

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 215**

51 Int. Cl.:

A61M 16/10 (2006.01)
A61M 16/12 (2006.01)
C01B 21/30 (2006.01)
C01B 21/32 (2006.01)
A61M 16/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2015 PCT/US2015/056443**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16064863**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2015 E 15853515 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3209359**

54 Título: **Sistemas y métodos de síntesis de óxido nítrico**

30 Prioridad:

20.10.2014 US 201462065825 P
10.11.2014 US 201462077806 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2021

73 Titular/es:

THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION
(100.0%)
55 Fruit Street
Boston, MA 02114, US

72 Inventor/es:

ZAPOL, WARREN y
YU, BINGLAN

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 822 215 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

Sistemas y métodos de síntesis de óxido nítrico

5 **Antecedentes**

La divulgación se refiere en general a la síntesis de plasma eléctrico de óxido nítrico (NO) a partir de gases y, más específicamente, a sistemas y métodos para producir NO seguro para su uso en aplicaciones médicas.

10 El NO es un mediador crucial de muchos sistemas biológicos y se sabe que controla el nivel de presión arterial sistémica y arterial pulmonar, ayuda al sistema inmunológico a eliminar los parásitos invasores que ingresan a las células, inhibe la división de las células cancerosas, transmite señales entre las células cerebrales y contribuye a la muerte de las células cerebrales que debilita a las personas con accidentes cerebrovasculares o ataques cardíacos, entre otras cosas. El NO media en la relajación del músculo liso presente, por ejemplo, en las paredes de los vasos sanguíneos, los bronquios, el tracto gastrointestinal y el tracto urogenital. Se ha demostrado que la administración de NO gaseoso al pulmón por inhalación produce relajación localizada del músculo liso dentro de los vasos sanguíneos del pulmón y se usa ampliamente para tratar hipertensión pulmonar, neumonía, insuficiencia respiratoria hipoxémica de un recién nacido, etc. sin producir efectos secundarios sistémicos.

20 La inhalación de NO puede producir inmediatamente una vasodilatación pulmonar potente y selectiva que mejora la adecuación de la ventilación con la perfusión, aumentando así la eficiencia del transporte de oxígeno de un pulmón lesionado, y la respiración de NO puede elevar la tensión arterial de oxígeno. Respirar NO produce el inicio rápido de la acción vasodilatadora pulmonar que se produce a los pocos segundos de comenzar a respirar con ausencia de vasodilatación sistémica. Una vez inhalado, el NO se difunde a través de la vasculatura pulmonar hacia el torrente sanguíneo, en el que se inactiva rápidamente por combinación con la hemoglobina (la reacción de dioxigenación del NO). Por tanto, los efectos vasodilatadores del NO inhalado se limitan a estas ventajas terapéuticas pulmonares en el tratamiento de la hipertensión pulmonar aguda y crónica. El NO inhalado también se puede utilizar para prevenir la lesión por reperusión de isquemia después de una intervención coronaria percutánea en adultos con ataques cardíacos. Además, el NO inhalado puede producir efectos antiinflamatorios y antiplaquetarios sistémicos aumentando los niveles de biometabolitos de NO circulante y por otros mecanismos, como la oxidación de la hemoglobina ferrosa circulante en el plasma. Finalmente, el NO tiene actividad antimicrobiana conocida.

35 El documento WO 2014/144151 A1 desvela un sistema para generar óxido nítrico, que puede incluir un aparato colocado en la tráquea de un mamífero, el aparato que incluye un sensor de respiración para recopilar información relacionada con uno o más eventos desencadenantes asociados con la tráquea, un sensor de oxígeno para recopilar información relacionada con una concentración de oxígeno en un gas, y uno o más pares de electrodos para iniciar una serie de arcos eléctricos para generar óxido nítrico. El sistema también puede incluir un controlador para determinar uno o más parámetros de control en base a la información recopilada por el sensor de respiración y el sensor de oxígeno, en el que la serie de arcos eléctricos se inicia en base a los parámetros de control determinados por el controlador.

