

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 250**

51 Int. Cl.:

C01B 21/20	(2006.01)
B01J 19/24	(2006.01)
B01J 4/00	(2006.01)
A61K 33/00	(2006.01)
B01D 46/00	(2006.01)
B01D 53/02	(2006.01)
B01J 19/08	(2006.01)
C01B 21/32	(2006.01)
H05H 1/46	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2012 PCT/US2012/058564**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13052548**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2012 E 12838012 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 2763935**

54 Título: **Aparato y método para generar óxido nítrico en cantidades controladas y precisas**

30 Prioridad:

03.10.2011 US 201161542400 P

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

22.06.2020

73 Titular/es:

**NITRICGEN, INC. (100.0%)
402 Gammon Place, Suite 250
Madison, WI 53719, US**

72 Inventor/es:

**MONTGOMERY, FREDERICK JOHN;
CASPER, CORY;
BATHE, DUNCAN P. L. y
GRIBB, TYE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 768 250 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

Aparato y método para generar óxido nítrico en cantidades controladas y precisas

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense 61/542.400 presentada el 3 de octubre de 2011.

10 Antecedentes de la invención

Esta invención divulga un método y un aparato para la producción de óxido nítrico (NO) en cantidades controladas y precisas, con bajos niveles de impurezas mediante el control de descargas eléctricas entre dos electrodos en una mezcla de oxígeno, nitrógeno y gas.

15

Se sabe que el óxido nítrico tiene muchas aplicaciones en sistemas biológicos de plantas y animales.

En las plantas se sabe que la modificación de la concentración atmosférica local de óxido nítrico puede estimular una serie de efectos beneficiosos que incluyen, crecimiento mejorado (patente US 6.242.384), reducción de la latencia de semillas (Bethke, 2006 y Sarath, 2006), protección contra infecciones fúngicas y enfermedades (Lazar, 2008 y Hong, 2007) y preservación de flores y frutas cortadas (patentes US 6.451.363 y 6.720.017).

20

En aplicaciones médicas, se sabe que el óxido nítrico gaseoso administrado al paciente tiene múltiples aplicaciones como se describe en los siguientes ejemplos.

25

Antimicrobiano: Se ha demostrado que el óxido nítrico reduce las infecciones bacterianas como se muestra durante las pruebas in vitro (Ghaffari, 2006) y en aplicaciones clínicas como infecciones de tejidos de la piel (Ghaffari, 2007) e infecciones pulmonares por fibrosis quística (Sagel, 2009).

30 Cicatrización de heridas: Se ha demostrado que el óxido nítrico mejora los tiempos de curación en heridas estériles e infectadas (Shekhter, 2005).

35 Hemoglobinopatía: (Patente US 5.885.621) con aplicación en la enfermedad de células falciformes, donde el óxido nítrico redujo significativamente el dolor asociado con la crisis vasooclusiva en pacientes con células falciformes en comparación con el placebo (Head, 2010).

40 Vasodilatación pulmonar selectiva: (Patente US 5.485.827) con aplicación en insuficiencia respiratoria hipóxica del recién nacido, donde la terapia con óxido nítrico dilata selectivamente la vasculatura pulmonar y mejora la oxigenación, sin impacto negativo en la presión arterial sistémica (Clark, 2000).

45 Antiinflamatorio: (Patente US 6.656.452) con aplicación para reducir la lesión de reperfusión por isquemia y el tamaño del infarto después del infarto de miocardio (Liu, 2007).

45 Está claro que con todas estas aplicaciones comerciales potenciales que hacen uso de los efectos biológicos del óxido nítrico, debe existir un aparato para suministrar óxido nítrico en una cantidad precisa y controlada que sea fiable y eficiente. Una cuestión que debe tenerse en cuenta al considerar un método de suministro de óxido nítrico es la generación de dióxido de nitrógeno (NO₂). El óxido nítrico, cuando en presencia de oxígeno, reacciona para formar dióxido de nitrógeno, lo cual es irritante para los sistemas biológicos. Para resolver este problema, existen dos enfoques principales para generar y luego controlar el suministro de óxido nítrico a los sistemas biológicos. Un primer enfoque es producir óxido nítrico a partir de precursores químicos, por ejemplo, a través de la oxidación de amoníaco y almacenar el óxido nítrico con un gas diluyente que no contiene oxígeno (el gas utilizado es normalmente nitrógeno) en un cilindro de alta presión. Como se necesita el óxido nítrico, un sistema de entrega (por ejemplo, una válvula dosificadora) controla el flujo de gas de óxido nítrico desde el cilindro para proporcionar la cantidad de óxido nítrico necesaria para cualquier aplicación dada. El beneficio de este enfoque es que es relativamente fácil controlar la cantidad de gas de óxido nítrico necesario para una aplicación específica y la pureza del óxido nítrico puede garantizarse mediante un proceso de producción bien controlado en una ubicación de fabricación de producción centralizada. El principal problema con este enfoque es que los cilindros de gas comprimido de óxido nítrico son grandes y pesados y son logísticamente difíciles y costosos de enviar desde la ubicación centralizada al sitio de aplicación.

60

65 Un segundo enfoque es generar el gas de óxido nítrico in situ a partir del aire del entorno, usando una descarga eléctrica controlada para ionizar el gas a una temperatura localmente más alta para formar un plasma, donde el oxígeno y el nitrógeno en el aire se descomponen y reforman para producir óxido nítrico. Este enfoque de generación de óxido nítrico tiene la ventaja de que no tiene los problemas logísticos del método de almacenamiento del cilindro de gas. Es, sin embargo, más difícil producir con precisión y control las cantidades requeridas de óxido nítrico con la pureza requerida.

Antes de proporcionar una descripción de la invención, se describirá una descripción general de los antecedentes.

5 El uso de descargas eléctricas para producir óxido nítrico en una reacción de plasma tiene una larga historia, un buen sumario del cual se incluye en la patente US 4.287.040 de Alamaro. Esta técnica anterior se centró en la producción a granel de óxido nítrico como intermediario para la producción de fertilizantes a base de nitrógeno y describe un proceso que no tiene que ver con la precisión, pureza y seguridad del óxido nítrico generado.

10 La patente US 5.396.882 (Zapol) fue la primera en divulgar un sistema para producir óxido nítrico por descarga eléctrica para uso en medicina. En este procedimiento, hay una cámara de reacción aislada eléctricamente donde se usa un circuito de alta tensión para inducir una descarga de arco eléctrico entre dos electrodos que están separados por un entrehierro para producir óxido nítrico. La patente divulga filtros de gas en el conducto de entrada a la cámara de reacción para eliminar las gotas de líquido o partículas sólidas de entrar en la cámara de reacción, y un filtro de cal sodada en el conducto de salida de la cámara del reactor para eliminar las impurezas como el dióxido de nitrógeno que se puede formar en el plasma junto con el óxido nítrico. También se describe un analizador de gases como un analizador de quimioluminiscencia para medir la cantidad de óxido nítrico producido. El circuito de alta tensión incluye un transformador elevador, que toma una corriente alterna estándar de 110 V y 60 Hz (230 V y 50 Hz en Europa) en la bobina primaria, y aumenta la tensión para que la tensión máxima sea suficiente para inducir un arco eléctrico a través del entrehierro del electrodo. Hay un condensador en el lado secundario del transformador, que se carga hasta la tensión de ruptura, y posteriormente se descarga a través del espacio cuando se alcanza la tensión de ruptura. La corriente al lado primario del transformador está regulada por un autotransformador (Variac), que controla la potencia al condensador y, por lo tanto, la descarga del arco eléctrico. La corriente del condensador no se controla una vez que se produce la interrupción de la tensión, y esto da como resultado una descarga de arco que es rápida e intensa con una corriente alta y temperaturas de gas elevadas. El sistema describe la producción continua de óxido nítrico y controla la cantidad generada al controlar la corriente al transformador, también describe el control de la cantidad de flujo de gas de dilución para proporcionar la concentración deseada.

30 Hay una serie de problemas con este tipo de sistema que incluyen: las descargas de arco eléctrico causan alta corriente a altas temperaturas, lo que provoca la vaporización del material del electrodo, lo que provoca un desgaste excesivo de los electrodos. El desgaste de los electrodos es una función de la intensidad de la descarga a través de los electrodos, que se traduce en cuanto mayor es la corriente, mayor es el desgaste del electrodo. La alta temperatura también puede provocar la formación de niveles más altos de dióxido de nitrógeno, que no se desea en varias aplicaciones biológicas. Además, debido al desgaste del electrodo, la cantidad de óxido nítrico generado en este sistema no es predecible con precisión durante períodos de tiempo y requiere un analizador de gases de óxido nítrico para garantizar que la cantidad esperada de óxido nítrico se genere con precisión. Un analizador de gas agrega gastos, volumen y requiere que el usuario lo calibre antes de su uso, lo que lo hace indeseable para un sistema óptimo de generación de óxido nítrico. La patente divulga un filtro para eliminar el dióxido de nitrógeno de la mezcla de gases de óxido nítrico. Sin embargo, el material del filtro de cal sodada descrito tiene una vida finita, y si no se cambia cuando se agota la vida del material del filtro, el sistema permitiría que el dióxido de nitrógeno sea entregado al sistema biológico, y esto podría ocasionar daños al sistema biológico.

45 En el documento EP 0719159 (Jacobson), el problema de las descargas de arco de alta energía que erosionan los electrodos se abordó al divulgar un método para controlar la corriente a través del entrehierro a un nivel bajo para producir una "descarga luminosa" para producir óxido nítrico. La invención describió múltiples formas de iniciar la descarga luminosa, tales como; usar un circuito separado de chispa de alta tensión, reducir la presión en la cámara o inicialmente acercar los dos electrodos para iniciar la chispa. Una vez que se estableció la descarga luminiscente, se mantuvo continuamente. Para controlar la concentración de óxido nítrico que se administrará al sistema biológico, la salida de óxido nítrico se diluyó con un flujo de gas adicional. Las desventajas de este enfoque son que existe un rango limitado de corriente que permite que se forme una descarga luminiscente, y una vez formada, la descarga luminiscente debe mantenerse continuamente. Esto limita el rango controlable del óxido nítrico que se puede producir. La concentración de óxido nítrico requerida para el sistema biológico se logra diluyendo el flujo de óxido nítrico desde la cámara del reactor con un flujo de gas de dilución adicional. Sin embargo, esto significa que tanto el caudal de gas como la concentración de óxido nítrico no se pueden controlar de forma independiente. Si se requieren concentraciones más bajas de óxido nítrico a bajas tasas de flujo de gas, luego se desecha una gran parte del óxido nítrico generado, lo que resulta en una baja eficiencia de operación y un aparato adicional asociado con la disposición segura del flujo de gas de óxido nítrico no utilizado.

