concentración de NO constantes, (2) de caudal constante y concentración de NO pulsada (el disparador se usa para pulsar el NO), o (3) de caudal pulsado y de concentración de NO pulsada (el disparador se usa para pulsar). Aunque la generación de NO esté pulsada, se puede conseguir un caudal (es decir, no pulsado) y/o concentración de NO constantes mediante la incorporación de un sistema y controladores de proceso conocidos en la materia para controlar la frecuencia de gotículas de una forma constante o pulsada.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "flujo de aire" se refiere a un flujo de aire que puede ser constante o variable para conseguir una concentración de NO predeterminada en el flujo de gas.

Todos los % citados en el presente documento son en términos de % en volumen (es decir, % v/v) salvo que se indique otra cosa.

Se muestra en la Fig. 1 una vista esquemática de un generador 10 de pulsos de óxido nítrico que tiene en su exterior una carcasa de plástico 24 fijada a un reactor metálico 26. Un depósito 12 contiene una solución acuosa 14 de nitrito preparada por disolución de nitrito de sodio (NaNO_2) en agua, produciendo iones nitrito (NO_2^-). El agua puede estar desionizada. El agua también se puede purificar usando un sistema de purificación millipore. El agua también puede estar desoxigenada, por lo cual, el agua tiene un contenido en $\text{O}_2 < 0,5 \mu\text{M}$.

La solución acuosa 14 de nitrito también contiene un agente de viscosidad y un tensioactivo no detergente. El tensioactivo no detergente puede ser TERGITOL™, un tensioactivo de nonilfenol etoxilado de acuerdo con la estructura



tal como NP-9 que tiene un peso molecular de 616, un HLB de 12,9 (calculado), una tensión superficial de 30 dinas/cm (solución acuosa al 0,1 % v/v a 25 °C), y, una viscosidad de 243 cp a 25 °C. El agente de viscosidad puede ser un polietilenglicol, que tiene un peso molecular en el intervalo de 2500-20,000 o 4400-4600. La viscosidad de la solución acuosa de nitrito puede estar en el intervalo de 8 a 15 cp.

Además como se muestra en la Fig. 1, una microbomba 18 extrae la solución 14 desde el depósito 12 mediante un tubo 16 y mediante una microboquilla 20 produciendo pulsos de gotículas 22. El extremo de la boquilla 20 está situado dentro de una cámara de reacción 46 definida por el reactor 26. El reactor 26 también incluye una entrada 28 para recibir el flujo de aire 42. El reactor 26 incluye además una salida 30, mediante lo cual, los pulsos del flujo de gas 44 que comprende una mezcla de aire y óxido nítrico gaseoso sale del reactor 26 mediante la salida 30.

Los pulsos de óxido nítrico dentro de la cámara de reacción 46 se producen mediante pulsos de ráfagas 41 de una reacción química sobre la superficie de una cinta de nailon 36 porosa e hidrófila, impregnada con un reductor en forma de partículas 40. El reductor en forma de partículas puede estar micronizado. La cinta 36/40 revestida/impregnada se desplaza en la dirección de la flecha 38 perpendicular y transversal a la boquilla 20 y las gotículas 22 mediante la actuación de deslizadores 32, 34. El generador 10 se puede controlar mediante un dispositivo electrónico de control de proceso, tal como un ordenador.

La cinta 36 (también denominada en el presente documento como sustrato) se puede construir a partir de una poliamida de nailon porosa e hidrófila. Las cintas y sustratos ilustrativos se construyen a partir de nailones de poliamida hidrófilas comercialmente disponibles de Osmonics con el nombre comercial MAGNA™ Nylon Membrane, que es una membrana hidrófila natural soportada diseñada para humedecerse uniformemente y retener su resistencia superior durante el uso en filtración general y en ensayos médicos. Los nailones MAGNA™ están disponibles en varios espesores comprendidos en el intervalo de 65-125 μm y tamaños de poros que incluyen 0,1, 0,22, 0,45, 0,6, 0,8, 1,2, 5,0, 10,0 y 20,0 μm .

Se muestra en la Fig. 2 una vista desmontada de otro generador de pulsos de óxido nítrico, que también se puede controlar mediante un dispositivo electrónico de control de proceso, tal como un ordenador. Un componente es una unidad de inyección 52 de tinta que tiene un cartucho 53 de inyección de tinta que es piezoeléctrico. La unidad de inyección 52 de puede ser una inyección de tinta DIMATIX™ disponible de FUJIFILM. La unidad de inyección 52 de
 5 tinta se monta sobre una placa superior 54 de forma que los chorros de tinta emiten pulsos de NO_2^- que contienen gotículas a través de la abertura 56 para gotículas. Un rebaje 58 en la placa superior 54 define una cámara de reacción que tiene una entrada 60 y una salida 62 de flujo de aire para los pulsos de una mezcla gaseosa de aire y óxido nítrico.

10 Otro componente es una pieza de inserción 64 de la cámara de reacción montada en la placa superior 54. La pieza de inserción 64 tiene una abertura rebajada 66 que, junto con el rebaje 58, define, en parte, una cámara de reacción.

Además como se muestra en la Fig. 2, otro componente es un casete 70 que tiene bobinas opuestas 72,76 para enrollar una cinta de nailon porosa e hidrófila revestida e impregnada con el reductor en forma de partículas 78. El reductor en forma de partículas puede ser ácido crocónico micronizado, cristalino o amorfo. El casete 70 está situado
 15 en una cámara 84 del casete en un reactor 80. La pieza de inserción 64 está montada en la placa inferior 82, mediante lo cual, todos los componentes quedan sellados para proporcionar una cámara de reacción 58 sellada. Se proporciona un rebaje 86 que, junto con el rebaje 58 y la abertura 66, definen la cámara de reacción. Un motor 88 hace girar la bobina 72 del casete. El motor 88 se controla mediante un sistema de control (no se muestra) para hacer avanzar la cinta 78 proporcionando reductor 40 sin reaccionar para su reacción con las gotículas 22, y, para garantizar que una concentración terapéutica predeterminada se administra al paciente.

Se muestra en la Fig. 3 un sistema de generación de óxido nítrico directo de bucle abierto controlado para administrar de forma continua, espontánea o intermitente una dosis o concentración terapéutica de un óxido nítrico gaseoso a un paciente 108 que lo necesita. El aire ambiente 90 se filtra con un filtro de aire 92. El aire ambiente 90 se bombea con una bomba de aire 94, que también se puede situar corriente más abajo. La bomba de aire 94 está controlada con un control 112 de la bomba de aire para ayudar a controlar la dosis o concentración terapéutica del óxido nítrico administrado al paciente 108. El aire filtrado se filtra adicionalmente con un separador 96 de membrana de oxígeno (O_2) para producir aire filtrado y desoxigenado, que ventajosamente elimina o reduce sustancialmente el riesgo de que se genere NO_2 antes de la administración al paciente 108. El separador 96 de membrana de oxígeno es opcional, de forma que el aire puede estar oxigenado o desoxigenado.
 25
 30

Además como se muestra en la Fig. 3, el flujo de aire filtrado y desoxigenado se alimenta al generador 98 de pulsos de óxido nítrico, que puede ser similar o idéntico a los generadores de pulso de óxido nítrico mostrados en las Figs. 1 y 2, aunque también se pueden usar variaciones de dichos generadores. Un control 114 de gotículas controla la frecuencia y/o la amplitud de la solución acuosa desoxigenada filtrada mediante millipore que contiene nitrito (NO_2^-) (que también contiene tensioactivo no detergente y agente de viscosidad) administrada a la cinta de nailon 36/40 impregnada/revestida con el reductor (no se muestra en la Fig. 3). Los pulsos de flujo de gas que contiene el óxido nítrico generado en el generador 98 se mezclan con el aire filtrado y desoxigenado produciendo la dosis o concentración controlada del óxido nítrico en el flujo de gas, que pasa a través del conducto de 104 hasta una cánula nasal 105 dispuesta en el paciente 108. La frecuencia de las gotículas es un determinante significativo de la concentración de óxido nítrico en el gas terapéutico administrado al paciente 108.
 35
 40

Un detector de NO/NO_2 100 y el correspondiente monitor 116 del detector de NO/NO_2 se proporcionan para controlar la concentración de NO y NO_2 en el flujo de gas que contiene óxido nítrico. Es importante controlar continuamente la presencia de NO_2 donde los sensores están dispuestos porque esto es deseable para eliminar o minimizar en la medida de lo posible la presencia de NO_2 en las distintas realizaciones. Un disparador de la respiración 102 y un monitor 118 del disparador de la respiración se proporcionan para detectar las respiraciones del paciente para una correcta administración del flujo de gas que contiene óxido nítrico al paciente 108. El disparador de la respiración 102 y el monitor 118 del disparador de la respiración son componentes opcionales. El detector 100 y el monitor 116 también controlan la presencia y la concentración de cualquier NO_2 no deseado en el flujo de gas.
 45
 50

El sistema de control 110 incluye el control 112 de la bomba de aire, control 114 de gotículas, el monitor 116 del detector de NO/NO_2 y el monitor 118 del disparador de la respiración, que controlan sus correspondientes componentes para garantizar una administración precisa y controlada del flujo de gas que contiene óxido nítrico terapéutico al paciente 108. El sistema de control 110 puede ser una CPU o cualquier microprocesador adecuado, y los componentes electrónicos correspondiente, mediante lo cual, los detectores y los controladores están en comunicación electrónica colectiva e individualmente con sus correspondientes componentes neumáticos. Los otros sistemas de control 130, 160 mostrados en las Figs. 5, 6 y 7, incluidos sus controles y correspondientes detectores, están en comunicación electrónica colectiva e individualmente con los correspondientes componentes neumáticos como se muestra en dichas figuras.
 55
 60

Se muestra en la Fig. 4 un sistema de generación de óxido nítrico directo de bucle abierto controlado y ventilado para administrar de forma continua, espontánea o intermitente una dosis o concentración terapéutica de un óxido nítrico gaseoso al paciente 108 que lo necesita. Muchos de los componentes son los mismos y están dispuestos de manera idéntica a lo que se muestra en la Fig. 3. Por ejemplo, el aire ambiente 90 se filtra con un filtro de aire 92 y
 65

un separador de membrana 96 de O₂ usando la bomba de aire 94, que también se puede situar corriente más abajo. La bomba de aire 94 y el correspondiente control 112 de la bomba de aire controlan la dosis o concentración terapéutica de óxido nítrico administrado al paciente 108.

5 El aire filtrado y desoxigenado se alimenta al generador de pulsos 98 de óxido nítrico (véanse los generadores mostrados en las Figs. 1 y 2). El control 114 de gotículas controla la frecuencia de la solución acuosa que contiene NO₂⁻ que se administra a la cinta de nailon 36/40 impregnada/revestida hidrófila como se muestra en las Figs. 1 y 2. La frecuencia de las gotículas fija la velocidad de pulso del óxido nítrico que se genera. Los pulsos de la mezcla de
10 óxido nítrico con el aire filtrado y desoxigenado produce la dosis o concentración controlada del flujo de gas que contiene el óxido nítrico terapéutico, que pasa a través del conducto de 104 hasta una máscara de gas, tubo endotraqueal y/o cánula nasal 106 dispuesta en el paciente 108. El detector 100 de NO/NO₂ y el correspondiente monitor 116 de control de NO/NO₂ monitorizan la concentración de óxido nítrico en el flujo de gas que contiene óxido nítrico así como la presencia y la concentración de NO₂ indeseable. El disparador de la respiración 102 y el monitor
15 nítrico al paciente 108.

Tal como se muestra en la Fig. 4, el sistema de control 110 incluye el control 112 de la bomba de aire, control 114 de gotículas, monitor 116 del detector de NO/NO₂ y monitor 118 del disparador de la respiración, que controlan sus correspondientes componentes para garantizar una administración precisa y controlada del óxido nítrico gaseoso
20 terapéutico al paciente 108.

Se muestra además en la Fig. 4 un circuito ventilador mecánico 120 que incluye un ventilador mecánico 122, rama de inspiración 124 y rama de expiración 126. El circuito 120 está en comunicación de gases con el conducto 104 para proporcionar una administración ventilada del flujo de gas que contiene óxido nítrico terapéutico al paciente
25 108.

Se muestra en la Fig. 5 un sistema de generación de óxido nítrico directo de bucle abierto controlado y ventilado para administrar de forma continua, espontánea o intermitente una dosis o concentración terapéutica de un óxido nítrico gaseoso al paciente 108 que lo necesita. Muchos de los componentes son los mismos y están dispuestos de manera idéntica a lo que se muestra en las Figs. 3 y 4. Por ejemplo, el aire ambiente 90 se filtra con un filtro de aire
30 92 mediante la bomba de aire 94, que también se puede situar corriente más abajo. La bomba de aire 94 y el correspondiente control 112 de la bomba de aire controlan la dosis o concentración terapéutica del flujo de gas que contiene óxido nítrico administrado al paciente 108.