40 El documento WO 2013/181179 A1 desvela un inhalador de óxido nítrico que usa una chispa eléctrica para producir óxido nítrico a partir del aire. El inhalador está optimizado para maximizar la producción de óxido nítrico y minimizar la producción de dióxido de nitrógeno a través del hardware y un sistema de control.

45 **Breve resumen**

La presente divulgación proporciona sistemas y métodos para producir óxido nítrico (NO) para su uso en aplicaciones médicas. Específicamente, se proporcionan sistemas y métodos para un generador de NO que es capaz de generar una concentración deseada de NO puro y seguro para ser proporcionado a un sistema respiratorio para que lo inhale un paciente.

55 En un aspecto, la presente divulgación proporciona un aparato para generar óxido nítrico que se integrará en un sistema respiratorio que tiene un aparato respiratorio, una línea inspiratoria y un caudalímetro de las vías respiratorias dispuesto sobre la línea inspiratoria, el aparato que incluye uno o más pares de electrodos, un filtro dispuesto corriente abajo de los electrodos, y un depurador dispuesto corriente abajo de los electrodos. El aparato incluye además uno o más sensores configurados para medir al menos uno de un caudal de gas, una concentración de oxígeno corriente arriba de los electrodos, una concentración de óxido nítrico corriente abajo del depurador y una concentración de dióxido de nitrógeno corriente abajo del depurador, y un controlador en comunicación con los electrodos y el uno o más sensores y configurado para suministrar una señal eléctrica a los electrodos que controla la sincronización y las características de encendido de los electrodos. Las características de encendido de los electrodos determinan una concentración de óxido nítrico generado por los electrodos.

60 En algunas realizaciones, los electrodos comprenden al menos uno de carburo de wolframio, carbono, níquel, iridio, titanio, renio y platino.

65 En algunas realizaciones, los electrodos comprenden iridio.

ES 2 822 215 T3

- En algunas realizaciones, el depurador se fabrica a partir de hidróxido de calcio.
- 5 En algunas realizaciones, el uno o más sensores incluyen un caudalímetro de vías respiratorias dispuesto corriente abajo de los electrodos, un sensor de oxígeno dispuesto corriente arriba de los electrodos, un sensor de óxido nítrico dispuesto corriente abajo del depurador y un sensor de dióxido de nitrógeno dispuesto corriente abajo del depurador.
- En algunas realizaciones, una bobina de ignición está en comunicación con el controlador y los electrodos.
- 10 En algunas realizaciones, el controlador además está configurado para ordenar a la bobina de ignición que suministre energía eléctrica almacenada a los electrodos.
- En algunas realizaciones, la señal eléctrica suministrada a los electrodos controla al menos uno de varios grupos de chispas de electrodos por segundo, una cantidad de chispas de electrodos individuales por grupo de chispas, un tiempo entre las chispas de electrodos individuales y una duración del pulso.
- 15 En algunas realizaciones, el controlador además está configurado para variar al menos uno del número de grupos de chispas de electrodos por segundo, el número de chispas de electrodos individuales por grupo de chispas, el tiempo entre las chispas de electrodos individuales y la duración del pulso en respuesta a la retroalimentación del uno o más sensores.
- 20 En algunas realizaciones, el aparato comprende además una bomba de gas dispuesta corriente arriba de los electrodos.
- 25 En algunas realizaciones, el uno o más sensores proporcionan una indicación de inspiración.
- En algunas realizaciones, el controlador además está configurado para suministrar la señal eléctrica a los electrodos en respuesta a la detección de inspiración.
- 30 En algunas realizaciones, el filtro está configurado para filtrar partículas que fluyen corriente abajo de los electrodos con un diámetro superior a aproximadamente 0,22 micrómetros.
- En algunas realizaciones, los electrodos están dispuestos entre una entrada y una salida, la salida que está acoplada a la línea inspiratoria.
- 35 En algunas realizaciones, los electrodos están integrados al menos parcialmente en la línea inspiratoria.
- En algunas realizaciones, el filtro está dispuesto sobre la línea inspiratoria.
- 40 En algunas realizaciones, el depurador está dispuesto sobre la línea inspiratoria.
- En algunas realizaciones, los electrodos comprenden al menos uno de carburo de wolframio, carbono, níquel, iridio, titanio, renio y platino.
- 45 En algunas realizaciones, los electrodos comprenden iridio.
- En algunas realizaciones, el depurador se fabrica a partir de hidróxido de calcio.
- 50 En algunas realizaciones, el uno o más sensores incluyen un sensor de oxígeno dispuesto corriente arriba de los electrodos, un sensor de óxido nítrico dispuesto corriente abajo del depurador y un sensor de dióxido de nitrógeno dispuesto corriente abajo del depurador.
- En algunas realizaciones, una bobina de ignición está en comunicación con el controlador y los electrodos.
- 55 En algunas realizaciones, el controlador además está configurado para ordenar a la bobina de ignición que suministre energía eléctrica almacenada a los electrodos.
- En algunas realizaciones, la señal eléctrica suministrada a los electrodos controla al menos uno de varios grupos de chispas de electrodos por segundo, una cantidad de chispas de electrodos individuales por grupo de chispas, un tiempo entre las chispas de electrodos individuales y una duración del pulso.
- 60 En algunas realizaciones, el controlador además está configurado para variar al menos uno del número de grupos de chispas de electrodos por segundo, el número de chispas de electrodos individuales por grupo de chispas, el tiempo entre las chispas de electrodos individuales y la duración del pulso en respuesta a la retroalimentación del uno o más sensores.
- 65