60 Las patentes US 6.296.827 y 6.955.790 (Castor, et al.) divulgan un enfoque alternativo para evitar el desgaste del electrodo debido a descargas de arco de alta energía. Estas patentes divulgan un aparato donde un material de barrera dieléctrica cubre uno de los electrodos y se produce una descarga en corona en pulsos de descarga de alta frecuencia para evitar el desgaste del electrodo. La cámara del reactor debe funcionar entre 400 °C y 800 °C para que el plasma no térmico genere óxido nítrico en lugar de dióxido de nitrógeno (NO₂). El dispositivo también describe el uso de un catalizador que funciona a una temperatura elevada para convertir cualquier NO₂ formado a óxido nítrico. La temperatura en el reactor se mantiene por debajo de 800 °C para evitar la erosión del electrodo causada por los radicales de oxígeno y por encima de 400 °C para evitar que se forme NO₂ en lugar de óxido nítrico. El aparato divulgó que el flujo de gas de óxido nítrico se diluye con gas adicional para producir la concentración deseada de óxido nítrico

que se necesita clínicamente. La desventaja de este aparato es que requiere energía eléctrica adicional para calentar el gas de 400 °C a 800 °C y luego requiere que el gas se enfríe activamente después de la cámara del reactor antes de que pueda usarse clínicamente. Esto aumenta significativamente la potencia y la complejidad del aparato. También tiene el mismo problema que el documento EP 0719159, ya que proporciona un rango controlable limitado de óxido nítrico que se produce, y también depende de la dilución de gas para producir la concentración deseada de óxido nítrico. Por lo tanto, tiene la misma limitación que se describe en el documento EP 0719159 en que en algunas aplicaciones, dará como resultado un flujo de gas de óxido nítrico no deseado que deberá desecharse, lo que resultará en una operación ineficiente y la necesidad de aparatos adicionales para la eliminación segura del óxido nítrico no utilizado. El documento US2001/031230 divulga un aparato para la producción química de plasma de monóxido de nitrógeno (NO) para fines médicos, donde solo se controla la frecuencia de descarga. El aparato funciona con frecuencias de descarga entre 1-100 kHz.

La patente US 7.498.000 (Pekshev, et al.) divulga un dispositivo para formar un flujo de gas que contiene óxido nítrico usando una descarga continua de arco de CC estacionaria. La descarga del arco se mantiene a un nivel de tensión constante de aproximadamente 120V a 2,3 A, que mantiene una temperatura de arco de 3500 °K a 4000 °K. El flujo de gas se enfría en una cámara enfriada por agua con etanol donde se enfría rápidamente a aproximadamente 1000 °K para fijar el óxido nítrico que se generó en la descarga del arco, luego pasa a un área de enfriamiento adicional donde se enfría a una temperatura de 150 °C antes de salir de la salida. La descarga del arco se inicia con una descarga de chispa de alta tensión desde un circuito de 5 kV, y utiliza un electrodo de estabilización para mantener la descarga del arco. La concentración de gas de óxido nítrico en la salida del aparato se muestra en la figura 14 como 4.000 ppm de óxido nítrico, y se muestra que la concentración disminuye en función de la distancia desde la salida, cayendo a aproximadamente 500 ppm de óxido nítrico a una distancia de 200 mm. Esta caída en la concentración de óxido nítrico se debe a que el gas se mezcla con el aire ambiente, y significa que una gran parte del óxido nítrico generado nunca llega al objetivo biológico deseado. También significa que el usuario debe tener mucho cuidado con la distancia de la salida del aparato al objetivo biológico para que la concentración de óxido nítrico prevista se entregue correctamente. El aparato divulgado tiene los mismos problemas que la técnica anterior en que la cantidad de óxido nítrico generado no está bien controlada y se basa en la dilución derrochadora del óxido nítrico antes del suministro al objetivo biológico. Además, no se realizan esfuerzos para eliminar el NO₂ dañino que también se formará en la descarga del arco.

La técnica anterior tiene las siguientes desventajas:

- 1) La técnica anterior no divulga un aparato que pueda controlar la cantidad de óxido nítrico en un amplio rango de flujos de gas y concentraciones de óxido nítrico, de modo que el dispositivo pueda usarse para múltiples regímenes de dosificación distintos dependiendo de la aplicación objetivo.
- 2) La técnica anterior no divulga un aparato que permita una amplia gama de salidas de óxido nítrico sin requerir una dilución de flujo de gas adicional. Esto da como resultado una generación excesiva de óxido nítrico que debe eliminarse de manera segura, causando costos y complejidad adicionales.
- 3) La técnica anterior que utiliza descargas de arco eléctrico de alta tensión para generar óxido nítrico tiene un alto desgaste del electrodo debido a la vaporización del electrodo causada por las intensas descargas de arco eléctrico.
- 4) La técnica anterior que utiliza descargas de corona requiere que se mantengan altas temperaturas en la cámara de reacción que necesitan energía adicional, y luego requieren sistemas de enfriamiento de gas para que el flujo de gas vuelva a niveles de temperatura aceptables antes de la administración, agregando así al costo, complejidad y poca eficiencia del sistema.
- 5) Ninguna de las técnicas anteriores proporciona una manera simple de monitorizar el funcionamiento correcto de la descarga del arco, de modo que la cantidad de óxido nítrico generado pueda predecirse con precisión.
- 6) Ninguna de las técnicas anteriores describe un filtro consumible para eliminar NO₂ y otros adulterantes del flujo de gas de óxido nítrico que cuando se consume, puede proporcionar al aparato de óxido nítrico un medio para alertar al usuario de que necesita ser reemplazado.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han identificado las desventajas anteriores y la invención descrita en esta memoria descriptiva proporciona soluciones a las desventajas anteriores y describe métodos y aparatos para la producción precisa de óxido nítrico en un amplio rango de producción de una manera fiable y eficiente.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona el aparato de la reivindicación 1. De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención se proporciona el método de la reivindicación 15. Aspectos de la invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

Una característica de al menos una realización de la invención es proporcionar un aparato y un método mejorados para la generación de óxido nítrico usando un plasma de gas producido por descargas eléctricas a través de dos electrodos, que superan las desventajas descritas previamente en la técnica anterior. Al resolver las desventajas de la técnica anterior descrita anteriormente, la invención lo hace particularmente apropiado para el tratamiento de sistemas biológicos con óxido nítrico que se controla con precisión y asegura bajos niveles de impurezas.

Al menos una realización de la invención incluye una cámara de reactor con una entrada de gas para un flujo de gas de aire u otros gases que contienen oxígeno y nitrógeno, para entrar en la cámara del reactor, dos electrodos separados por un espacio, un circuito de control electrónico conectado a los electrodos para generar una descarga eléctrica a través del espacio para producir óxido nítrico, y una salida para que la mezcla de gases que contiene óxido nítrico salga de la cámara.

Una realización de la invención produce óxido nítrico en cantidades controladas con precisión en una amplia gama de caudales de gas y concentraciones de óxido nítrico controlando una o ambas frecuencias de pulso (número de descargas eléctricas completas por segundo) y/o la duración del pulso (longitud de cada descarga eléctrica completa) de descargas de pulso eléctrico a través del espacio del electrodo. La cantidad de óxido nítrico generado es proporcional tanto a la frecuencia como a la duración de las descargas de pulsos eléctricos, por lo que cualquiera de ellos en combinación con los dos puede proporcionar un amplio rango de control de generación de óxido nítrico.

En una realización de la invención, el circuito de control electrónico inicia cada pulso de descarga eléctrica con una fase corta de alta tensión para ionizar inicialmente los gases y permitir que la corriente eléctrica comience a fluir a través del espacio del electrodo, esto es seguido entonces por una segunda fase del pulso, que es de menor tensión y corriente. En una realización de la invención, la primera fase de alta tensión del pulso se mantiene en un pequeño período de tiempo que es lo suficientemente largo como para ionizar inicialmente los gases entre los electrodos y permitir que la corriente eléctrica fluya en el espacio del electrodo. En la segunda fase del pulso, la tensión y la corriente se reducen a valores más bajos y esta fase corresponde a la fase de duración ajustable de la descarga del pulso eléctrico. En una realización de la invención, el aparato está diseñado de modo que la mayoría del óxido nítrico se genera durante la segunda fase más eficiente. Hay una serie de combinaciones estables de tensión y corriente que se pueden usar en esta segunda fase de descarga y tienen diferentes ventajas y desventajas. Este tipo de descarga eléctrica con operación de pulso intermitente con frecuencia y/o duración controladas a un control, predominantemente baja corriente proporciona beneficios que incluyen:

Produce óxido nítrico de manera eficiente al producir solo la cantidad de óxido nítrico necesaria para la aplicación sin la necesidad de gases diluyentes adicionales.

Produce óxido nítrico sin un aumento significativo en la temperatura de los gases que van al sistema biológico y, por lo tanto, no necesita un aparato de enfriamiento.

Reduce significativamente el desgaste del electrodo debido a la vaporización del electrodo porque la corriente eléctrica promedio es baja.

La descarga eléctrica de pulso intermitente y de baja corriente genera óxido nítrico de manera eficiente sin generar altos niveles de NO₂.

Otra característica deseada de al menos una realización de la invención es generar óxido nítrico de manera más eficiente con un menor consumo de energía. Un enfoque novedoso usado en una realización de la invención para mejorar la eficiencia de generación de óxido nítrico es proporcionar un campo magnético a través del espacio del electrodo. Esto se puede lograr mediante el uso de bobinas eléctricas o imanes permanentes para proporcionar el campo magnético a través del espacio del electrodo. Con un campo magnético que se cruza perpendicular al espacio, se mostró un aumento en la cantidad de óxido nítrico generado de hasta un 45 % para los mismos ajustes de pulso de descarga eléctrica. Se darán ejemplos específicos de eficiencia mejorada en la sección de descripción detallada de la invención.

Otra característica de un aparato de generación de óxido nítrico útil con sistemas biológicos es que se pueden anticipar cambios indeseables en la cantidad de óxido nítrico generado para alertar al usuario sobre la condición de alarma. La alarma puede ser un indicador de audio o visual o una señal externa para que se puedan tomar medidas correctivas, como obtener un sistema de generación de óxido nítrico de reemplazo. Los ejemplos del tipo típico de fallos que pueden hacer que el aparato de generación de óxido nítrico deje de funcionar o solo produzca una salida parcial de óxido nítrico son los siguientes:

El espacio entre electrodos se hace más grande debido al desgaste con el tiempo.