35 El aire ambiente 90 también se filtra con un separador de membrana 96 de O₂. El aire filtrado y desoxigenado se alimenta al generador 98 de pulsos de óxido nítrico, que se controla mediante un control de gotículas 114. El control de gotículas 114 controla la frecuencia de la solución acuosa que contiene NO₂⁻ que se administra a la cinta 36/40 impregnada/revestida hidrófila. Un detector NO/NO₂ 100 está dispuesto inmediatamente corriente abajo del generador 98 para medir la concentración de NO en el flujo de gas así como la presencia y concentración de cualquier NO₂ indeseado. El detector NO/NO₂ 100 comunica dichos datos al monitor 116 del detector de NO.
40

El sistema de control 130 incluye el control 112 de la bomba de aire, control 114 de gotículas, el monitor 116 del detector de NO/NO₂, y el control de NO₂ 119, que controlan sus correspondientes componentes para garantizar una administración precisa y controlada del flujo de gas que contiene óxido nítrico terapéutico al paciente 108, así como
45 detectar la presencia de NO₂ en la rama de inspiración 124. El sistema de control 130 también incluye una fijación 132 de concentración de óxido nítrico y el correspondiente control de fijación 134 de la concentración de óxido nítrico para fijar una concentración o dosis predeterminada de óxido nítrico administrada al paciente en el flujo de gas que contiene óxido nítrico terapéutico.

50 El circuito ventilador mecánico 140 incluye el ventilador mecánico 122, rama de inspiración 124 y rama de expiración 126 para la administración ventilada del flujo de gas que contiene óxido nítrico al paciente 108. El circuito 140 también incluye un detector de NO₂ 102 corriente arriba del conducto 104 y la conexión 125 de la rama 124. El detector 102 envía señales al monitor 118 de la concentración de NO₂ para monitorizar la presencia y concentración de cualquier NO₂ indeseable.
55

Se muestra en la Fig. 6 un sistema de generación de óxido nítrico directo de bucle abierto controlado y ventilado para administrar de forma continua, espontánea o intermitente una dosis o concentración terapéutica del flujo de gas que contiene óxido nítrico al paciente 108 que lo necesita. Este sistema es sustancialmente similar al que se muestra en Fig. 5. El detector NO/NO₂ 100 está dispuesto corriente después de la conexión 125 entre el conducto 104 y la
60 rama de inspiración 124. Por lo tanto, los detectores de NO/NO₂ 100,102 y los correspondientes monitores de NO/NO₂ 116,118 y garantiza que la concentración de óxido nítrico predeterminada fijada por el sistema de fijación 132 de concentración de óxido nítrico y el correspondiente control de fijación 134 de la concentración de NO administrada al paciente 108 en el flujo de gas que contiene óxido nítrico así como detectar la presencia y la concentración de NO₂ indeseable. El circuito ventilador mecánico 150 incluye el ventilador mecánico 122, rama de
65 inspiración 124, rama de expiración 126, detector de NO/NO₂ 100 y detector de NO/NO₂ 102.

Se muestra en la Fig. 7 un sistema de generación de óxido nítrico directo de bucle cerrado controlado y ventilado para administrar de forma continua, espontánea o intermitente una dosis o concentración terapéutica de un óxido nítrico gaseoso al paciente 108 que lo necesita. En esta configuración sustancialmente diferente, el generador 98 de pulsos de óxido nítrico está dispuesto en la rama de inspiración 124 del circuito ventilador mecánico 170.

5 Análogamente a las otras configuraciones, el aire ambiente 90 se filtra para eliminar la humedad y los contaminantes aéreos mediante el filtro 92 y el O₂ mediante el separador de membrana 96 con ayuda de la bomba 94 (el control de la bomba no se muestra) produciendo un flujo de aire filtrado y desoxigenado que se alimenta al generador 98 de pulsos de óxido nítrico.

10 El control de gotículas 114 controla la frecuencia de los pulsos de la solución que contiene nitrito que está en contacto con la cinta de nailon 36/40 impregnada/revestida hidrófila enrollada en el casete 70 como se muestra en la Fig. 2. Los pulsos 44 de óxido nítrico se mezclan con el flujo de aire filtrado y pasan por la rama de inspiración 124 y el detector de NO/NO₂ 100. La concentración del óxido nítrico en el detector 100 (es decir, el flujo de gas contiene óxido nítrico terapéutico administrado al paciente 108) se monitoriza y se mantiene con los detectores de NO/NO₂ 15 100,102 y sus correspondientes monitores 116,118 de los detectores de NO/NO₂ en el sistema de control 160. La presencia y la concentración del NO₂ indeseable también se detecta y se notifica mediante los detectores de NO/NO₂ 100,102 y sus correspondientes monitores 116,118 de los detectores de NO/NO₂ en el sistema de control 160. La concentración o dosis determinada de óxido nítrico en el flujo de gas se fija mediante el sistema de fijación 20 132 de óxido nítrico y su correspondiente control 134 en el sistema de control 160.

Existen significativas ventajas de configurar en el circuito ventilador mecánico 170 por tener el generador 98 de óxido nítrico y NO/NO₂ 100,102 dispuesto en la rama de inspiración 124. Una ventaja de una administración y respuesta de óxido nítrico más rápida al paciente porque no hay tiempo de retardo no asociada con el transporte del flujo de gas que sale del generador 98 (como se representa gráficamente en las Figs. 3-6) al circuito ventilador mecánico 170. 25 Porque el óxido nítrico se administra al paciente del pulmón casi inmediatamente después de que se haya generado (tal como en una forma contigua al lecho), existe un riesgo significativamente disminuido de generar productos secundarios indeseables tales como NO₂, mejorando la seguridad y la eficacia de esta forma.

La configuración del circuito ventilador mecánico 170 mostrada en la Fig. 7 es totalmente operativa a 30 concentraciones de óxido nítrico máximas inferiores al resto de circuitos ventiladores mecánicos 120, 140, 150, resultando de esta forma una reducción en el riesgo de generar NO₂. Por ejemplo, si el paciente requiere 20 ppm de óxido nítrico en el flujo de gas, entonces, el generador de óxido nítrico solamente necesita producir 20 ppm de óxido nítrico en el flujo de gas que sale del generador 98 tal como se mide con el NO/NO₂ 100. Otra ventaja es que se produce un mejor mezclado del flujo de gas que sale del generador 98 que contiene (por ejemplo 20 ppm de óxido 35 nítrico) y el flujo de aire filtrado.

Por el contrario, cuando el generador 98 de óxido nítrico no está dispuesto dentro del circuito ventilador mecánico, el generador debe generar una concentración mucho más elevada de óxido nítrico porque el flujo de gas que sale del generador solamente representa aproximadamente un 10 % del flujo de aire en la rama de inspiración del circuito ventilador mecánico. En cuyo caso, la concentración del óxido nítrico en el flujo de gas que sale del reactor necesitaría tener 200 ppm lo que supone el riesgo de aumentar la formación de NO₂ ya que su formación es 40 proporcional al cuadrado de la concentración de NO.

Una ventaja significativa de cada dispositivo y sistema de suministro médico mostrado en las Figs. 1-7 es, en su 45 totalidad, ligero, compacto y portátil, especialmente cuando se compara con los sistemas existentes que tienen grandes depósitos de óxido nítrico presurizados. Por ejemplo, el presente dispositivo y sistema de administración se puede desplazar de forma cómoda y rápida dentro de un hospital o de un hospital a otro hospital, ambulancia, helicóptero, aeronave, u otro transporte médico. El presente dispositivo y sistema de administración también elimina la necesidad de grandes, pesados y molestos depósitos presurizados, que también presentan el riesgo de 50 accidentes peligrosos atribuidos a caídas, fugas, descarga y/o explosión de su contenido para el personal médico y los pacientes. El presente dispositivo y sistema de administración también requiere significativamente menos mano de obra para el inventario y el transporte. En resumen, la portabilidad del presente dispositivo y sistema de administración ligero y compacto del mismo es una mejora significativa y potente respecto a los sistemas de administración de óxido nítrico actuales que utilizan grandes y pesados depósitos presurizados.

55 En cada uno de los sistemas de administración mostrados en las Figs. 3-7, se puede generar una inyección pulsada de flujo de gas que contiene una dosis terapéutica de óxido nítrico generado usando un disparador controlado de forma manual o automática conocido en la materia (no mostrado en las Figs. 3-7). Dicha inyección pulsada es diferente de del conjunto 102,118 de detección/disparo/monitor de la respiración espontánea en que la inyección 60 pulsada se genere/active por un operador (por ejemplo, médico, enfermera o similar) en lugar de la respiración del paciente.

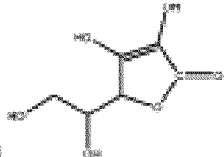
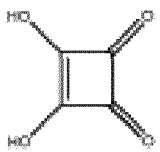
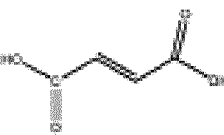
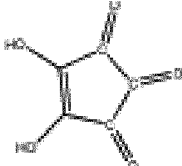
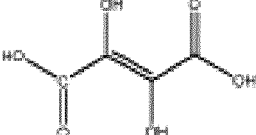
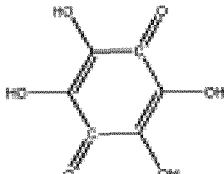
Ejemplos

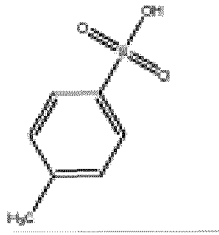
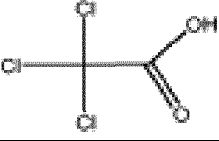
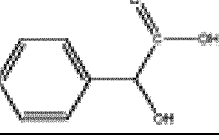
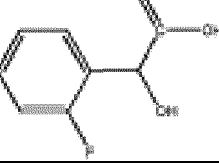
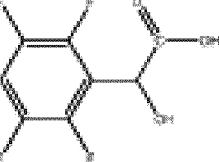
65 EJEMPLO 1

Ácidos pulverulentos de acidez (Tabla 1) y capacidad reductora diferentes, o mezclas en al menos relación de peso equivalentes de los mismos, se sometieron a ensayo para determinar su capacidad de fomentar la liberación de NO a partir de soluciones acuosas concentradas de nitrito de sodio. Los ácidos se molturaron finamente y aproximadamente 5-7 mg se introdujeron en los pocillos de una placa de reacción contenida dentro de una cámara de reacción provista de una microválvula capaz de dispensar gotículas líquidas únicas de 50 nl de nitrito de sodio en cada pocillo. La cámara de reacción se purgó continuamente con aire a caudales definidos y la concentración de NO en el aire medido con un analizador SEVERS® NO 280i. Cuando las concentraciones de NO superaron el intervalo de concentraciones del analizador de NO, la corriente de aire se diluyó con una corriente de nitrógeno de caudal definido antes de la medición y la concentración de NO medida se corrigió para el factor de dilución.

Los ácidos variaron en gran medida en su capacidad para fomentar la liberación de NO a partir de gotículas de solución de nitrito de sodio, (Fig. 8) tal como se mide en la cinética de liberación, cantidad de NO liberada, y concentración de NO máxima. Los niveles de ácido ascórbico sirvieron como punto de referencia. Se elaboró una puntuación de liberación empírica compuesta por la concentración de NO máxima y el tiempo necesario para liberar el 90 % de NO con el fin de identificar los ácidos que tienen una liberación de NO rápida y prolongada (Fig. 9). Varios ácidos tuvieron puntuaciones de liberación significativamente mejores que el ácido ascórbico. Otros mejoraron la puntuación de liberación del ácido ascórbico cuando se mezcló con el ácido ascórbico.

TABLA 1

| Nombre redundante y estructura | pKa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Ácido ascórbico  | 4,17 11,6 |
| Ácido escuárico  | 0,54 |
| Ácido moleico  | 1,92 6,23 |
| Ácido crocónico  | 0,8 2,24 |
| Ácido dihidroilumárico  | 1,14 |
| Tetrahidroquinona  | na |

| Nombre redundante y estructura | | pKa |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Ácido p-toluenosulfónico |  | 0,7 |
| Ácido Tricloromecético |  | 0,77 |
| Ácido mandélico |  | 3,37 |
| Ácido 2-fluoromandélico |  | < 3,4 |
| Ácido 2,3,5,6-tetrafluoromandélico |  | <<3,4 |

EJEMPLO 2

5 Procedimiento para la síntesis de NO por reacción de ácido crocónico con nitrito de sodio y comparación entre la producción de NO mediante esta reacción con la reacción del nitrito de sodio con el ácido ascórbico.

10 Se prepararon 50 ml de una solución madre de NaNO_2 6 M que se desgasificó durante 15 minutos. 10 ml de la solución madre se introdujeron en un depósito de líquido alimentado con una microválvula capaz de dispensar gotículas de 50 nl individuales secuencialmente en cada uno de los seis pocillos de una placa de reacción incluida dentro de una cámara de reacción. El caudal de aire que entra en la cámara de reacción se ajustó a 500 ml/minuto. El flujo de aire se diluyó con nitrógeno gaseoso hasta un caudal de 1586 ml/minuto para permitir la medición de todo el pico de NO con un analizador SIEVERS® NO 280i. El analizador de NO se calibró usando un gas de la calibración de NO de 45 ppm antes del experimento.