- En algunas realizaciones, el aparato comprende además una bomba de gas dispuesta corriente arriba de los electrodos.
- 5 En algunas realizaciones, el caudalímetro de las vías respiratorias proporciona una indicación de inspiración.
- En algunas realizaciones, el controlador además está configurado para suministrar la señal eléctrica a los electrodos en respuesta a la detección de inspiración.
- 10 En algunas realizaciones, el filtro está configurado para filtrar partículas que fluyen corriente abajo de los electrodos con un diámetro superior a aproximadamente 0,22 micrómetros.
- En algunas realizaciones, el aparato respiratorio comprende un sistema de ventilador, un sistema de presión positiva continua en las vías respiratorias (PPCVR), un ventilador oscilatorio de alta frecuencia (VOAF), una mascarilla, una cánula nasal o un inhalador.
- 15 En algunas realizaciones, el aparato incluye una cámara que tiene una entrada a la cámara, uno o más pares de electrodos dispuestos dentro de la cámara, y una cámara principal configurada para proporcionar una vía de fluido a una vía respiratoria de un paciente, en el que la cámara está en comunicación con la cámara principal y el gas de la cámara no se introduce mecánicamente en la cámara principal.
- 20 En algunas realizaciones, la cámara principal incluye un venturi.
- En algunas realizaciones, el aparato comprende además un pasaje que conecta la cámara al venturi de la cámara principal.
- 25 En algunas realizaciones, un flujo de gas a través del venturi está configurado para generar vacío en la cámara.
- En algunas realizaciones, el aparato comprende además un pre-depurador dispuesto corriente arriba de la entrada de la cámara y un pre-filtro dispuesto corriente arriba de la entrada de la cámara.
- 30 En algunas realizaciones, el aparato comprende además un pre-filtro dispuesto corriente arriba de la entrada de la cámara.
- En algunas realizaciones, la cámara principal y la cámara definen una trayectoria paralela.
- 35 En otro aspecto más, la presente divulgación proporciona un método para generar óxido nítrico en un sistema respiratorio que tiene un aparato respiratorio en comunicación con las vías respiratorias de un paciente. El método incluye acoplar un generador de óxido nítrico que tiene un par de electrodos a las vías respiratorias del paciente, activar el generador de óxido nítrico para producir una concentración deseada de óxido nítrico gaseoso y determinar las características de encendido deseadas de los electrodos para producir la concentración deseada de óxido nítrico gaseoso. El método además incluye, una vez que se han determinado las características de encendido, suministrar una señal eléctrica a los electrodos que inicia las características de encendido deseadas entre los electrodos para generar la concentración deseada de óxido nítrico gaseoso en un flujo de gas proporcionado a las vías respiratorias del paciente.
- 40 En algunas realizaciones, activar el generador de óxido nítrico para producir una concentración deseada de óxido nítrico gaseoso comprende monitorizar al menos uno de un caudal de gas proporcionado al paciente, la temperatura del gas proporcionado al paciente y la presión del gas proporcionado al paciente, detectando un cambio en al menos uno del caudal de gas proporcionado al paciente, la temperatura del gas proporcionado al paciente y la presión del gas proporcionado al paciente, y determinando que el cambio detectado es indicativo de un evento inspiratorio.
- 45 En algunas realizaciones, el método además comprende filtrar partículas en el flujo de gas proporcionado al paciente.
- 50 En algunas realizaciones, el método además comprende eliminar al menos uno de entre dióxido de nitrógeno y ozono en el flujo de gas proporcionado al paciente.
- En algunas realizaciones, determinar las características de encendido deseadas de los electrodos comprende medir la presión atmosférica y determinar un número de grupos de chispas de electrodos por segundo, un número de chispas de electrodos individuales por grupo de chispas, un tiempo entre las chispas de electrodos individuales y una duración del pulso.
- 60 En algunas realizaciones, el método además comprende monitorizar una concentración de óxido nítrico corriente abajo de los electrodos, determinando que la concentración de óxido nítrico no es igual a la concentración deseada de óxido nítrico, y en respuesta a determinar que la concentración de óxido nítrico corriente abajo de los electrodos no es igual a la concentración de óxido nítrico deseada, que varía a través de la señal eléctrica, al menos uno de
- 65