El aislamiento eléctrico en el circuito de alta tensión se rompe y hace que la carga eléctrica se filtre a tierra sin pasar a través de los electrodos.

Fallo de un componente en el circuito de control electrónico debido a pulsos electromagnéticos de las descargas eléctricas.

Un fallo en la fuente de alimentación del circuito de control electrónico.

El flujo de gas a través de la cámara de reacción es mayor o menor de lo deseado.

En la técnica anterior, esto se logró con un monitor de gas de óxido nítrico, sin embargo, el problema con este enfoque es que los monitores de gas son complejos, voluminosos y requieren una calibración periódica por parte del usuario que se suma a la complejidad general de uso. En una realización de la invención, la necesidad de monitorizar el gas se alivia monitorizando independientemente la frecuencia del pulso y la duración del pulso de la descarga eléctrica en la cámara de reacción y teniendo un sensor de flujo para monitorizar de forma redundante el flujo de gas a través de la cámara de reacción. La física básica de las reacciones de plasma de gas se entiende bien y si hay un sensor independiente que monitoriza la frecuencia y la duración del pulso de descarga eléctrica, entonces se puede predecir con precisión la cantidad correcta de óxido nítrico que se genera. Se pueden utilizar varias tecnologías de detección diferentes para controlar de forma independiente la descarga eléctrica.

El sensor del monitor de descarga puede ser un fotodiodo en conexión óptica con la cámara de reacción, que monitoriza la luz generada por la descarga eléctrica. La frecuencia y duración de la luz emitida por el pulso de descarga eléctrica y detectada por el fotodiodo será proporcional al pulso de descarga eléctrica. Si no hay un pulso de descarga, o si es intermitente, o una duración diferente, entonces el fotodiodo detectará el mal funcionamiento y provocará una alarma. En una realización, el fotodiodo puede usarse para proporcionar corrección de retroalimentación del pulso de descarga eléctrica para asegurar una longitud y duración de arco consistente.

El sensor del monitor de descarga también puede ser un sensor de corriente eléctrica o tensión que monitoriza la corriente eléctrica o la tensión a través del espacio del electrodo cuando se produce el pulso para determinar la frecuencia y la duración.

El sensor del monitor de descarga también podría ser un transductor de efecto de campo (efecto Hall) que controla el campo magnético o el flujo a través del espacio del electrodo cuando se produce el pulso de descarga. El transductor puede monitorizar el campo/flujo magnético que ocurre cuando se produce un pulso de descarga eléctrica, y su frecuencia y duración se pueden monitorizar y se genera una alarma si se produce un mal funcionamiento.

Además de monitorizar la descarga eléctrica, se produce la cantidad correcta de óxido nítrico, el aparato también puede monitorizar el caudal de aire a través de la cámara de reacción con un sensor de flujo de gas. Esto asegura que el óxido nítrico generado por el aparato se entregue desde la cámara de reacción al sistema biológico a la velocidad de flujo requerida. Si el aparato está configurado para suministrar un caudal de gas específico a una concentración específica de óxido nítrico, luego, la combinación del sensor del monitor de descarga (para determinar la cantidad de óxido nítrico que se produce) y el sensor de flujo de gas se puede usar para garantizar que la concentración de óxido nítrico sea correcta al nivel establecido y proporcionar una alarma si es incorrecta.

Otro requisito es que los adulterantes como el NO₂ se mantengan en niveles aceptables cuando se entregue óxido nítrico a un sistema biológico. La técnica anterior había descrito filtros que se pueden conectar a la salida del dispositivo que pueden convertir NO₂ en óxido nítrico o eliminar NO₂ de la corriente de gas. El problema con estos filtros es que tienen una vida limitada que depende de la cantidad de NO₂ a la que están expuestos. Si el usuario no los reemplaza cuando se consumen, entonces el sistema biológico puede estar expuesto involuntariamente a niveles de adulterantes que pueden causar daño al sistema biológico. Una realización de la invención proporciona una forma novedosa de garantizar que el usuario esté informado cuando el filtro se esté acercando a su límite de vencimiento y cuando esté completamente vencido. También puede dejar de suministrar óxido nítrico cuando el filtro caduca si el sistema biológico es especialmente sensible a los niveles de NO₂ que pueden estar presentes sin el filtro.

Una realización del aparato de generación de óxido nítrico tiene una interfaz programable y legible por máquina entre el aparato y el filtro y esta interfaz se comunica con un dispositivo de memoria programable y legible no volátil ubicado en el conjunto de filtro. El dispositivo de memoria de filtro puede programarse durante la fabricación con una serie de parámetros que puede leer el aparato de generación de óxido nítrico cuando está conectado al dispositivo. Estos parámetros pueden incluir la capacidad del filtro en horas, o en horas por cantidad de óxido nítrico (el NO₂ se produce en cantidades proporcionales a la cantidad de óxido nítrico generado) que se entrega y que se ha demostrado que el filtro elimina adulterantes de manera efectiva. A medida que se consume el filtro, la memoria programable del filtro se actualiza con datos que permiten que la capacidad restante del filtro sea determinada por el aparato de generación de óxido nítrico. Por ejemplo, la memoria del filtro se puede actualizar periódicamente con la nueva capacidad de filtro actual basada en la capacidad del filtro original y la cantidad de tiempo que el aparato de generación de óxido nítrico ha estado en uso en un ajuste particular de óxido nítrico. Esto significa que el filtro siempre tiene una representación precisa de la capacidad restante programada en la memoria del filtro. Esto tiene la ventaja de que un filtro completamente usado no puede colocarse accidentalmente en el mismo dispositivo o en otro diferente en algún momento en el futuro, lo que da como resultado que el sistema biológico se exponga a altos niveles de adulterantes. Hay una serie de tecnologías de memoria programables que podrían usarse para esta función. Dos ejemplos incluyen EEPROM (memoria de solo lectura programable y borrable eléctricamente) y FLASH, que se desarrolló a partir de EEPROM y debe borrarse en bloques bastante grandes antes de que estos puedan reescribirse con nuevos datos. Una realización de esta invención usa una EEPROM con una interfaz en serie para leer y reprogramar la memoria. Otra realización utiliza un microcontrolador que incluye memoria EEPROM y FLASH y se comunica con el dispositivo generador de óxido nítrico mediante una interfaz en serie. Sin embargo, la invención no pretende limitarse a estos tipos específicos de tecnología de memoria y podría aplicarse igualmente a otros tipos de memoria programable.

Además del parámetro de vida/capacidad del filtro, también puede haber otros parámetros útiles programados en el filtro que pueden simplificar enormemente la configuración y el uso del aparato. Un conjunto de parámetros que también podrían programarse en la memoria del filtro puede estar relacionado con la información de dosificación para el régimen de tratamiento del sistema biológico particular. Esto podría incluir la configuración de la dosis en nmoles/seg, ppm al caudal deseado a través de la cámara de reacción al aplicador de óxido nítrico, y el tiempo de tratamiento para el que se debe aplicar la dosis. El filtro (con memoria) se puede empaquetar y conectar al aplicador de óxido nítrico para una aplicación particular, de modo que el usuario pueda simplemente abrir el paquete del aplicador y conectarlo al aparato de generación de óxido nítrico. Todos los ajustes de dosis se leerán automáticamente desde la memoria del filtro cuando se adjunta para actualizar los ajustes del aparato antes de su uso. Cada aplicación podría tener un aplicador personalizado que esté optimizado para ese sistema biológico con el filtro del tamaño correcto para la dosis y duración requeridas. En algunos casos, los parámetros de dosis se pueden establecer en cero si la aplicación biológica se va a utilizar en un estudio ciego controlado con placebo en el que algunos sujetos obtendrían óxido nítrico y otros solo obtendrían un flujo de gas. En estos casos, la pantalla del aparato no mostraría la configuración de dosis real, pero estaría en blanco o cargada con una configuración ficticia para que el usuario no supiera en qué régimen de dosificación estaban. Para mayor protección contra el deslumbramiento de un estudio, estos parámetros de dosis se pueden cifrar en la fábrica y luego el dispositivo puede descifrarlos cuando se conectó el filtro. El cifrado evitaría que los usuarios lean eficazmente los parámetros de dosis del filtro con una herramienta de programación de memoria antes de su uso. Esto significa que un solo aparato generador de óxido nítrico puede tener una amplia aplicación sin cambios en el dispositivo mismo, con solo los aplicadores de óxido nítrico personalizados para el sistema biológico específico.

Otro conjunto de parámetros que se pueden programar en la memoria del filtro que son específicos de los sistemas biológicos individuales puede girar en torno a las funciones adecuadas del aparato. Estos parámetros pueden establecer qué alarmas estarán presentes para diferentes condiciones detectadas, y si involucrarán alarmas audibles y/o visuales y/o si el dispositivo debiera dejar de generar óxido nítrico y detener el flujo de gas a través de la cámara de reacción cuando ocurran estas condiciones. Las condiciones que puede detectar el aparato pueden incluir las siguientes posibles condiciones de fallo:

- 1) El flujo a través de la cámara de reacción es menor o mayor que el valor establecido.
- 2) Al filtro NO₂ no le quedan horas/capacidad o se está acercando a esa condición.
- 3) Los pulsos de descarga eléctrica no están en la frecuencia o duración deseada para el ajuste de la dosis, lo que resulta en dosis demasiado altas o demasiado bajas para el sistema biológico.

La memoria del filtro se puede programar no solo con qué tipo de alarma debe activarse cuando se producen estas condiciones, sino también con los límites de alarma que provocarán el inicio de las alarmas. Esto puede permitir que los sistemas biológicos muy sensibles que necesitan especificaciones de dosificación muy estrictas tengan límites de inicio de alarma estrictos y aquellos que solo requieren límites sueltos pueden configurarlos en consecuencia.

Otro conjunto de parámetros que se puede programar en la memoria del filtro son los ajustes ajustables por el usuario que pueden estar activos en la interfaz de usuario del aparato generador de óxido nítrico. Por ejemplo, algunos sistemas biológicos pueden requerir que la dosis se reduzca lentamente con el tiempo a medida que el sistema biológico responde al tratamiento, o dependiendo del tamaño del sistema biológico, es posible que sea necesario ajustar el caudal de gas a través de la cámara para los diferentes tamaños del sistema. En otra opción, puede ser ventajoso permitir que el usuario establezca los límites de alarma para el flujo de gas o la concentración de óxido nítrico. La descripción en esta memoria descriptiva de los posibles parámetros que pueden almacenarse en la memoria del filtro para una aplicación de sistema biológico personalizado no pretende ser exhaustiva, sino que permite describir el concepto de parámetros personalizados.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una vista en sección transversal de la cámara del reactor que muestra los componentes principales del diseño de la cámara del reactor.