15 Tres pocillos de la placa de reacción de 6 pocillos se llenaron, cada uno, con 7 mg de ácido crocónico en polvo finamente dividido y tres pocillos se llenaron, cada uno, con 7 mg de ácido ascórbico en polvo finamente dividido. La microválvula disparó una gotícula de 50 nl en cada pocillo. La evolución temporal de la producción de NO se midió con el analizador de NO. Para cada pico de NO se analizaron los siguientes parámetros temporales: ABC, tiempo necesario para alcanzar el 90 % de la ABC, y concentración máxima del pico de NO. Los resultados se muestran en la Figura 11 y la Tabla 2.

20

TABLA 2

| | Ácido ascórbico en polvo | Ácido crocónico en polvo |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Tiempo hasta 90 % ABC (s) | 13,98 | 1,1 |
| Concentración máxima en el pico (ppm) | 156,4 | 711,5 |

| | | |
|-------------|--------------------------|--------------------------|
| | Ácido ascórbico en polvo | Ácido crocónico en polvo |
| ABC (ppm s) | 304,16 | 313,2 |

El ácido crocónico mostró una cinética de liberación del NO superior al ácido ascórbico, aunque se liberaron cantidades similares de NO, como se demuestra por el tiempo de respuesta rápido, la elevada concentración de NO en el pico y la suave disminución, lo que refleja el cese gradual y controlado de la reacción química. Por el contrario, la liberación de NO mediante ácido ascórbico es lenta, prolongada e irregular (Fig. 12 y Fig. 13).

EJEMPLO 3

Procedimiento para la síntesis de NO por reacción en volumen de ácido crocónico o ácido ascórbico y nitrito de sodio. Soluciones madre anóxicas de NaNO₂ 1 mM, ácido crocónico, y ácido ascórbico, se prepararon en la caja de guantes rellena de nitrógeno. Un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía una barrita agitadora se purgó con nitrógeno gaseoso durante 10 minutos. Se añadieron 10 ml de solución de ácido ascórbico o de ácido crocónico seguido por 1 ml de una solución de NaNO₂. La solución resultante se agitó durante 2 min a temperatura ambiente, el NO gaseoso resultante se purgó con nitrógeno, y se determinó la concentración de NO usando el programa de análisis en bolsa del analizador SEVERS® NO 280i. Los resultados se muestran en las la Figs. 19 y 20.

El ácido crocónico libera más NO que el ácido ascórbico en base molar, supuestamente debido a que la estequiometría de la reacción subyacente es diferente (Figs. 17 y 18). Análogamente a la reacción del ácido ascórbico, un equivalente de ácido crocónico puede reaccionar como reductor. Sin embargo, a diferencia del ácido ascórbico, solamente un equivalente de ácido crocónico se consume como ácido, ya que el ácido crocónico oxidado puede regenerar un equivalente de ácido crocónico durante la reacción.

EJEMPLO 4

Los siguientes procedimientos describen el revestimiento de la cinta de nailon hidrófoba MAGNA® con suspensiones de ácido crocónico para su uso en el dispositivo de generación de NO mostrado en la Fig. 2.

Los siguientes materiales se utilizaron en el experimento. Ácido crocónico, TCI America, n.º CAS: 488-86-8, n.º de cat: C1483-5G; Metanol, Fisher Chemical, n.º CAS: 67-56-1, n.º de cat: A456-4; Almidón de maíz, Spectrum, n.º CAS: 9005-25-8, n.º de cat: S1552-500GM; y, Etanol, Acros Organics, n.º CAS: 64-17-5, n.º de cat: AC61509-001 0.

EJEMPLO 4A

10 gramos de ácido crocónico se molturaron durante 5 minutos usando un micromolino de sobremesa y se cribó por un tamiz de 32 µm. 100 mg de ácido molturado se suspendieron en 1 ml de MeOH absoluto suplementado con almidón de maíz al 2 % v/v y glicerol al 0,05 % v/v. La suspensión de color amarillo-anaranjado se distribuyó uniformemente como monocapa usando un cepillo resistente a ácidos sobre una cinta de nailon hidrófoba MAGNA® de 5 mm por 18 pulgadas (45,72 cm) con un tamaño de poro de 1,2 µm. La cinta se secó al aire durante 30 min suspendiéndola horizontalmente por ambos extremos. El ácido crocónico formó un revestimiento ligeramente pulverulento de color amarillo oscuro sobre la parte superior de la membrana de nailon; la densidad superficial del ácido crocónico sobre la cinta fue 2,66 mg/cm².

La liberación de NO en respuesta a gotículas de 50 nl individuales a NaNO₂ 6 M se muestra en la Fig. 14 y en la Tabla 3, en comparación con el NO liberado a partir de ácido crocónico en polvo. La cinta revestida con ácido crocónico produjo un 85,3 % del NO en comparación con el ácido crocónico en polvo a granel, basándose en la ABC.

TABLA 3

| | Ácido crocónico en forma de partículas | Membrana de nailon impregnada con ácido crocónico Magna® |
|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Tiempo hasta 90 % ABC (s) | 0,79 | 3,7 |
| Concentración máxima en el pico (ppm) | 657,26 | 255,98 |
| ABC (ppm s) | 258,23 | 221,23 |

EJEMPLO 4B

El ácido crocónico en forma de partículas con un tamaño de partícula < 20 µm que se produjo mediante molienda en seco durante 45 min se formuló como suspensión en etanol USP de 500 mg/ml mediante sonicación durante 10 min

con aditivos de glicerol al 0,05 % v/v y almidón al 2 % v/v y revestido sobre una cinta de nailon MAGNA® hidrófoba en dos revestimientos secuenciales secados al aire, proporcionando una densidad promedio superficial promedio de ácido crocónico de 4,42 mg/cm².

- 5 La liberación de NO en respuesta a gotículas de 50 nl individuales a NaNO₂ 6 M se muestra en las Figs. 15 y en la Tabla 4, en comparación con el NO liberado a partir de ácido crocónico en forma de partículas. La cinta revestida con ácido crocónico tuvo un rendimiento del 93,9 % del NO en comparación con el ácido crocónico en polvo a granel.

10

TABLA 4

| | Ácido crocónico en forma de partículas | Membrana de nailon impregnada con ácido crocónico Magna® |
|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Tiempo hasta 90 % ABC (s) | 0,85 | 2,18 |
| Concentración máxima en el pico (ppm) | 655,05 | 370,22 |
| ABC (ppm s) | 293,30 | 275,65 |

EJEMPLO 4C

- 15 En otro ejemplo, el procedimiento del párrafo anterior se repitió suspendiendo 350 mg del ácido crocónico molido en 1 ml de isopropanol y preparando dos revestimientos secados al aire secuenciales sobre la cinta de nailon hidrófoba MAGNA® proporcionando un ácido crocónico depositado en forma de un revestimiento de color amarillo oscuro sobre la membrana de nailon. La liberación de NO en respuesta a gotículas de 50 nl individuales a NaNO₂ 6 M se muestra en las Figs. 16 y en la Tabla 5, en comparación con el NO liberado a partir de ácido crocónico en forma de partículas. La cinta revestida con ácido crocónico tuvo un rendimiento del 84,7 % del NO en comparación con el ácido crocónico en polvo a granel.
- 20

TABLA 5

| | Ácido crocónico en forma de partículas | Membrana de nailon impregnada con ácido crocónico Magna® |
|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Tiempo hasta 90 % ABC (s) | 0,77 | 5,37 |
| Concentración máxima en el pico (ppm) | 688,42 | 243,86 |
| ABC (ppm s) | 280,37 | 237,37 |

EJEMPLO 5

- 25 La cinta de nailon MAGNA hidrófoba revestida con ácido crocónico se montó en el dispositivo de la Fig. 2 y se pulverizó un fluido que contenía nitrito de sodio 6 M sobre la cinta para formar gotículas de fluido dispensadas desde un cabezal de chorro de tinta piezoeléctrico con volúmenes de aproximadamente 10 pl por gotícula. Un motor por pasos hizo avanzar la cinta en proporción a la velocidad de deposición de nitrito a tres velocidades diferentes tasas para exponer la cinta nueva a las gotículas de líquido. La producción de gotículas se controló por ordenador a
- 30 velocidades entre 11,8 y 157,5 nl/cm (30 y 400 nl/pulgada) de cinta. El NO se transportó por el aire pasando por la cámara de reacción hasta un analizador SIEVERS® NO 280i y un detector de NO₂ gaseoso.

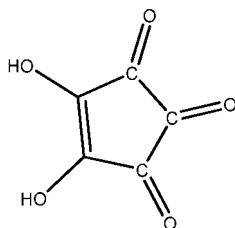
- 35 El NO liberado en función de la velocidad variable de la cinta y la deposición de nitrito de sodio sobre la cinta se muestra en las Figs. 20 y 21. Las concentraciones en la corriente de aire variaba entre 5 y 120 ppm*/min; La liberación de NO fue estrictamente proporcional en un amplio intervalo de cantidades de nitrito de sodio dispensadas; el control adicional del NO liberado se abordó variando la velocidad de la cinta. Se produjo menos del 2 % de NO₂ mediante el dispositivo.

REIVINDICACIONES

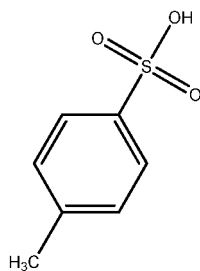
1. Un aparato para fabricar óxido nítrico gaseoso que comprende:

5 un cerramiento que define una cámara del reactor que tiene un puerto de entrada de gas y un puerto de salida de gas, el puerto de entrada adaptado para recibir un flujo de aire, y, adaptado el puerto de salida de gas para extraer un flujo de gas;
una cinta construida a partir de:

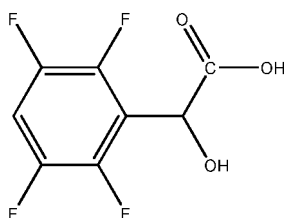
10 un sustrato de polímero hidrófilo poroso que tiene poros, un tamaño promedio de poro, y, un espesor de sustrato, y,
un reductor en forma de partículas dispuesto entre los poros y sobre una superficie de la cinta formando una película, teniendo el reductor en forma de partículas un tamaño promedio de partícula, y, teniendo la película una densidad superficial del reductor en forma de partículas y un espesor de película,
15 dispuesta la cinta dentro de la cámara de reacción, y, enrollada la cinta alrededor de rodillos primero y segundo de un mecanismo de enrollado,
adaptado el mecanismo de enrollado para enrollar la cinta dentro de la cámara de reacción; y,
un dispositivo pulsador de líquido adaptado para pulsar gotículas de líquido de una fuente de líquido que comprende agua, NO_2^- , agente de viscosidad, y, tensioactivo no detergente sobre la cinta que genera pulsos del óxido nítrico,
20 en el que el reducto comprende uno o más compuestos seleccionados entre las siguientes estructuras:



25 (ácido crocónico),



30 (ácido p-toluenosulfónico), y



(ácido 2,3,5,6-tetrafluoromandélico).

35 2. El aparato de la reivindicación 1, en el que el dispositivo pulsador de líquido está en comunicación de fluidos con un puerto de entrada de líquido situado en el cerramiento, y en el que el flujo de aire comprende además N_2 y/u O_2 .

3. El aparato de la reivindicación 1, en el que el mecanismo de enrollado es un casete.

4. El aparato de la reivindicación 1, en el que el dispositivo pulsador de líquido es un cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico.

5 El aparato de la reivindicación 4, en el que el cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico está adaptado para generar gotículas de líquido que tienen un volumen en el intervalo de 10-100 picolitros.

6. El aparato de la reivindicación 4, en el que el cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico está adaptado para generar pulsos de gotículas a una frecuencia de hasta 12 MHz.

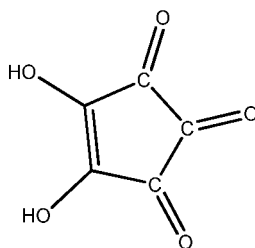
10 7. El aparato de la reivindicación 5, en el que el cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico está adaptado para generar 10-100 nl por pulso de la fuente de líquido.

8. El aparato de la reivindicación 5, en el que el cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico está adaptado para generar 25-75 nl por pulso de la fuente de líquido.

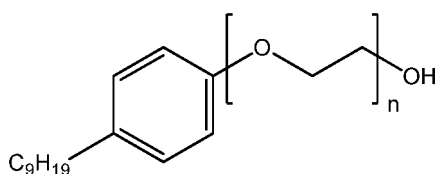
15 9. El aparato de la reivindicación 5, en el que el cabezal de impresión de inyección de tinta piezoeléctrico está adaptado para generar aproximadamente 48 nl por pulso de la fuente de líquido.

20 10. El aparato de la reivindicación 1, en el que el polímero hidrófilo poroso comprende una poliamida de nailon; en el que el agua es agua desionizada, y está filtrada con un equipo millipore; en el que el tensioactivo no detergente comprende un nonilfenol etoxilado; y, en el que el agente de viscosidad comprende polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de 3500-20.000.

25 11. El aparato de la reivindicación 10, en el que el reductor comprende ácido crocónico de acuerdo con la estructura



30 o una de sus sales; en el que el tensioactivo no detergente comprende un nonilfenol etoxilado



35 de acuerdo con la estructura que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 616; y, en el que el agente de viscosidad comprende polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 4400 a 4600.

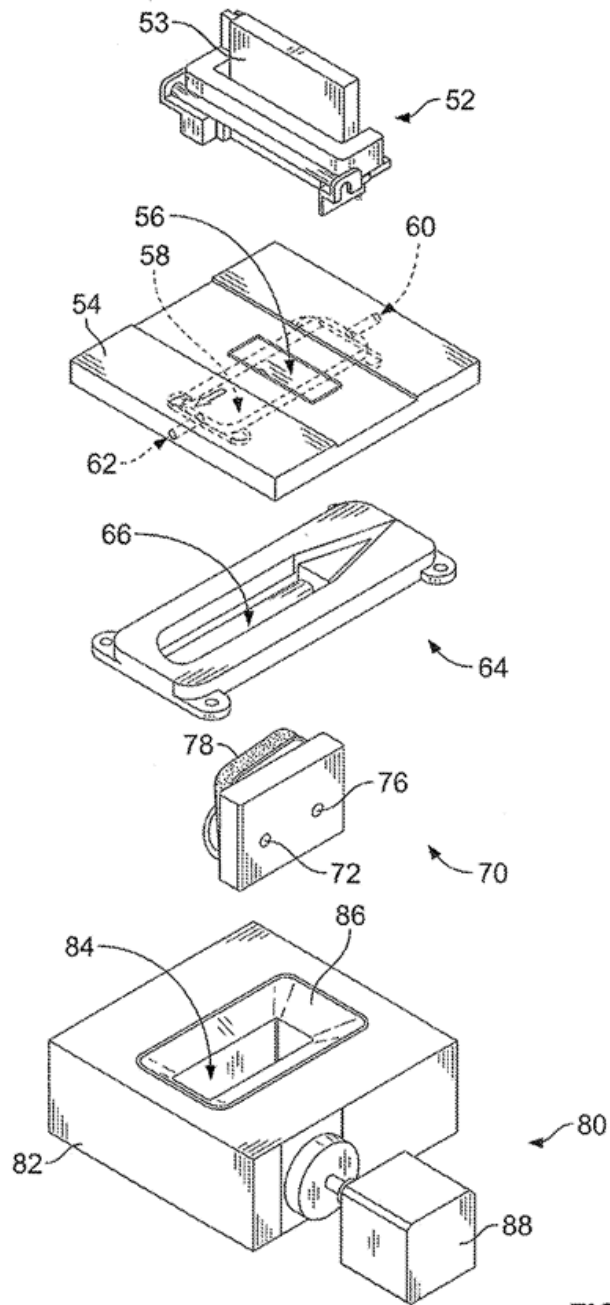


FIG. 2

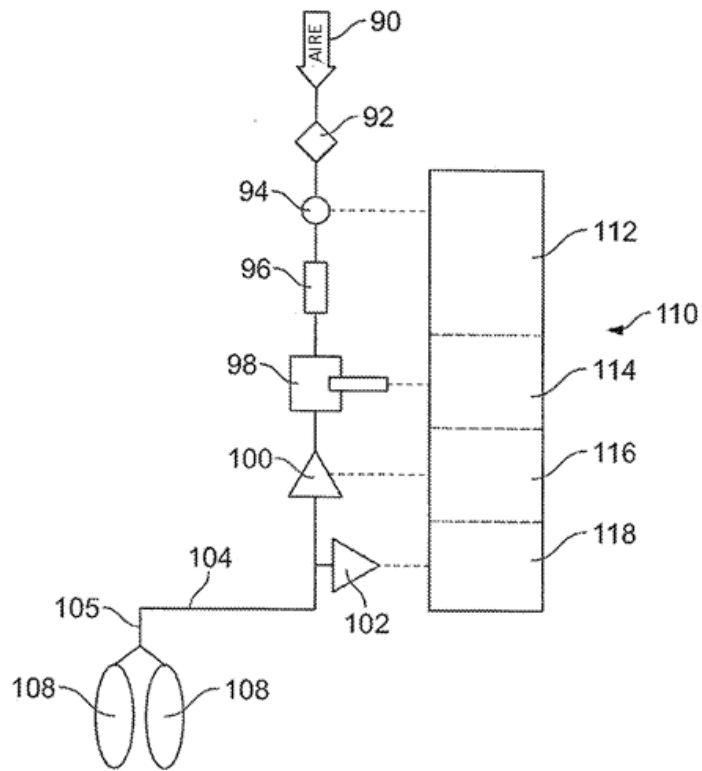


FIG. 3

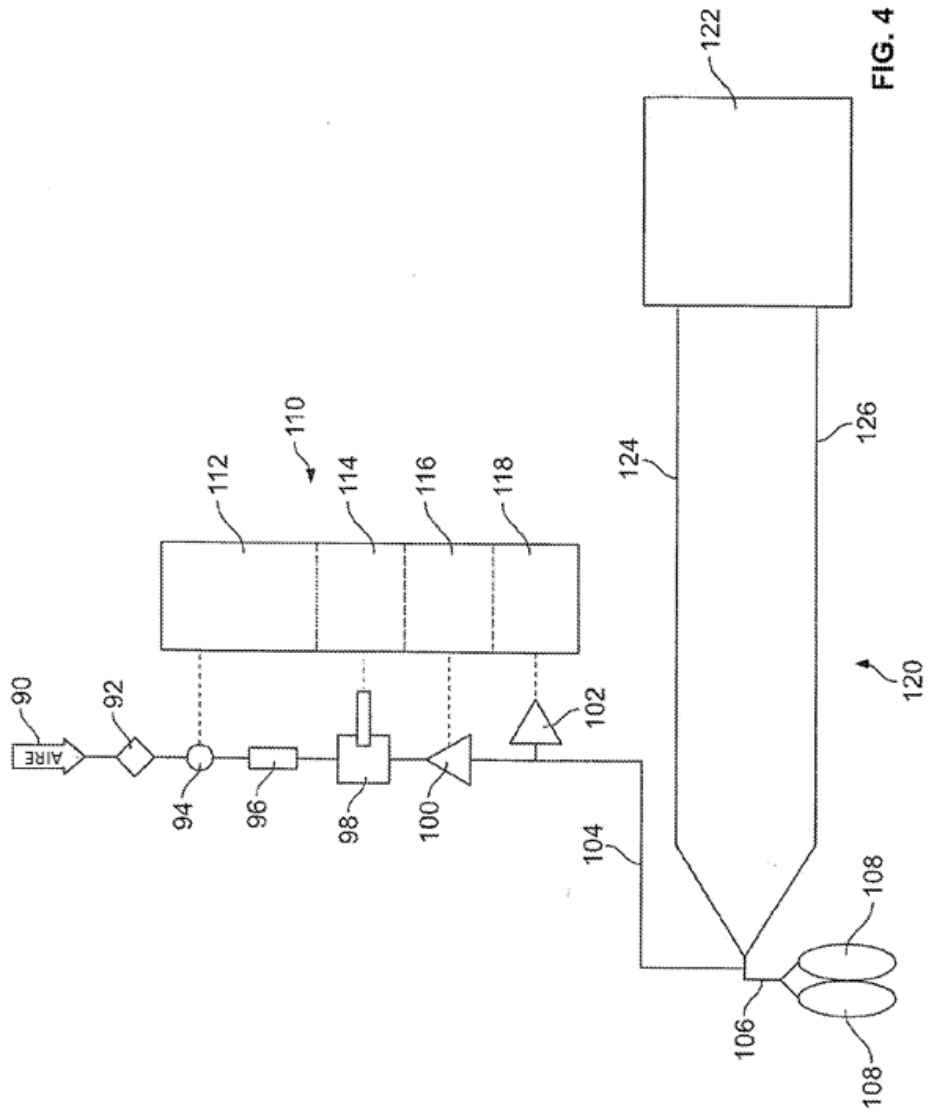


FIG. 4

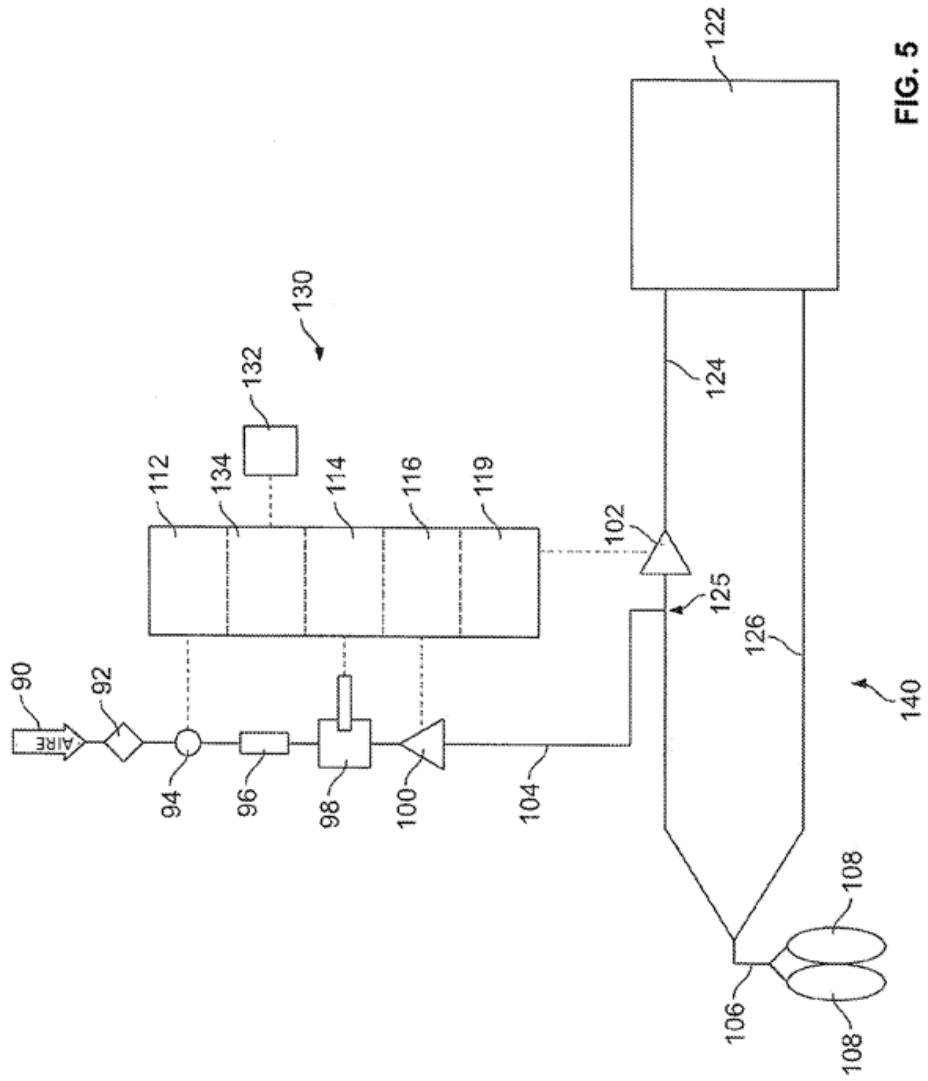
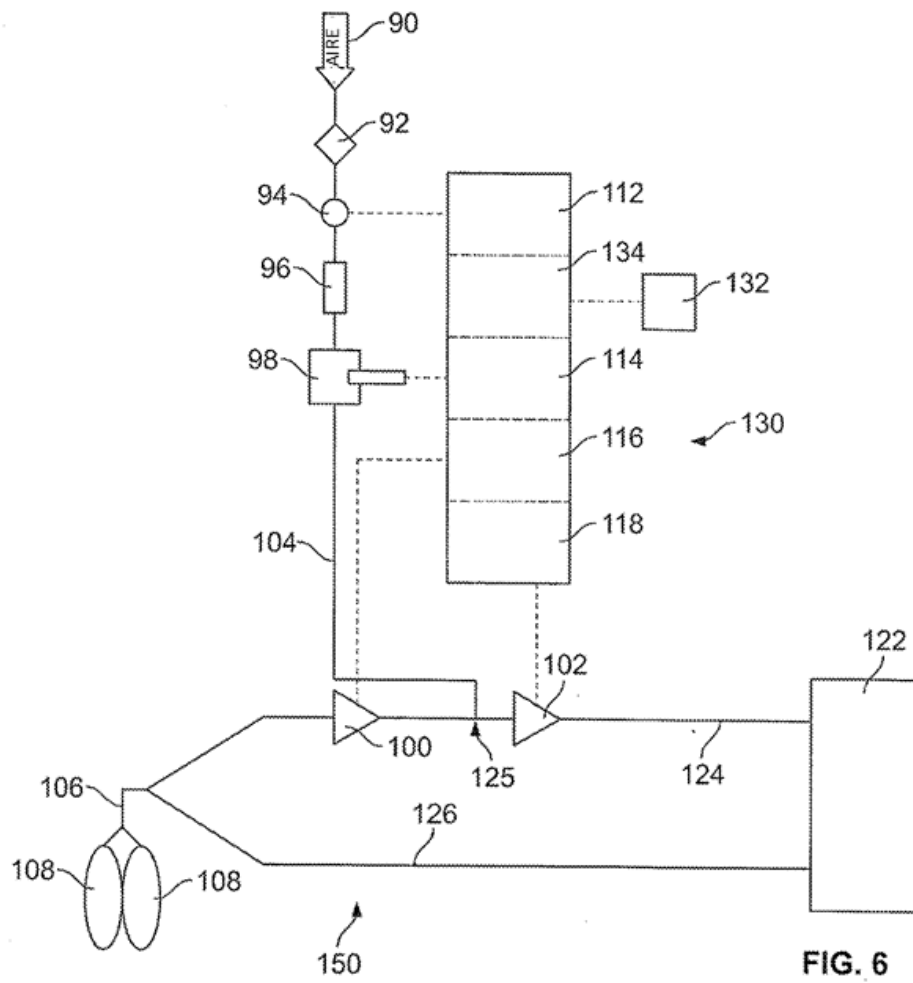