La figura 2 es un diagrama esquemático del generador de óxido nítrico que muestra los componentes del sistema y sus conexiones eléctricas y neumáticas.

La figura 3 es un esquema electrónico del circuito de accionamiento de descarga eléctrica pulsada.

La figura 4 es un gráfico que ilustra el amplio rango de rendimiento del sistema con la cantidad de óxido nítrico que se genera que varía de 0,27 a 711 nanomoles/segundo nM/s.

La figura 5 es un gráfico que ilustra la generación mejorada de óxido nítrico cuando se utiliza un campo magnético en el diseño. La figura 6 es un gráfico que ilustra la eliminación de NO₂ por un filtro.

Estas figuras se describirán ahora con más detalle.

Descripción detallada de la invención

En la siguiente descripción detallada, el término "aire" se utilizará para describir generalmente la mezcla de gases de oxígeno y nitrógeno utilizada en la cámara del reactor para generar óxido nítrico, pero también otras mezclas de gases

que contienen oxígeno y nitrógeno que pueden haberse producido a partir de fuentes de gases alternativas, como cilindros de gases que se usan comúnmente en máquinas de anestesia y pueden incluir concentraciones alternativas.

5 La figura 1 muestra la cámara del reactor de óxido nítrico 1 con una carcasa del reactor 2 que tiene un puerto de
 10 entrada de gas del reactor 8 y un primer electrodo 12 en un lado y un puerto de salida de gas del reactor 10 y un
 segundo electrodo 20 en el otro lado. Los electrodos pueden aislarse con material no conductor de electricidad 14 y
 22 si la carcasa de la cámara está hecha de un material que es conductor de electricidad. Los electrodos pueden tener
 una punta de electrodo 16 y 24 hecha de un material resistente a altas temperaturas y menos susceptible a la
 vaporización, oxidación y desgaste. Los materiales para las puntas de los electrodos se pueden seleccionar del grupo
 de metales nobles de la tabla periódica que incluye tungsteno y platino. Los electrodos están conectados al circuito de
 control electrónico con los cables eléctricos aislados 18 y 26.

15 En una realización de la invención, la cámara del reactor puede tener imanes 30 y 32 ubicados en la carcasa del
 reactor 2 de modo que estén adyacentes al entrehierro entre los electrodos 12 y 20, cada imán con el polo opuesto
 hacia la cámara para que refuercen el campo magnético a través del entrehierro. Una realización de la invención tiene
 un imán en cada lado del entrehierro, aunque un solo imán más fuerte que ejerce la misma intensidad de campo
 magnético a través del entrehierro es igualmente aplicable. Se cree que el campo magnético a través del entrehierro
 causa la dispersión de las descargas eléctricas a través del entrehierro, lo que da como resultado un área de sección
 20 transversal de plasma más grande y una generación más eficiente de óxido nítrico. En una realización, los imanes son
 imanes de tierras raras hechos de neodimio y boro. En las pruebas, la adición de imanes resultó en la generación de
 aproximadamente un 45 % más de óxido nítrico para exactamente la misma configuración de descarga de pulso que
 sin imanes (figura 5).

25 La carcasa del reactor 2 puede tener un puerto 34 que permite que un fotodiodo 38 esté en comunicación óptica con
 el interior de la cámara del reactor 1. La comunicación óptica se puede proporcionar de modo que el fotodiodo se
 monte directamente en el puerto 34 en la carcasa del reactor o, más preferiblemente, se monte un cable de fibra óptica
 36 en el puerto de la cámara del reactor y luego en el fotodiodo para que dicho fotodiodo se pueda ubicar lejos del
 reactor cámara y las perturbaciones eléctricas causadas por el pulso de descargas eléctricas. El fotodiodo 38
 30 proporciona una señal que es proporcional a la energía de la luz que cae sobre su superficie activa. Cuando se
 producen descargas eléctricas pulsadas, la luz se genera en el plasma ionizado y el fotodiodo detecta esta luz. La
 señal luminosa del fotodiodo se produce a la misma frecuencia y duración del pulso que la descarga eléctrica, siempre
 que tenga lugar la descarga.

35 La figura 2 es un diagrama esquemático del generador de óxido nítrico. Hay tres subsistemas principales que
 conforman el generador de óxido nítrico, la unidad generadora de óxido nítrico 50, el conjunto de filtro de salida 78
 y el aplicador de óxido nítrico 84. La unidad generadora de óxido nítrico es donde se genera el óxido nítrico en cantidades
 controladas y donde se entrega al puerto de salida de gas del generador 76. La unidad generadora 50 tiene un circuito
 principal de control electrónico 60 que interactúa con los componentes eléctricos principales del sistema y proporciona
 las características principales de control del sistema. En una realización de la invención, este es un circuito de control
 40 basado en microprocesador que ejecuta un programa almacenado contenido en un medio no transitorio, pero no
 pretende limitar la invención solo a circuitos de control basados en microprocesador, También se podrían utilizar
 circuitos analógicos. Se adjuntan al circuito de control electrónico los principales controles de usuario que comprenden
 una unidad de configuración de entrada 52, una unidad de visualización visual 54, un indicador visual de alarma 56 y
 una alarma sonora 58, estos componentes se utilizan para proporcionar la configuración deseada al control principal,
 45 muestra cualquier configuración preprogramada que pueda haberse configurado automáticamente desde la memoria
 del filtro preprogramada y proporciona alarmas audibles y visuales cuando hay condiciones de fallo. Los componentes
 principales en contacto con el flujo de aire a través del dispositivo son, la entrada de gas del generador 62 donde el
 aire es atraído hacia la unidad, el filtro de entrada 64 que se usa para filtrar el aire y eliminar cualquier contaminante
 no deseado, la bomba de aire 66 se usa para extraer el aire del puerto de entrada de gas 62 y para ajustar la cantidad
 50 de flujo de aire que pasa a través de la cámara del reactor 1 bajo el control del circuito de control electrónico 60. Si la
 bomba de aire 66 proporciona un control no calibrado del flujo de gas, se puede usar un medidor de flujo de gas 70
 para proporcionar al circuito de control electrónico una indicación precisa del flujo de gas, de modo que el circuito de
 control electrónico 60 pueda ajustar finamente la bomba hasta que el flujo de gas esté en el valor establecido deseado.
 Si la bomba de gas 66 proporciona una salida de flujo de gas oscilatorio como en el caso de una bomba de pistón,
 55 entonces se puede proporcionar una cámara de amortiguación 68 para suavizar las oscilaciones. El flujo de gas luego
 pasa a través de la cámara de reacción 1 donde el circuito de control eléctrico 60 controla la frecuencia y la duración
 de las descargas eléctricas a través de los electrodos 12 y 20 de modo que se genera óxido nítrico en el aire que pasa
 a través de la cámara. El gas que sale de la cámara de reacción 1 pasa a través de un segundo medidor de flujo 72,
 que utiliza el circuito de control electrónico para proporcionar una verificación independiente de que el flujo a través
 60 de la cámara de reacción es correcto. Si ha habido una falla en la bomba de gas 66 (indicada por una velocidad de
 flujo cero) o en el primer medidor de flujo 70 o 72 (indicado por diferentes lecturas entre el medidor de flujo 70 y el
 medidor de flujo 72) de modo que el gas fluya a través de la cámara de reacción no es correcto, entonces el circuito
 de control electrónico puede iniciar una alarma visual y/o audible para alertar al usuario sobre el fallo. Para detectar si
 65 ha habido un fallo en los circuitos de descarga eléctrica, existe el fotodiodo 38 y/o el circuito de detección de corriente
 y/o tensión del electrodo 61 que están conectados al circuito de control electrónico 60, que puede determinar si se ha
 logrado la frecuencia correcta y la duración del pulso. Después del medidor de flujo de gas de salida 72 hay un sensor

de activación de presión opcional 74 conectado al conducto de flujo de gas 73. Este sensor de activación de presión 74 puede ser utilizado por el circuito de control electrónico 60 para controlar el suministro de óxido nítrico como un bolo (cuando se activa el sensor de activación de presión) en lugar de como una concentración conocida en un caudal continuo de aire de gas. Los diferentes modos de entrega se describirán con más detalle más adelante en la memoria descriptiva. El flujo de gas continúa pasando el sensor del disparador de presión 74 hasta el puerto de salida de gas 76, donde se conecta al conjunto de filtro de salida 78 y sale a través del aplicador de óxido nítrico 84, donde se aplica al sistema biológico 92.

El conjunto de filtro de salida 78 tiene un puerto de filtro de entrada 80, que se conecta al puerto de salida de gas de la unidad generadora de óxido nítrico 50, una cámara que contiene material filtrante adulterante 82, y un puerto de salida 86, que se conecta al aplicador de óxido nítrico 84. Los materiales filtrantes adulterantes incluyen materiales como la cal sodada, carbón activado, alúmina activada y gel de sílice empapado en ácido ascórbico. Se pueden usar estos materiales y otros conocidos en la técnica para eliminar el NO₂ de los gases que contienen óxido nítrico mientras se dejan los niveles de óxido nítrico sustancialmente sin cambios.

Dichos materiales pueden tener una capacidad fija para eliminar o convertir NO₂ antes de que se consuma su eficacia y, por lo tanto, requieren ser reemplazados después de un período de uso. El tamaño del filtro y la cantidad de NO₂ a la que están expuestos afectará el tiempo de uso antes de que sea necesario reemplazarlo. El conjunto de filtro 78 además incluye una memoria programable legible 90, que se conecta a la unidad generadora de óxido nítrico a través de una conexión eléctrica de filtro 88. El otro lado del conector 88 se conecta al circuito de control eléctrico 60 donde la memoria programable legible 90 puede ser leída y reprogramada por el circuito de control eléctrico 60 a medida que se consume el filtro. Una realización de la memoria programable legible es una EEPROM, que tiene una interfaz en serie para leer y programar la memoria. Una realización alternativa es donde cada EEPROM individual (y, por lo tanto, el conjunto de filtro) tiene su propio identificador único incluido en una pequeña cantidad de memoria de solo lectura (ROM). Un ejemplo de este tipo de memoria es el número de pieza 24AA02E48T de Microchip Technology, Esta es una EEPROM de 2 KBIT con cada chip de memoria que tiene su propia dirección MAC programada permanentemente en una pequeña sección de memoria de solo lectura. Este tipo de EEPROM con su identificador único programado en ROM significa que no habrá dos conjuntos de filtros que tengan el mismo identificador y el identificador no podrá actualizarse durante el uso como puede ocurrir con los datos en la memoria EEPROM. Esto puede proporcionar protección adicional contra la reutilización de filtros gastados, ya que los identificadores de filtro individuales pueden almacenarse en el generador de óxido nítrico cuando se usan y luego el generador evitará que se usen filtros con los mismos identificadores en el futuro, por ejemplo, como podría ocurrir si los datos de uso de EEPROM fueran alterados incorrectamente por un sistema dañado. Una realización alternativa es donde se utiliza un microcontrolador con EEPROM integrada y memoria FLASH en lugar de solo un dispositivo de memoria en serie. Esta realización tiene la ventaja de que la reprogramación de la memoria puede realizarse localmente por el microcontrolador y reducir la sobrecarga de procesamiento del circuito de control electrónico 60. Un ejemplo de este tipo de microcontrolador es el ATtiny25/45/85 de Atmel.