FIG. 5



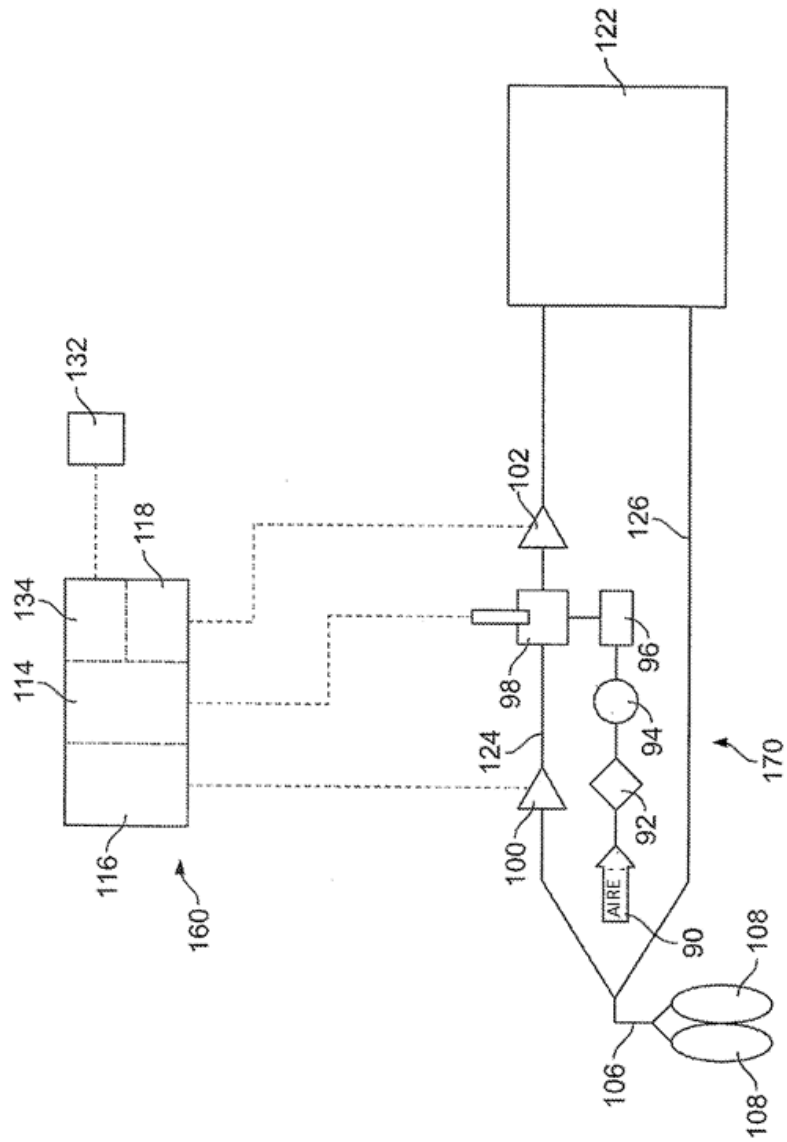


FIG. 7

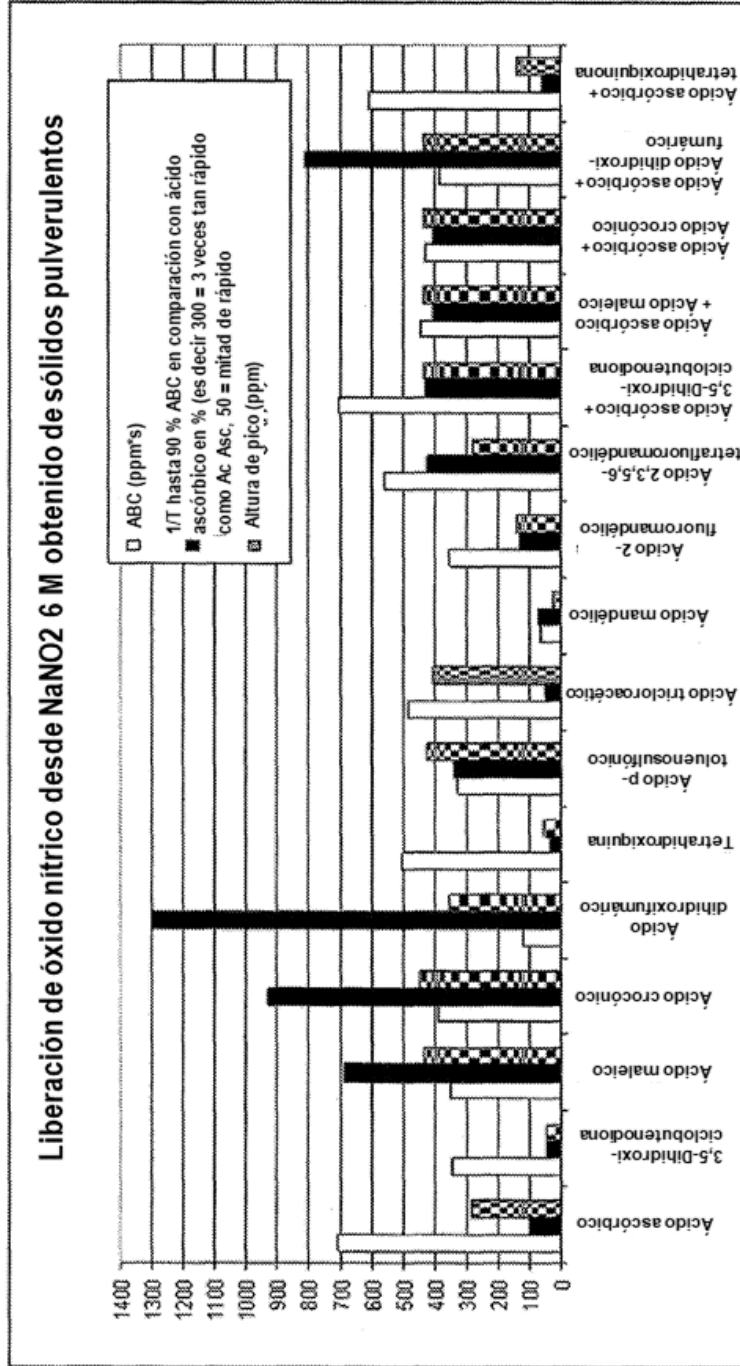


FIG. 8

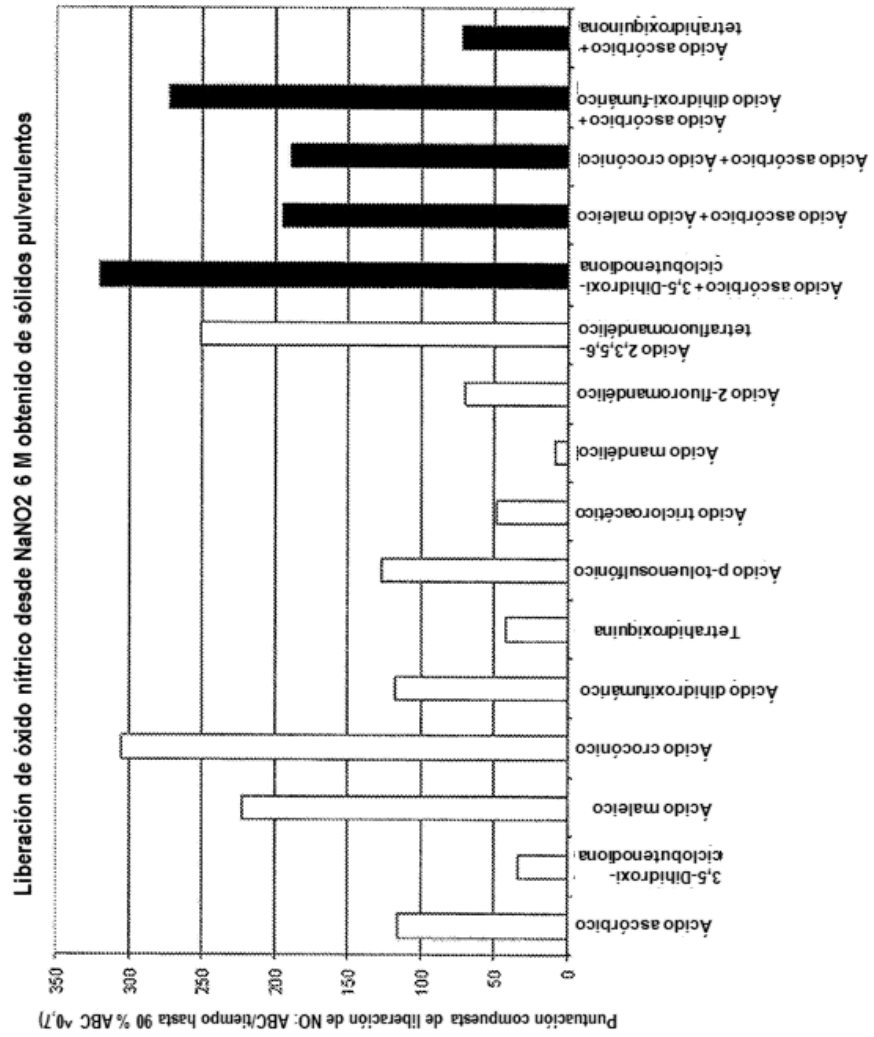


FIG. 9

Producción de NO mediante reacción de NaNO₂ con ácidos reductores

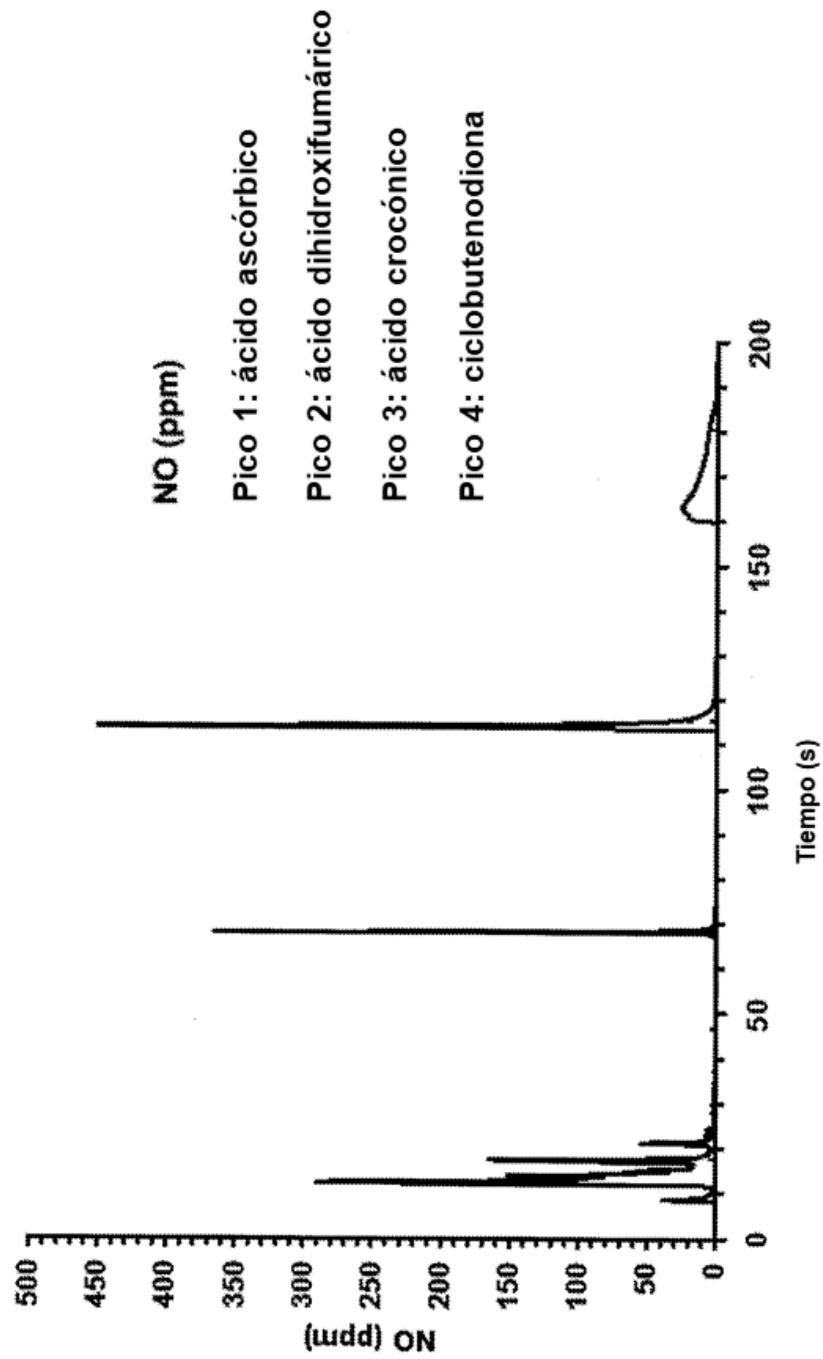


FIG. 10

Producción de NO mediante reacción de NaNO2 con ácido crocónico

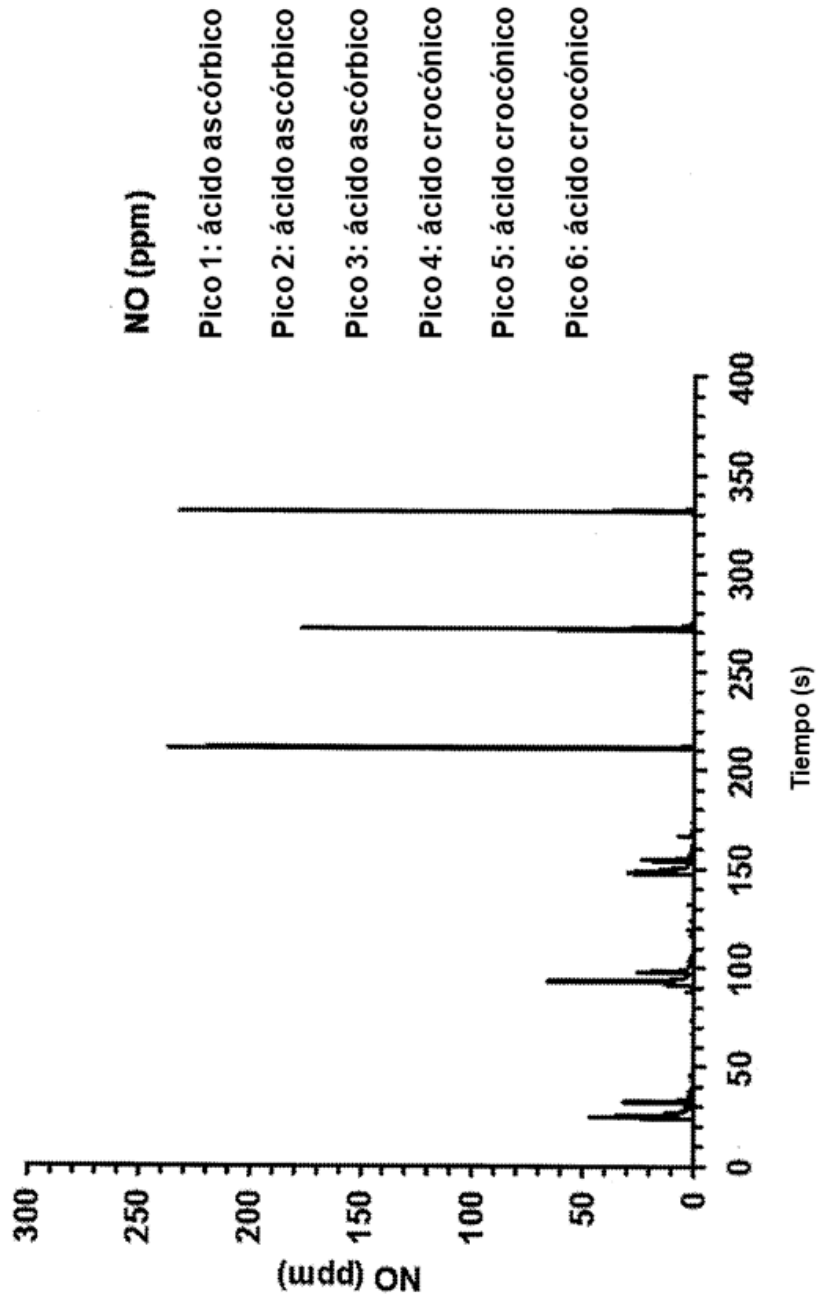


FIG. 11

Producción de NO mediante reacción de NaNO2 con ácido crocónico