Generalmente, la EEPROM, puede almacenar información de uso obtenida del circuito de control electrónico 60 que revela las concentraciones históricas de NO producido y, por lo tanto, la tasa de agotamiento probable del filtro 82. Por lo tanto, cuando el filtro 82 se usa para altas concentraciones de NO y/o altas velocidades de flujo, esto se registrará y el usuario deberá reemplazar el filtro con más frecuencia que si el filtro 82 se usa para aplicaciones de baja concentración de NO y/o baja velocidad de flujo. Esta información de agotamiento puede derivarse tanto del valor de concentración determinado por el control electrónico 60 como de los caudales determinados por los sensores de flujo 72 y 70. La EEPROM también puede incluir un código patentado que indica que es un equipo autorizado que evita la falsificación del aparato con dispositivos que pueden no proporcionar el filtrado deseado. El código de propiedad puede, por ejemplo, usar cualquier cantidad de técnicas, incluyendo técnicas de cifrado de clave pública que evitan la duplicación fácil de códigos espurios.

La figura 3 muestra un esquema del circuito de accionamiento de descarga eléctrica que forma parte del circuito de control electrónico 60. Esto representa una realización del circuito de accionamiento y las personas con conocimientos ordinarios en la técnica apreciarán que hay otras posibilidades de circuito que pueden lograr la misma función. Para establecer la alta tensión requerida para ionizar inicialmente el aire entre los electrodos 12 y 20, un circuito de descarga de condensador 116 descarga corriente a través de un transformador 118 cuando se activa mediante un controlador de activación de pulsos 114. Esto da como resultado una alta tensión en el otro lado del transformador 118 que es suficiente para causar la ruptura dieléctrica e ionizar el gas e iniciar la corriente a través de los electrodos 12 y 20. La duración del pulso de descarga se mantiene mediante un segundo circuito, que es alimentado por una fuente de alimentación de CC de alta tensión 100. En el caso de que el consumo de corriente instantáneo sea alto, la fuente de alimentación de CC 100 está protegida por un condensador 102 para suavizar cualquier fluctuación de corriente alta. La tensión y la corriente de CC son controladas por un transistor 104 que es controlado por un circuito de control de duración de pulso 112 que controla la duración del pulso controlando el tiempo de encendido del transistor. El circuito de accionamiento funciona de la siguiente manera, el circuito de control electrónico 60 calcula la frecuencia de descarga eléctrica deseada y la duración del pulso que generará la cantidad deseada de óxido nítrico, entonces dispara cada descarga con el controlador de disparo de pulso 114 que causa un pulso rápido de alta tensión desde el transformador 118, al mismo tiempo, el circuito de control electrónico enciende el transistor 104 durante la duración de pulso deseada con el circuito de control de duración de pulso 112. La tensión de descarga de pulso resultante a

través de los electrodos es el pico de alta tensión inicial deseado para ionizar el gas entre los electrodos seguido por la tensión y la corriente más bajos deseados para mantener la duración de pulso deseada. La tensión y la corriente reales pueden controlarse mediante el circuito de control electrónico 60 si el circuito de control de duración de pulso 112 funciona en un modo de modulación de ancho de pulso (PWM) durante la fase de encendido de la descarga de pulso. Si se usa este modo PWM, es deseable usar un inductor 108 para suavizar la corriente modulada durante el pulso de descarga eléctrica. El circuito de interfaz 110 une los dos circuitos de control antes de aplicar la tensión de descarga al electrodo. Es deseable que este circuito de interfaz 110 use diodos de alta tensión para evitar que los picos de alta tensión del transformador de pulso dañen el transistor 104. El diodo 106 proporciona un mecanismo adicional que conecta a tierra cualquier pico de alta tensión mayor que su tensión de ruptura o transitorios negativos desde el circuito de control de duración de pulso 112. Se puede apreciar que este circuito proporciona una gran flexibilidad para controlar no solo la frecuencia del pulso y la duración del pulso, sino también los niveles de tensión y corriente durante la fase de duración del pulso de la descarga eléctrica. Esto permite que el circuito de control electrónico optimice la frecuencia de descarga eléctrica y la configuración de la duración del pulso para maximizar la efectividad en la generación de la cantidad deseada de óxido nítrico, al mismo tiempo que minimiza la corriente de descarga eléctrica y reduce la temperatura del gas y el desgaste del electrodo.

Los pulsos de descarga eléctrica pueden controlarse en un amplio rango dependiendo de los requisitos de óxido nítrico; se ha demostrado un rango de frecuencia de 0,1 a 100 Hz con un rango de duración de pulso entre 0,1 a 10 milisegundos (ms). La figura 4 muestra un gráfico de la salida de óxido nítrico en nM/s contra la frecuencia de descarga (Hz) para diferentes intervalos de duración de pulso desde 0 hasta 4 ms. Muestra que el óxido nítrico se genera desde 0,27 nM/s a 1 Hz e inyección cero hasta 711 nM/s a 22 Hz y 4 ms de inyección. Este ejemplo fue donde la fuente de alimentación de CC de alta tensión estaba a 1.000 voltios y el circuito de control de duración de pulso funcionaba en modo PWM, de modo que la corriente a través de los electrodos era de aproximadamente 60 mA. Estos parámetros se pueden programar en el circuito de control electrónico, por ejemplo, en una tabla de búsqueda, basado en la tasa requerida de generación de óxido nítrico, la frecuencia correcta, la duración y el control de PWM pueden ser utilizados. Los valores en la tabla de búsqueda que mapean la concentración deseada a la frecuencia y duración correctas del arco pueden determinarse empíricamente. En la práctica, esto significa que las concentraciones de óxido nítrico pueden generarse y controlarse en el amplio rango de concentraciones de 1 a 1000 ppm en una velocidad de flujo en el rango de 0,5 a 2 L/min, dependiendo del requerimiento del sistema biológico a tratar.

Una mejora adicional de al menos una realización de la invención es el uso de un campo magnético para aumentar la cantidad de óxido nítrico generado por el aparato. La figura 5 muestra un gráfico de la salida de óxido nítrico del aparato en nM/s frente a la frecuencia de descarga (Hz) para diferentes campos magnéticos. Los parámetros utilizados para estas pruebas fueron exactamente los mismos (PWM se ajustó para una tensión de electrodo de 120 V a una corriente de 400 mA), con la única diferencia siendo el número de imanes adyacentes al espacio entre electrodos. Como se puede ver, la producción de óxido nítrico aumenta aproximadamente un 45 % cuando cuatro imanes de tierras raras de 1/2" de diámetro, dos a cada lado de la carcasa de la cámara, se utilizan en el diseño en comparación con ningún imán. De la figura 5 se desprende que a medida que aumenta el número de imanes (y, por lo tanto, el campo magnético), la cantidad de óxido nítrico que se genera también aumenta.

El modo de operación tendrá algunas diferencias dependiendo del tipo de sistema biológico y qué tipo de dosificación se requiere. Puede haber algunos modos en los que el flujo de gas a través del sistema tiene un caudal constante y se requiere una concentración constante de óxido nítrico para la aplicación. En otros, puede desearse un modo de bolo para administrar el flujo de gas al sistema biológico de modo que se requiera una cantidad intermitente conocida de óxido nítrico, por ejemplo, nM/pulso. La intención es ser flexible para cubrir todas las permutaciones principales de estos modos de entrega y cómo se logra esto se trata a continuación.

En general, el circuito de control electrónico 60 obtiene la configuración deseada para la dosis de óxido nítrico de la unidad de configuración del usuario 52, la memoria programable legible 90 en el conjunto de filtro 78 o si es un generador de óxido nítrico que solo está configurado para una aplicación específica con un nivel de dosificación y luego desde la memoria interna 60 del circuito de control electrónico. El ajuste de dosis seleccionado se puede visualizar en la unidad de visualización 54 para que el usuario sepa el nivel de dosis que se va a administrar.

El ajuste de dosis puede estar en diferentes unidades dependiendo del modo de entrega, se puede configurar como una concentración, como partes por millón (ppm) o micro litros por litro (uL/l), o se puede configurar como una cantidad por unidad de tiempo, como nanomoles por segundo (nM/s) o nanomoles por minuto (nM/min) o también puede ser en términos de una cantidad de óxido nítrico que se entregará por evento, que se describirá más adelante en la memoria descriptiva. El ajuste de dosis introducido en el circuito de control electrónico 60 determina la frecuencia de pulso requerida y la duración del pulso de la descarga eléctrica para producir óxido nítrico a la velocidad requerida.

Si el ajuste de la dosis se estableció como una concentración de óxido nítrico a una velocidad de flujo de aire Q deseada, entonces la cantidad de óxido nítrico en nM/s requerida para generarse en el flujo de gas puede calcularse mediante la ecuación 1.

$$rNO = (Q/60) \cdot (C_{NO} * 1000) / V_m \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde rNO es la tasa de producción de óxido nítrico nM/s

Q es el caudal de gas (L/min)

5 C_{NO} es la concentración de óxido nítrico (ppm)

V_m es el volumen molar (aproximadamente 24,8 L/M a 25 °C 1 atm)

Una vez que se ha calculado la tasa de óxido nítrico (rNO) a partir de la configuración de entrada, la frecuencia de descarga eléctrica requerida y la duración del pulso pueden determinarse mediante el circuito de control electrónico utilizando la relación previamente determinada entre los parámetros (ejemplo figura 4) como se registra en una tabla de búsqueda en la memoria del ordenador o se implementa algorítmicamente mediante una ecuación en la memoria del ordenador. El caudal de gas requerido (Q) a través de la cámara se entrega desde la bomba de gas 66 bajo el control del circuito de control electrónico 60. El medidor de flujo 70 proporciona una señal proporcional al flujo de gas al circuito de control electrónico 60, que ajusta el control de la bomba de gas hasta lograr el flujo de gas deseado. El uso de una bomba de aire para proporcionar el flujo de gas a través de la cámara no es el único medio para proporcionar el flujo de gas y se está utilizando como ejemplo. Por ejemplo, si el suministro de aire provenía de una tubería de presurización o un cilindro de gas, entonces se podría usar una válvula de control para controlar el flujo de gas en lugar de la bomba de aire. Además, si se requiriera agregar óxido nítrico a una corriente de flujo de aire que estaba siendo controlada por otro dispositivo externo, entonces no se requeriría válvula de control o bomba de aire, en este caso, el medidor de flujo de gas 70 se usaría para proporcionar al circuito de control electrónico la medición del caudal de aire para que se pueda determinar el índice de generación de óxido nítrico. Si el dispositivo de control de flujo externo tiene medios para comunicar electrónicamente la medición del flujo de gas al circuito de control electrónico, entonces ni siquiera el medidor de flujo de gas 70 es necesario para el correcto funcionamiento del aparato. Con el flujo de gas deseado establecido y la frecuencia de descarga eléctrica requerida y la duración del pulso determinado, el circuito de control electrónico 60 puede iniciar descargas eléctricas a través de los electrodos 12 y 20 y el gas que contiene óxido nítrico fluiría a través del puerto de salida de gas 76.

Cuando está en el modo de bolo de suministro de óxido nítrico, la unidad de configuración de entrada 52 se usará para ingresar el óxido nítrico como una cantidad conocida de óxido nítrico en unidades tales como nanomoles (nM) o microgramos (mg) y también el volumen del gas para entregar el óxido nítrico al sistema biológico. El circuito de control electrónico determinará el número y la duración de las descargas eléctricas necesarias para producir esa cantidad de óxido nítrico, y el bolo de óxido nítrico se generará y administrará cuando se active el sensor de activación de presión 74. Una realización del sensor de activación de presión 74 es un transductor de presión con un límite ajustable para establecer el nivel en que se activa el activador. El transductor de presión puede medir tanto la presión positiva como la negativa en relación con el ambiente y el disparador para iniciar la administración del bolo también puede ser una presión positiva o negativa.

Por ejemplo, administrar óxido nítrico a un paciente con fibrosis quística donde la aplicación es para combatir su infección pulmonar. Si el paciente respira espontáneamente y el aplicador de óxido nítrico es una cánula nasal conectada a la nariz del paciente, entonces cuando el paciente respira, la presión en el aplicador de óxido nítrico será negativa en relación con la temperatura ambiente y el sensor de activación de presión necesitaría una configuración de activación de presión negativa para activar el bolo, de modo que se dirija al pulmón del paciente durante la inspiración. Sin embargo, si el paciente está en un ventilador de presión positiva que tiene presión positiva en el circuito de respiración durante la inspiración, entonces el límite de configuración del activador requeriría una configuración de presión positiva para activar el bolo durante la inspiración. Cuando se activa el sensor de activación de presión 74, el circuito de control electrónico 60 inicia los pulsos de descarga eléctrica necesarios para generar el conjunto de óxido nítrico en la unidad de configuración de entrada 52 y además la bomba de gas 66 se enciende para suministrar el volumen deseado de gas establecido por la unidad de configuración de entrada 52 o memoria programable 90, una vez que se ha entregado el volumen de gas, la bomba de gas se apaga nuevamente. De esta manera, se administra un bolo de gas al sistema biológico cada vez que se activa el sensor 74 de activación de presión y el bolo de gas contiene la cantidad deseada de óxido nítrico. En el caso de un paciente que respira normalmente dentro y fuera, el bolo de gas de óxido nítrico podría administrarse al paciente en cada respiración. El gas de óxido nítrico sale de la unidad generadora de óxido nítrico en el puerto de salida de gas 76 y pasa a través del conjunto de filtro de salida 78. El conjunto de filtro 78 está unido al puerto de salida 76 y el gas fluiría a través del filtro 82 donde se eliminan los adulterantes como el dióxido de nitrógeno (NO₂). Como ejemplo del rendimiento efectivo de un filtro en la eliminación de adulterantes, se ensambló un filtro de carbón activado con 0,54 gramos de material en una carcasa de filtro, la concentración de gas de óxido nítrico y dióxido de nitrógeno se analizó con el tiempo antes y después del montaje del filtro. Las condiciones para la prueba de rendimiento del filtro fueron 225 ppm de óxido nítrico a 2 l/min con 12 ppm de dióxido de nitrógeno en la mezcla de gases. La figura 6 muestra un gráfico de la eficiencia del filtro a lo largo del tiempo, definiéndose la eficiencia como el porcentaje de dióxido de nitrógeno en el gas que se elimina. La eficiencia del filtro se mantuvo por encima del 80 % después de 300 minutos de uso continuo en estas condiciones de prueba.

Después del filtro, el flujo de gas de óxido nítrico pasa al aplicador de óxido nítrico 84, que conduce y aplica el óxido

nítrico al sistema biológico 92. Existe una amplia gama de diseños de aplicadores de óxido nítrico que se pueden adaptar a la amplia gama de aplicaciones potenciales en una amplia gama de sistemas biológicos. Se describirán algunos de los diferentes tipos de aplicadores de óxido nítrico para proporcionar ejemplos de los diferentes tipos de aplicaciones que pueden ser compatibles con el dispositivo de generación de óxido nítrico:

- 5 Un trozo de tubo, con un difusor en el extremo distal que dirige el flujo de gas de óxido nítrico directamente a la superficie del sistema biológico. Un ejemplo es un tubo con un difusor para aplicar óxido nítrico a una herida que no cicatriza, como una úlcera diabética.
- 10 Un tubo simple que se conecta a una cámara con el sistema biológico presente. Ejemplos incluyen una cámara que contiene semillas de trigo inactivas que pueden salir de la latencia por exposición al óxido nítrico o la cámara puede ser una cámara de esterilización donde los artículos contaminados con bacterias u hongos pueden esterilizarse por exposición al óxido nítrico.
- 15 Un tubo con una bombilla de presión en serie que se conecta a través de una sonda a una cámara, que contiene el sistema biológico. La sonda se conecta al paquete y se aprieta el bulbo, lo que activa el sensor de activación de presión en el dispositivo para administrar un bolo de gas de óxido nítrico en el paquete. Ejemplo, la cámara podría ser una bolsa de plástico hermética al gas que contenga una atmósfera modificada para enviar flores cortadas (por ejemplo, tulipanes) y prolongar la vida útil del producto durante el envío.
- 20 Un tubo que se conecta a una cánula nasal o una máscara facial que se adhiere a la nariz/boca de un paciente para tratar a un paciente con una infección pulmonar, como ocurre en la fibrosis quística. El gas que fluye desde el aplicador de óxido nítrico podría ser un flujo continuo a una concentración establecida o podría ser pulsado como un bolo cuando el paciente inhala o exhala y activa el disparador de presión para administrar el bolo.
- 25 Un tubo que se conecta a un sistema de respiración con ventilador conectado a un paciente con una infección pulmonar que desencadena un bolo de óxido nítrico cuando la presión en el circuito aumenta durante la inspiración y desencadena un suministro en bolo de óxido nítrico.
- 30 Estos ejemplos no pretenden incluir una lista completa de todos los posibles aplicadores de óxido nítrico, sino dar una visión general del amplio potencial de las aplicaciones para las que se pueda utilizar el aparato de generación de óxido nítrico.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para generar óxido nítrico que comprende:

5 una cámara de reacción que contiene dos electrodos separados por un espacio;
un puerto de entrada de gas para introducir un flujo de gas que contiene oxígeno y nitrógeno en dicha cámara de
reacción;
un circuito de control electrónico para generar una descarga eléctrica en los dos electrodos a través del flujo de
gas, estando el circuito de control eléctrico configurado para controlar la frecuencia de las descargas eléctricas
10 periódicas intermitentes y la duración del pulso de cada descarga eléctrica intermitente de la descarga eléctrica
para producir una concentración de óxido nítrico en el flujo de gas, en el que dicho circuito de control electrónico
está configurado para controlar la frecuencia de las descargas de pulsos eléctricos dentro de un rango de 0,1 y
100 Hz, y la duración de cada descarga eléctrica dentro de un rango de 20 microsegundos y 500 milisegundos; y
un puerto de salida de gas para suministrar el flujo de gas y óxido nítrico.

15 2. El aparato de la reivindicación 1, que incluye además un control de entrada de usuario que se comunica con el
circuito de control electrónico para que un usuario cambie una concentración de óxido nítrico.

20 3. El aparato de la reivindicación 1, que incluye además un dispositivo de flujo para proporcionar un flujo de gas
conocido a través de la cámara de reacción.

4. El aparato de la reivindicación 3, en el que el circuito de control electrónico determina una frecuencia y duración
requeridas de la descarga eléctrica de acuerdo con una concentración deseada y un flujo de gas conocido
proporcionado por el dispositivo de flujo para producir una concentración deseada.

25 5. El aparato de la reivindicación 1, que incluye además un filtro de dióxido de nitrógeno unido al puerto de salida de
gas para recibir el flujo de gas desde este y eliminar el dióxido de nitrógeno.

30 6. El aparato de la reivindicación 1, en el que dicho circuito de control electrónico está configurado para controlar una
corriente promedio durante cada descarga eléctrica dentro del rango de 20 a 3000 miliamperios.

7. El aparato de la reivindicación 1, en el que dicho circuito de control electrónico incluye un circuito de descarga de
condensador que suministra una corriente transitoria a un transformador para suministrar una tensión inicial, a través
de los electrodos, suficiente para causar un fallo eléctrico en dicho espacio de electrodo y un circuito de control de
duración de pulso con un transistor para controlar la duración del pulso de cada descarga eléctrica, y en el que dicho
35 circuito de control electrónico incluye un circuito de interfaz entre dicho transformador y dicho transistor que incluye un
diodo de alta tensión para proteger el transistor de la alta tensión de dicho transformador, y en el que dicho circuito de
control de duración del pulso controla el transistor en un modo de modulación de ancho de pulso para controlar la
corriente promedio durante la fase de duración del pulso de cada descarga de pulso eléctrico, y en el que dicho circuito
de control electrónico incluye un inductor para suavizar la corriente modulada por ancho de pulso de dicho transistor
40 antes del electrodo.

8. El aparato de la reivindicación 1, que incluye además un generador de campo magnético próximo a dicho espacio
entre los electrodos.

45 9. El aparato de la reivindicación 8, en el que el generador de campo magnético es un imán permanente.

10. El aparato de la reivindicación 8, en el que el generador de campo magnético es una bobina eléctrica, que se activa
por una corriente eléctrica para proporcionar el campo magnético.