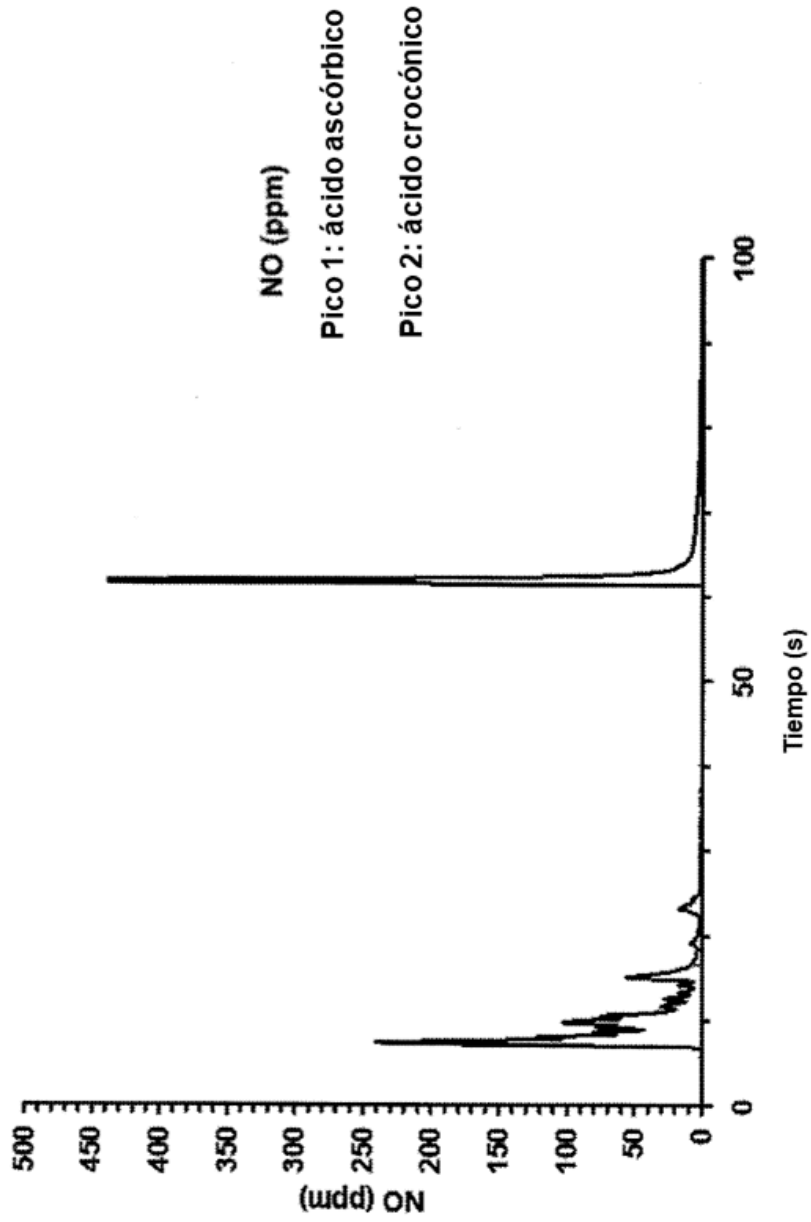


FIG. 12

Producción de NO mediante reacción de NaNO2 con ácido crocónico (detalle)

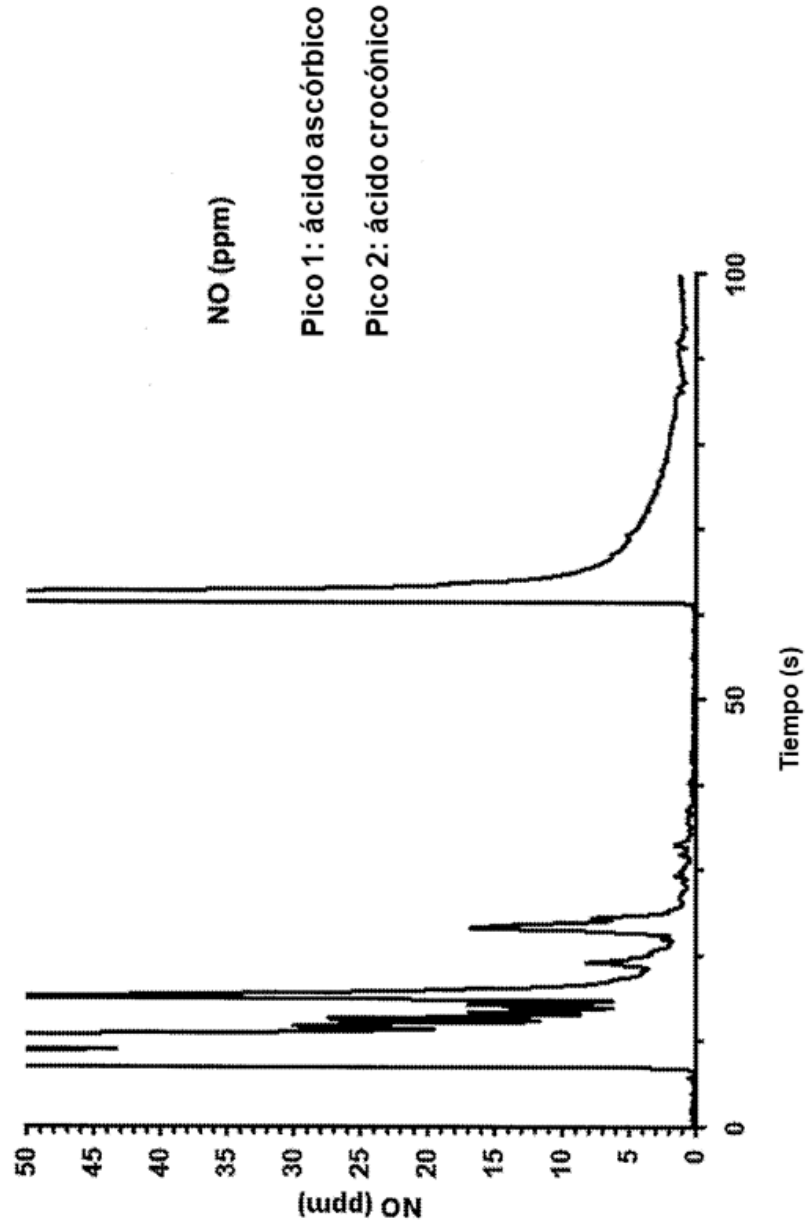


FIG. 13

Producción de NO mediante reacción de NaNO₂ con una suspensión de ácido crocónico de 32 micrómetros en metanol sobre nailon MAGNA

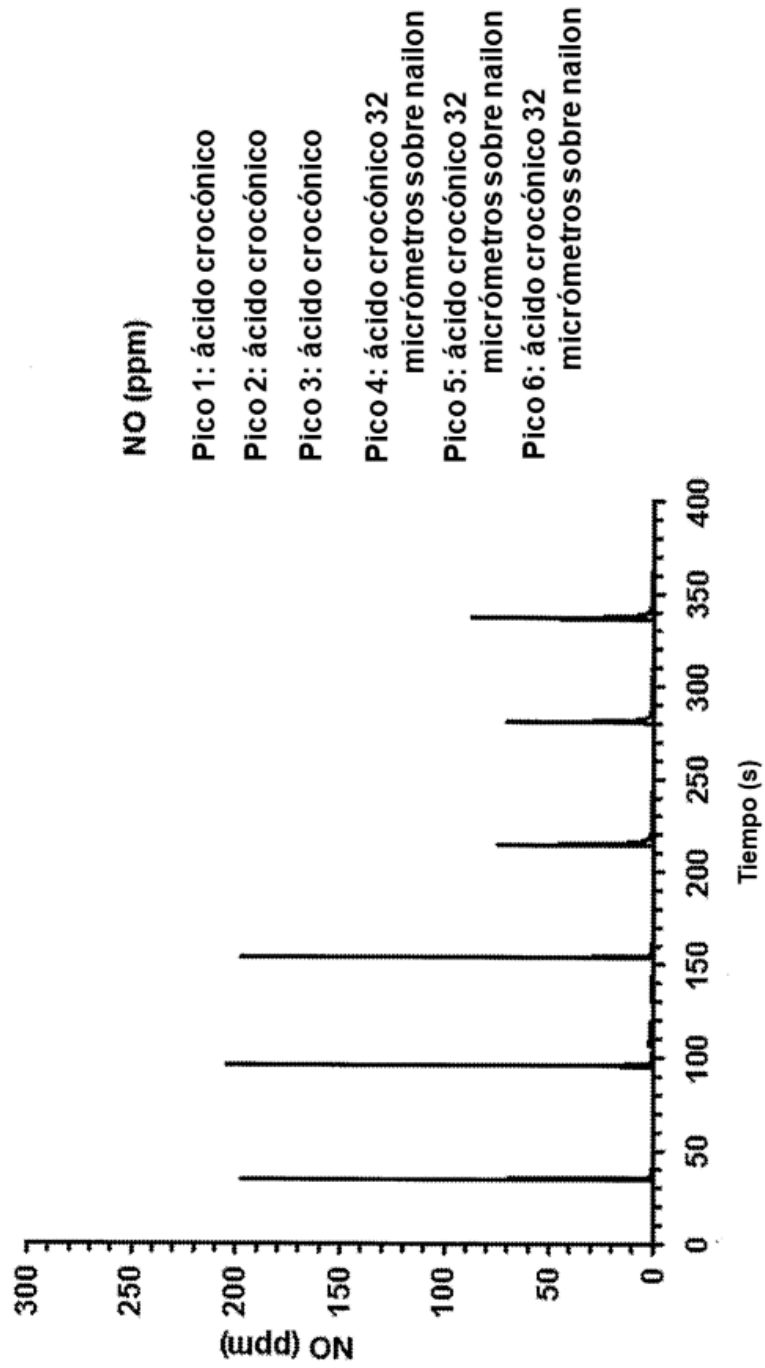


FIG. 14

Producción de NO mediante reacción de NaNO₂ con ácido crocónico micronizado sobre nailon MAGNA (revestimiento grueso)