50 11. El aparato de la reivindicación 1, que incluye además un sensor de arco que detecta la presencia de dicha descarga
eléctrica.

12. El aparato de la reivindicación 1, que incluye además un filtro en el puerto de salida de gas, comprendiendo el
55 filtro:

una entrada de filtro;

una cámara que contiene material de filtro para reducir el dióxido de nitrógeno de la mezcla de gases que pasa a
través del filtro;

60 una salida de filtro para entregar la mezcla de gases de óxido nítrico a un sistema biológico; y

una memoria para almacenar datos para rastrear el consumo del material del filtro durante el uso.

13. El aparato de la reivindicación 12, en el que la memoria contiene al menos uno de un número de serie único
identificado de los datos usados almacenados de forma remota y datos de uso en sí.

65 14. El aparato de la reivindicación 12, en el que la memoria contiene además parámetros seleccionados del grupo que

consiste en: un ajuste de dosis deseado del aparato para suministrar óxido nítrico, un ajuste de flujo de gas deseado del aparato para suministrar óxido nítrico, una capacidad del filtro; límites de alarma relacionados con la operación de una descarga eléctrica utilizada para producir el óxido nítrico y un flujo volumétrico a través del filtro.

- 5 15. Un método para generar óxido nítrico que comprende las etapas de:
- (a) recibir un flujo de gas que contiene oxígeno y nitrógeno en una cámara de reacción que tiene un primer y segundo electrodos separados por un espacio;
 - 10 (b) generar una descarga eléctrica en el primer y segundo electrodos a través del flujo de gas mientras se controla al menos una de la frecuencia de una descarga eléctrica periódica intermitente y una duración del pulso de cada descarga eléctrica intermitente de la descarga eléctrica para producir una concentración predeterminada de óxido nítrico en el flujo de gas, en el que la frecuencia de las descargas de pulsos eléctricos está dentro de un rango de 0,1 y 100 Hz, y la duración de cada descarga eléctrica está dentro de un rango de 20 microsegundos y 500 milisegundos; y
 - 15 (c) emitir el flujo de gas y óxido nítrico desde la cámara de reacción.