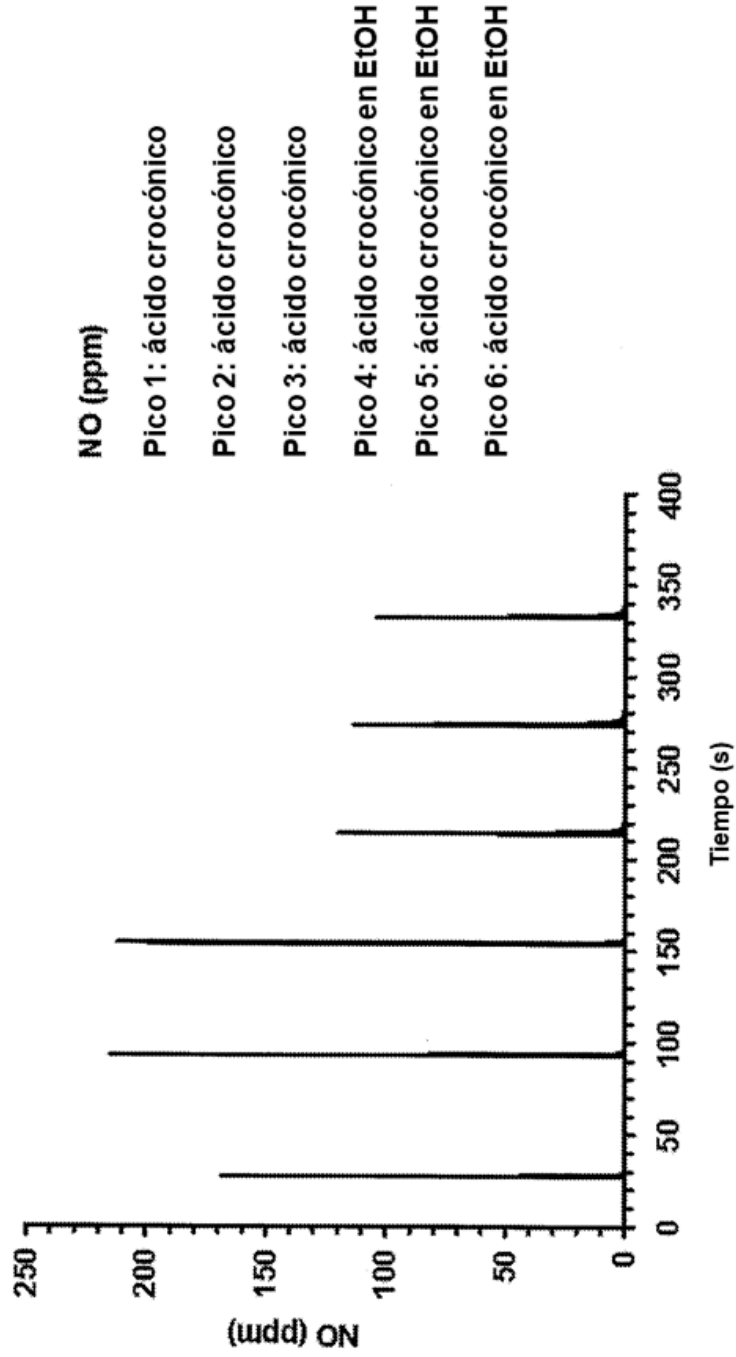


FIG. 15

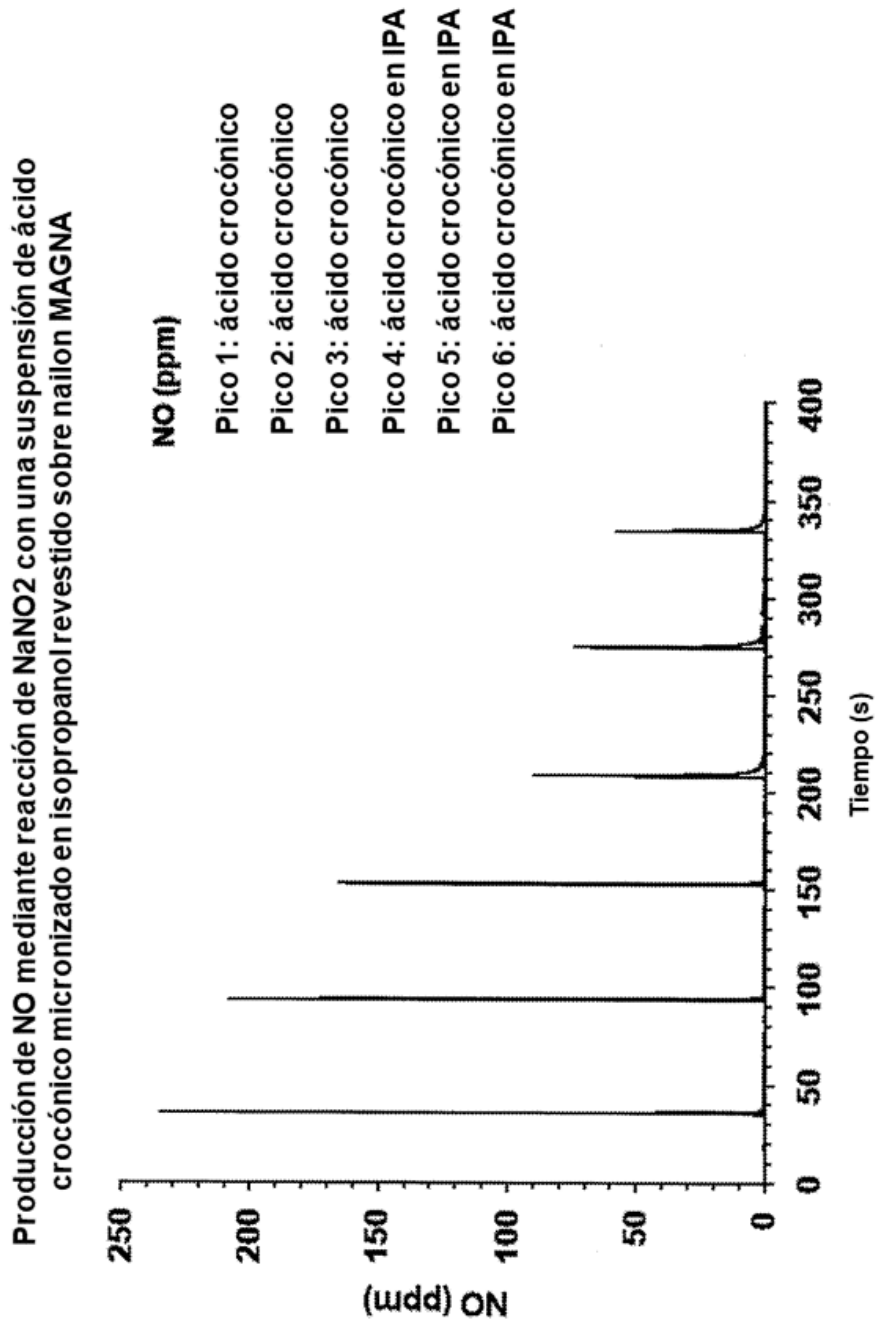


FIG. 16

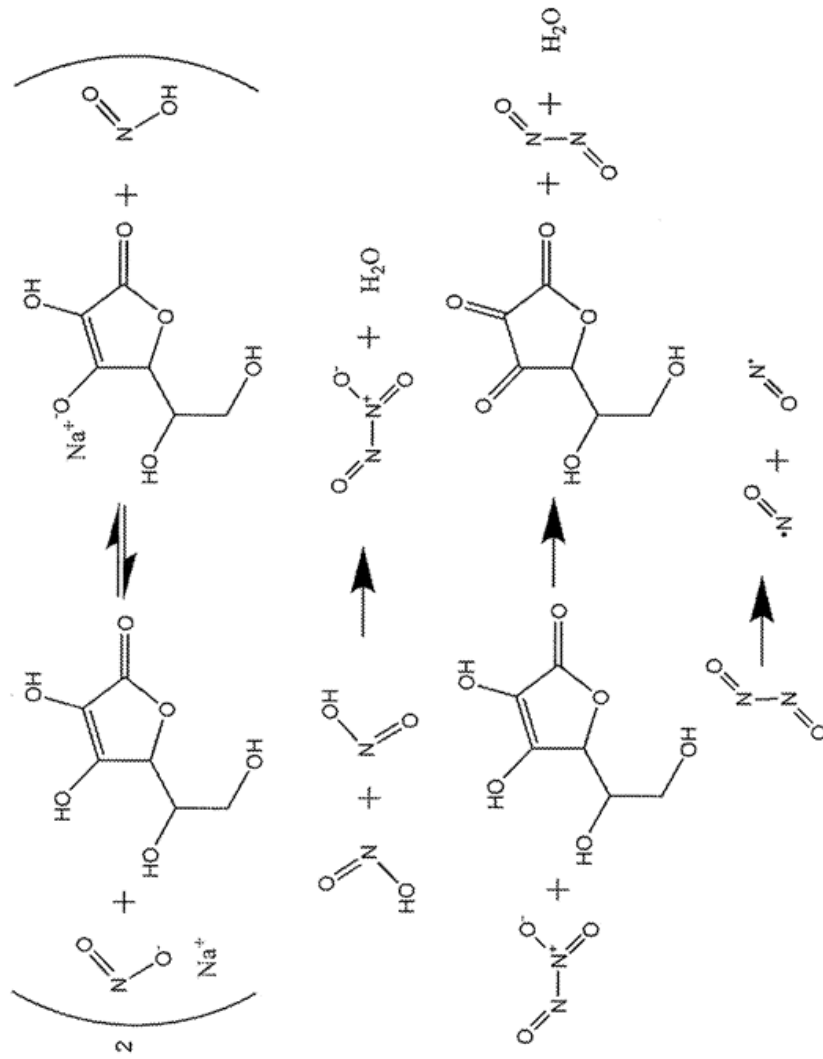


FIG. 17

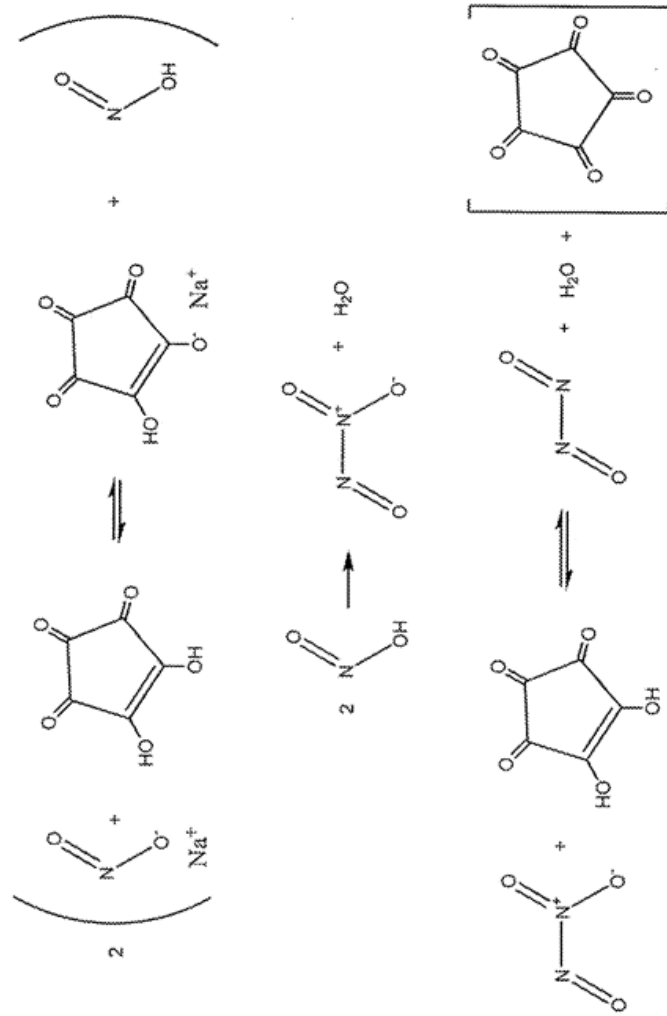


FIG. 18A

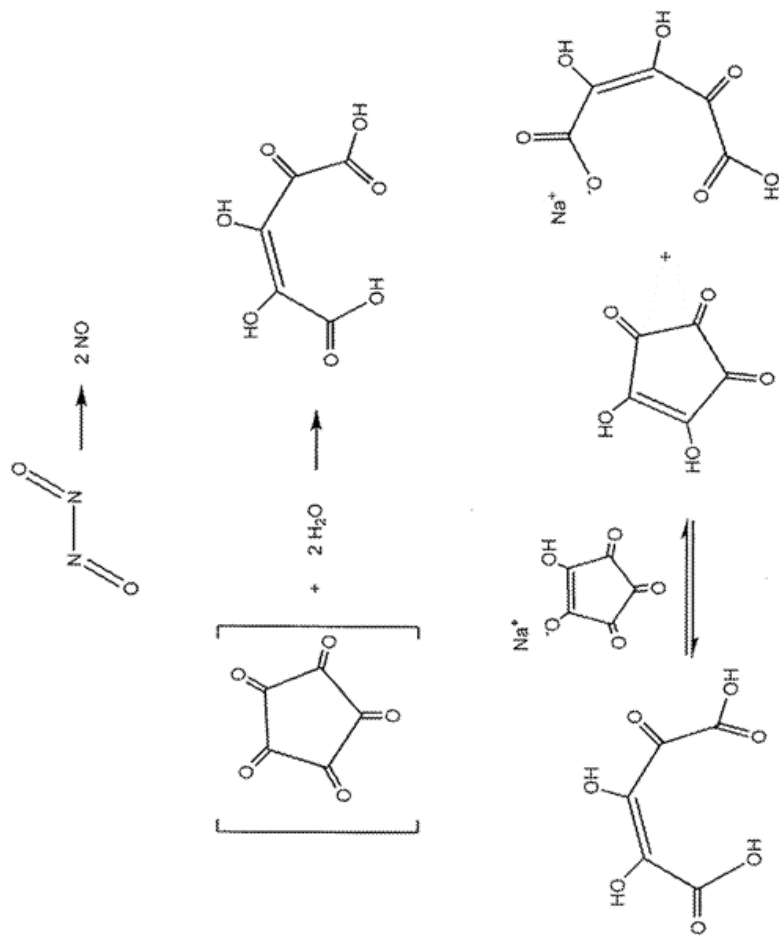


FIG. 18B

Liberación de NO desde una reacción en volumen con AA o CrA y NaNO₂ en un recipiente de 250 ml