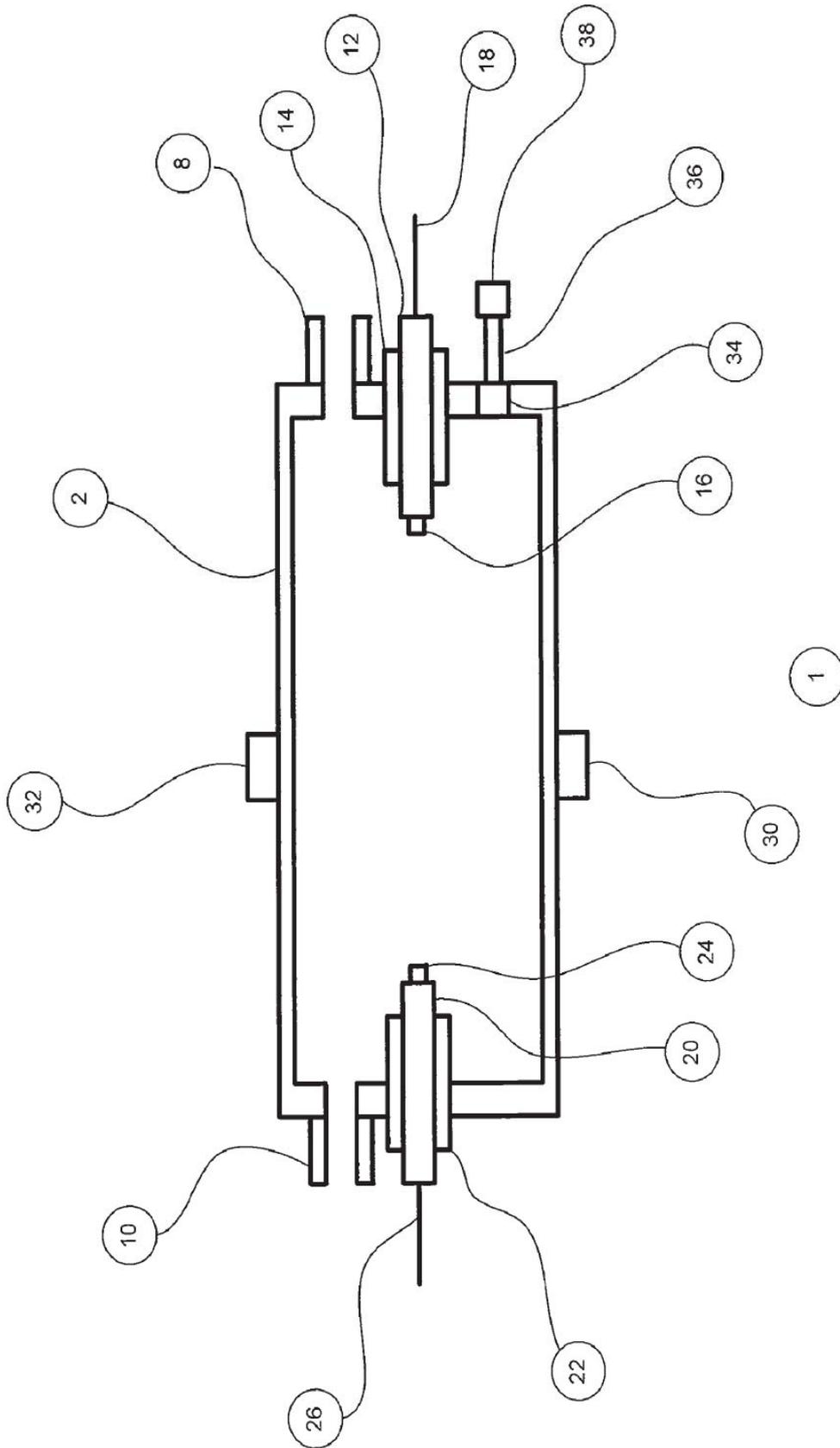


Figura 1 Cámara del reactor de óxido nítrico

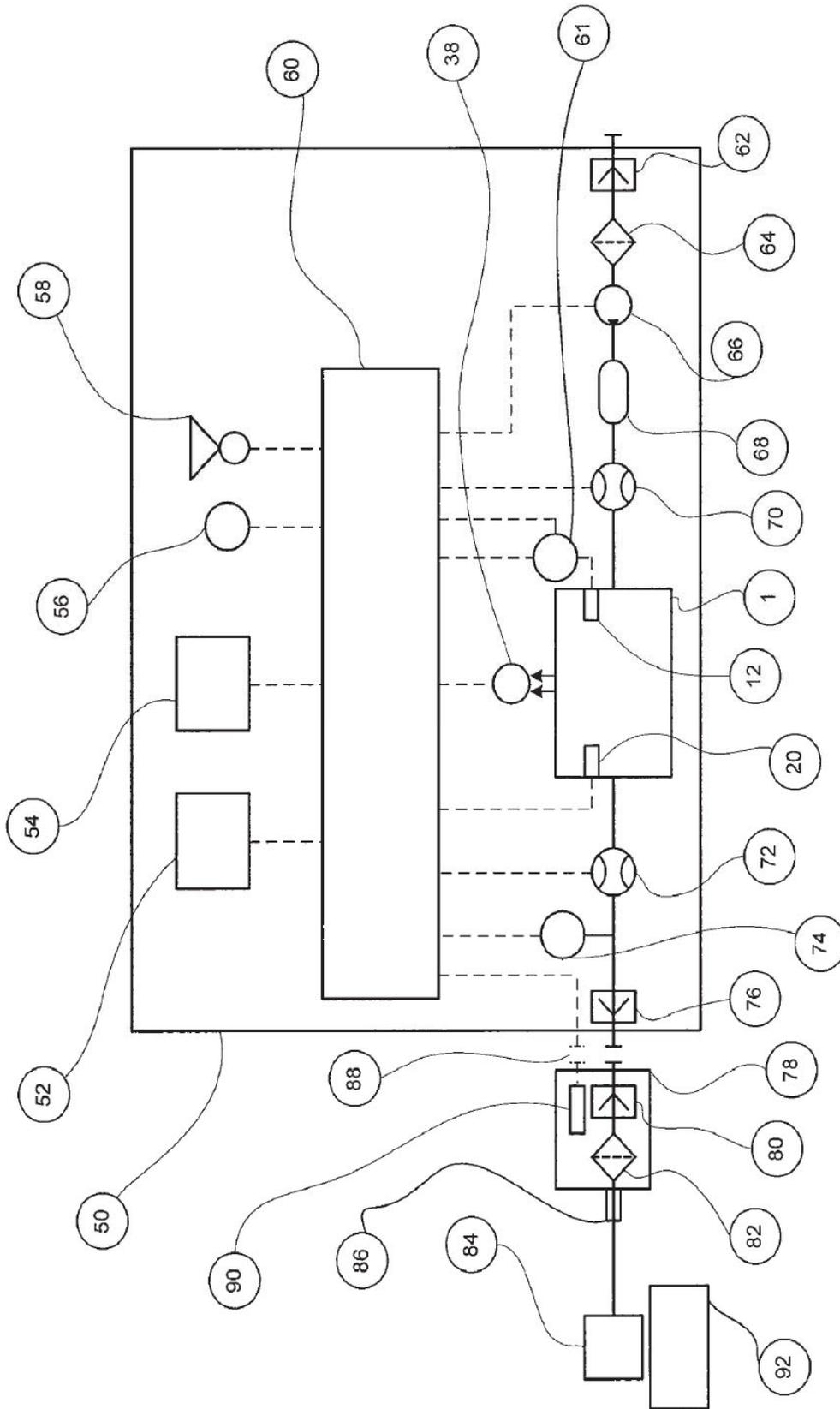


Figura 2 Generador de óxido nítrico esquemático

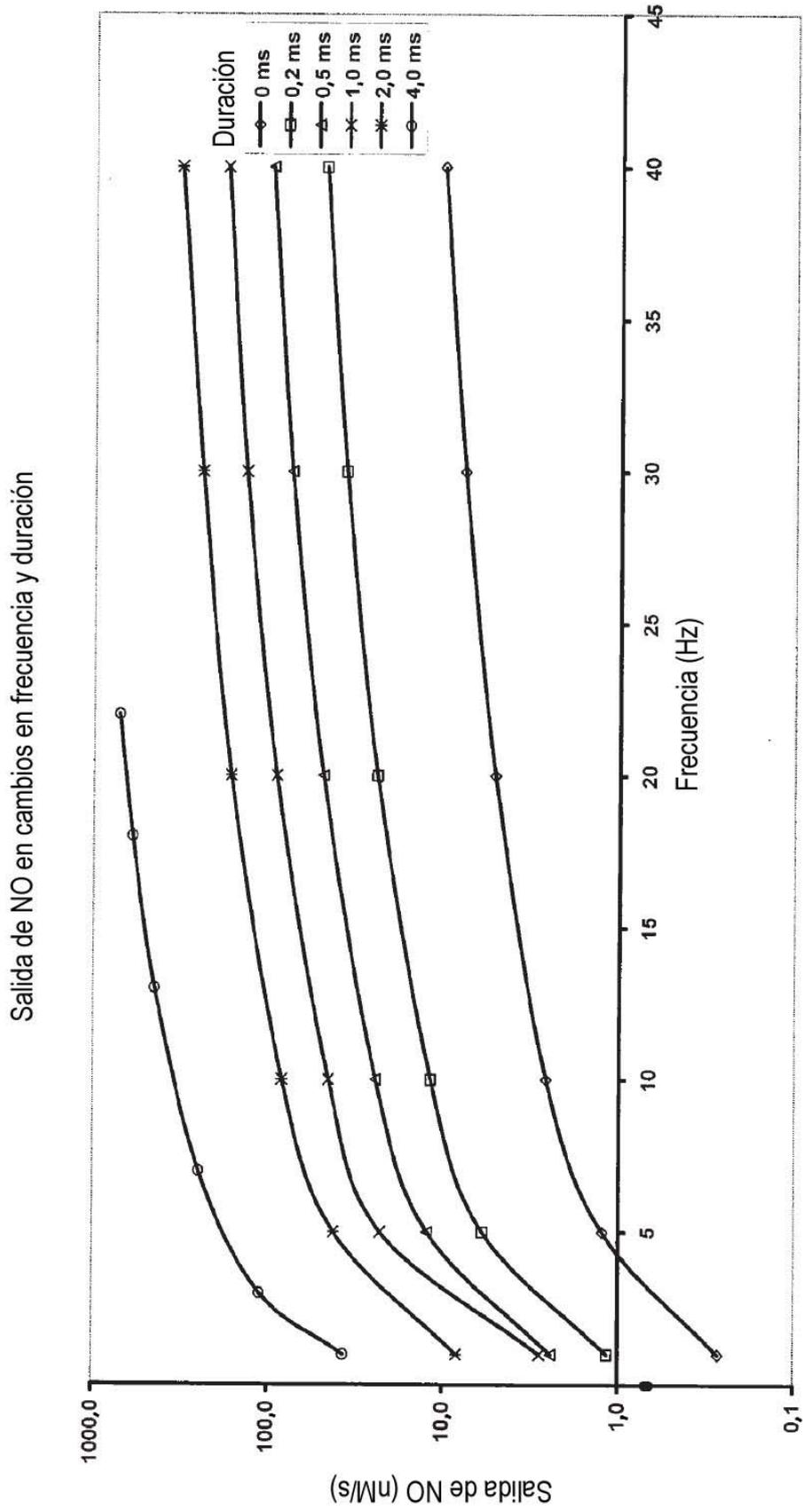


Figura 4

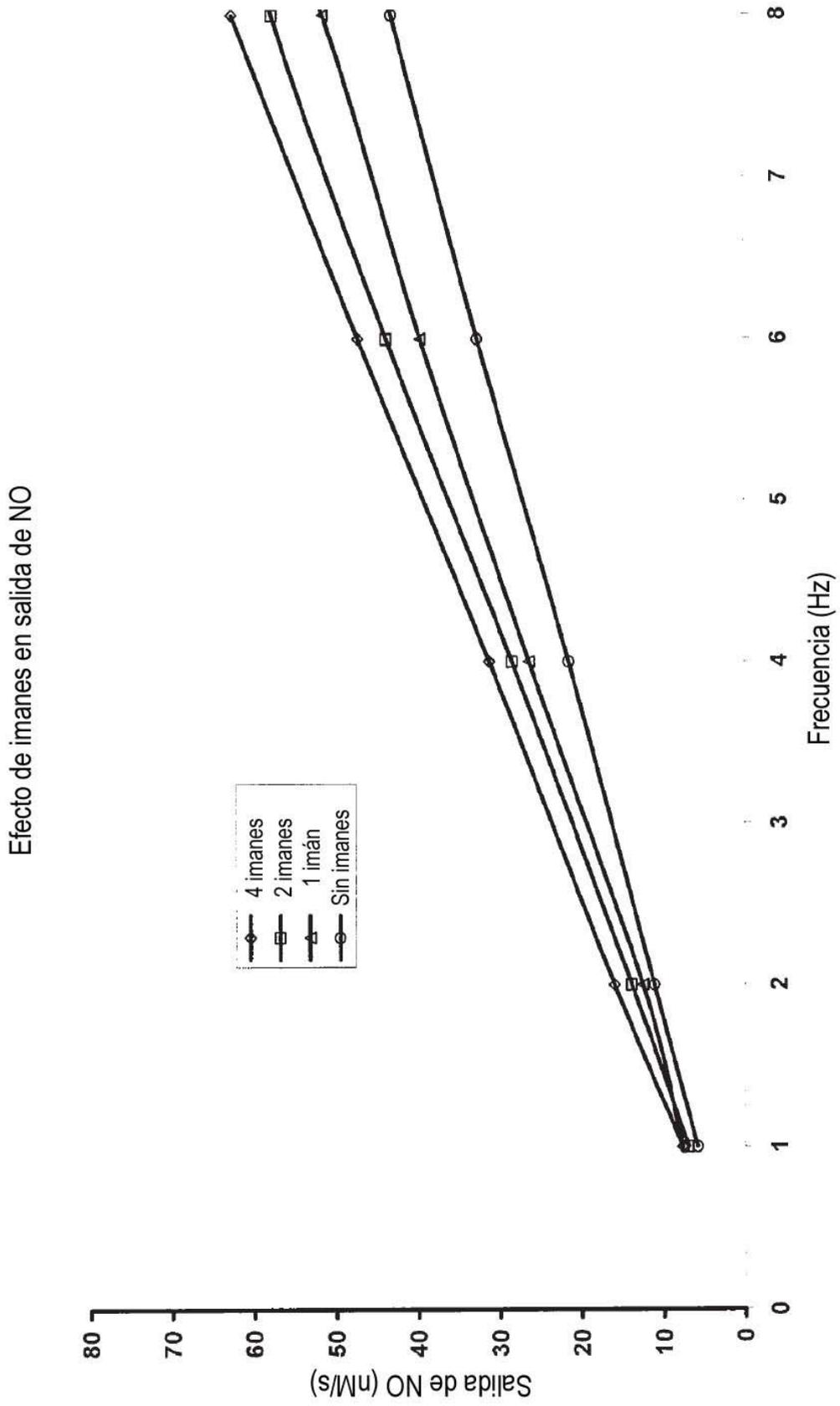


Figura 5

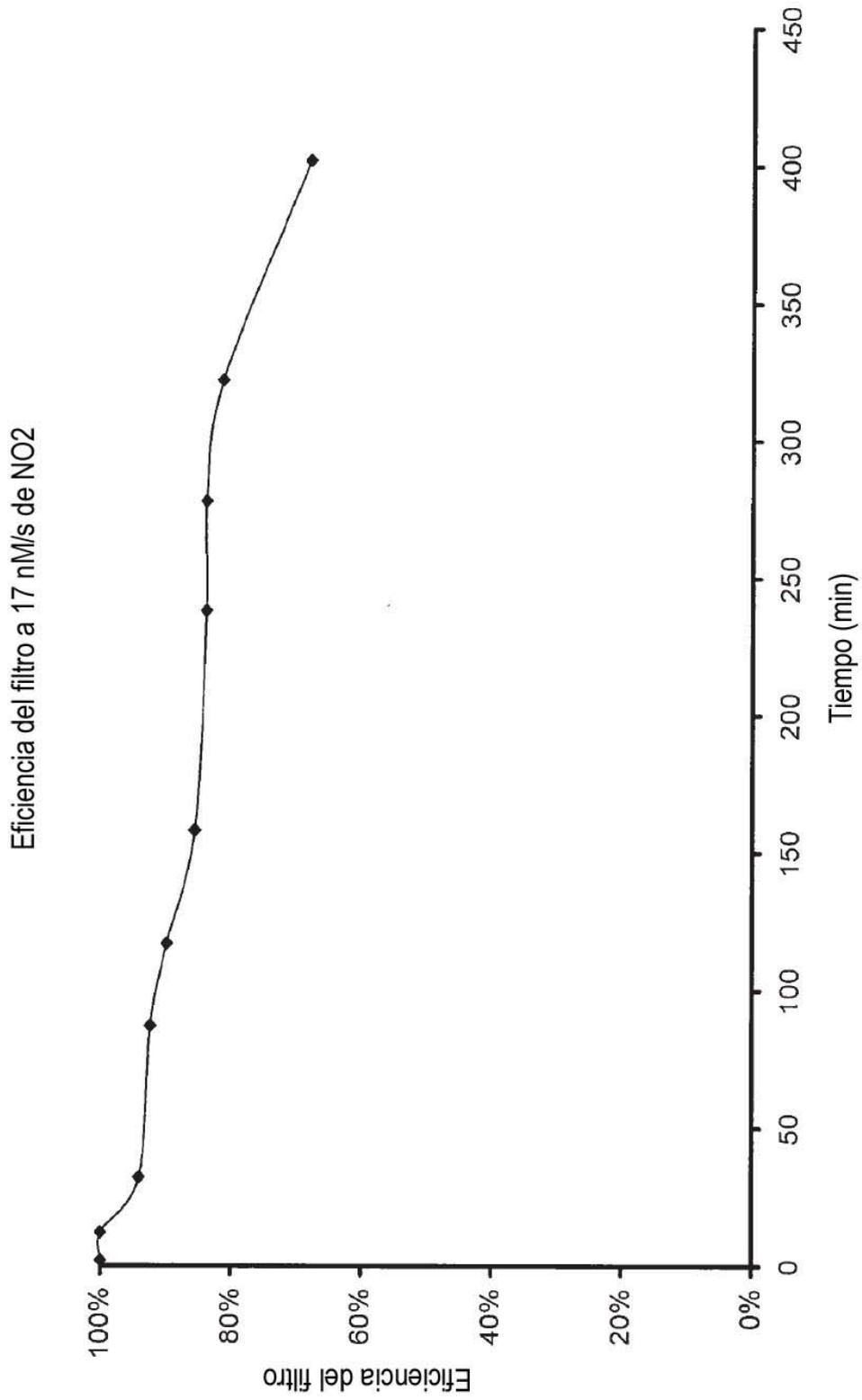


Figura 6