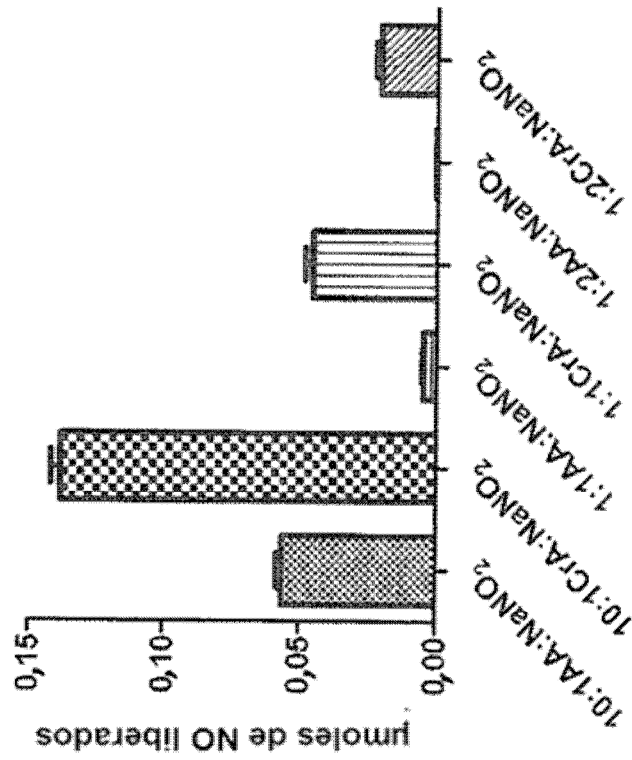


FIG. 19

Liberación de NO desde una reacción en volumen con AA o CrA y NaNO_2 en un recipiente de 250 ml

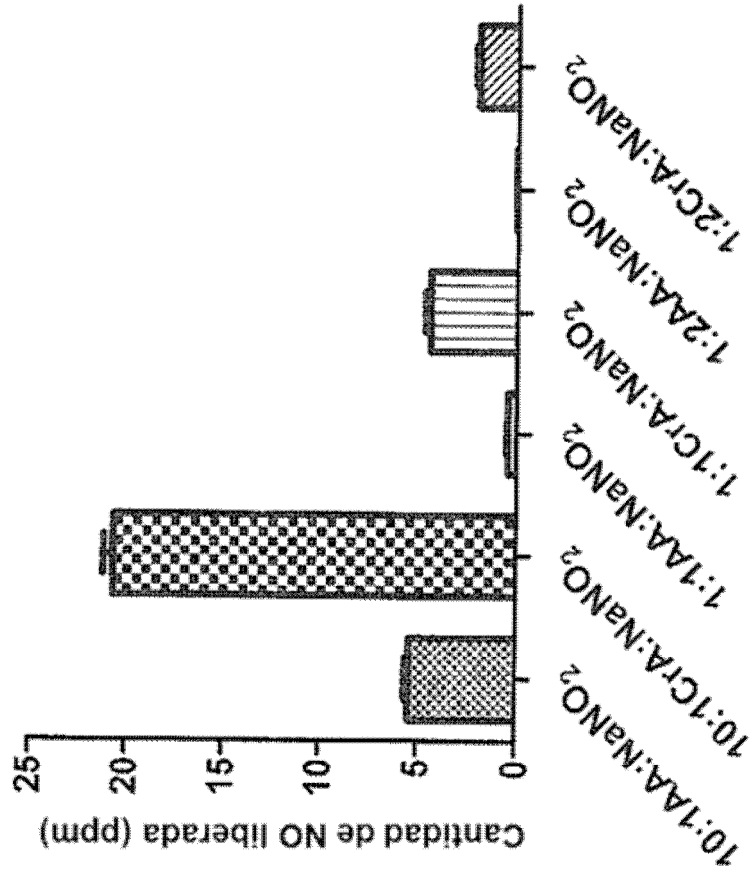


FIG. 20

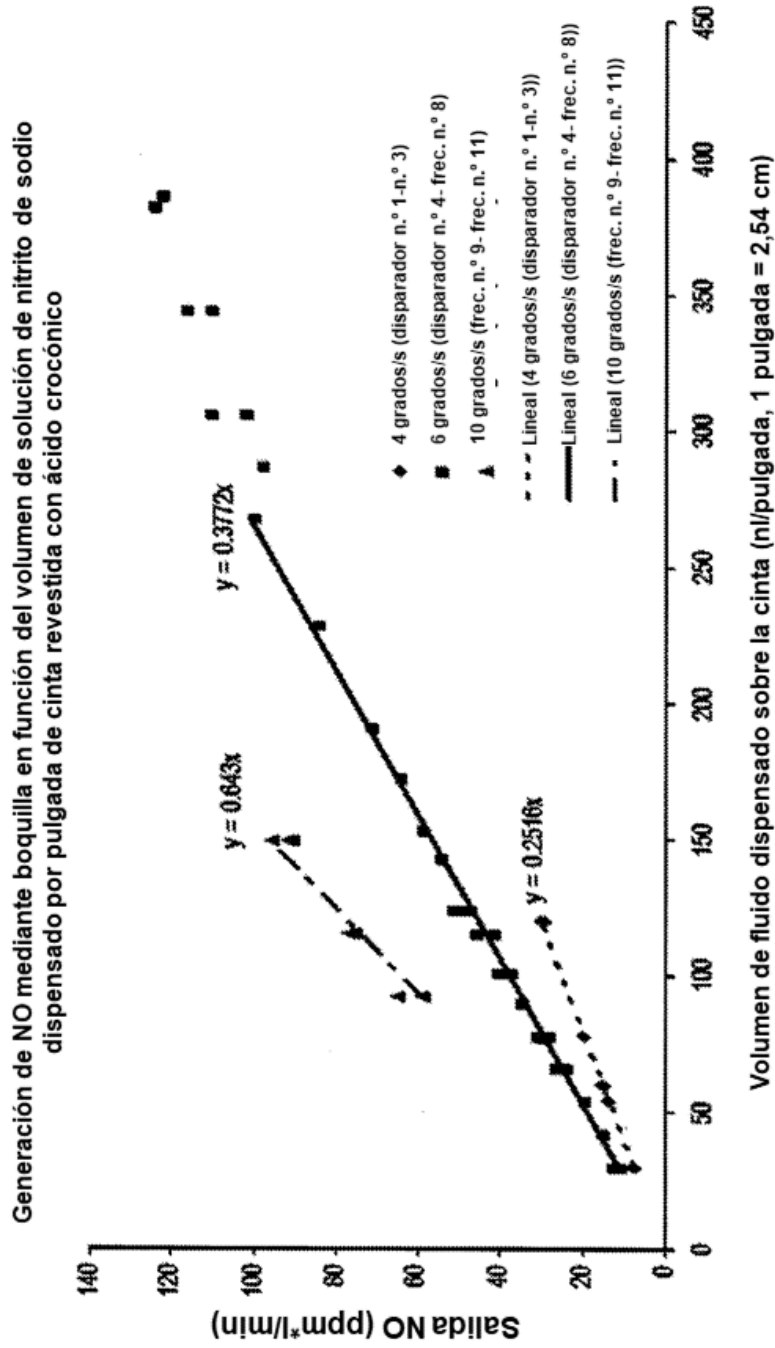


FIG. 21

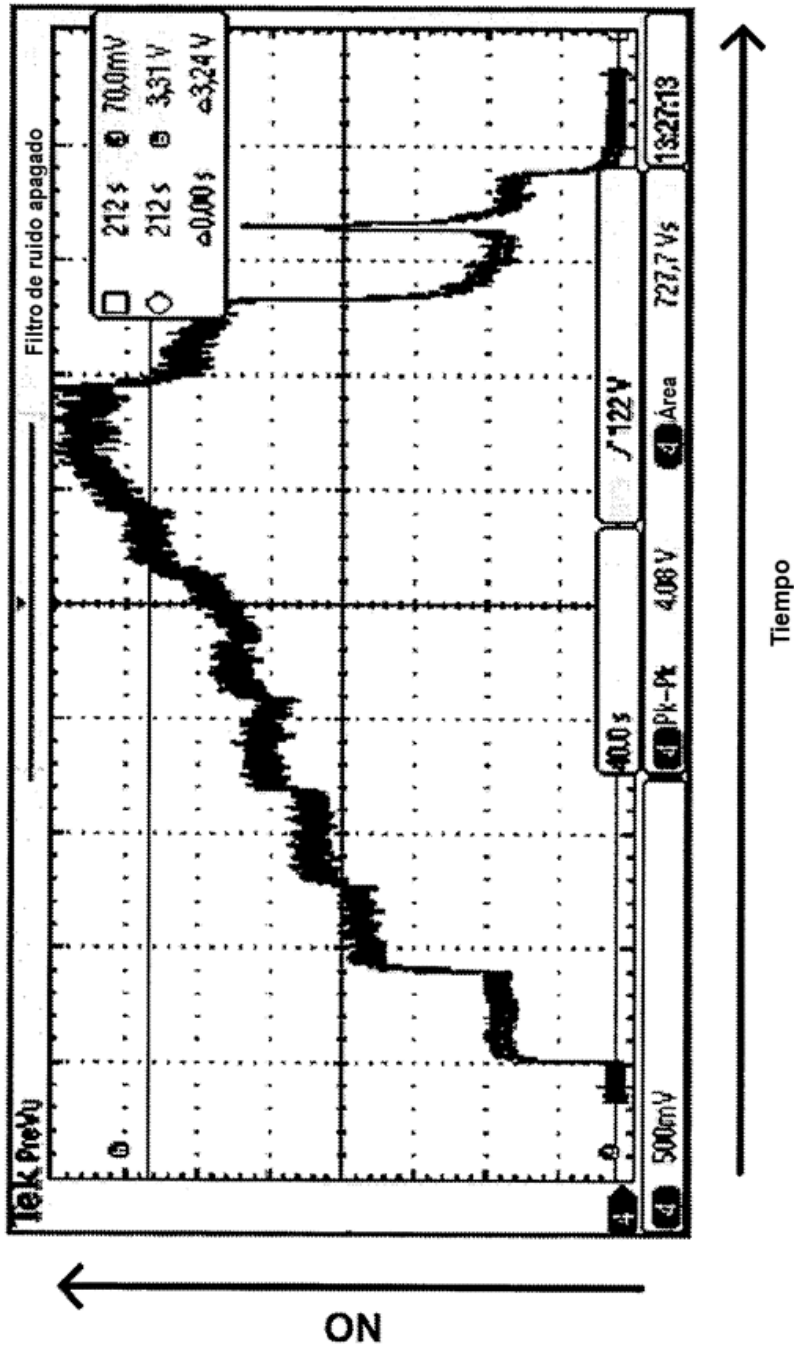


FIG. 22