varios grupos de chispas de electrodos por segundo, un número de chispas de electrodos individuales por grupo de chispas, un tiempo entre las chispas de electrodos individuales y una duración de pulso.

5 En algunas realizaciones, el método además comprende monitorizar una concentración de dióxido de nitrógeno corriente abajo de los electrodos, determinar que la concentración de dióxido de nitrógeno es superior a una concentración máxima predefinida, y al determinar que la concentración de dióxido de nitrógeno corriente abajo de los electrodos es superior a la concentración máxima predefinida, dejar de suministrar la señal eléctrica a los electrodos.

10 Lo anterior y otros aspectos y ventajas de la invención aparecerán a partir de la siguiente descripción. En la descripción, se hace referencia a los dibujos adjuntos que forman parte de la misma, y en los que a modo de ilustración se muestra una realización preferida de la invención. Sin embargo, dicha realización no representa necesariamente el alcance completo de la invención y, por lo tanto, se hace referencia a las reivindicaciones y a este documento para interpretar el alcance de la invención.

15 **Breve descripción de los dibujos**

La invención se comprenderá mejor y se harán evidentes las características, aspectos y ventajas distintos de los expuestos anteriormente cuando se considere la siguiente descripción detallada de la misma. Dicha descripción detallada hace referencia a los siguientes dibujos.

La FIG. 1 muestra una ilustración esquemática de un sistema respiratorio de acuerdo con una realización de la presente invención.

25 La FIG. 2 muestra un esquema detallado de un generador de óxido nítrico en el sistema respiratorio de la FIG. 1 de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La FIG. 3 muestra una señal eléctrica aplicada a los electrodos del generador de óxido nítrico de la FIG. 2 de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

30 La FIG. 4 muestra una ilustración esquemática de un sistema respiratorio de acuerdo con otra realización de la presente invención.

La FIG. 5 muestra un esquema detallado de un generador de óxido nítrico en el sistema respiratorio de la FIG. 4 de acuerdo con otra realización de la presente divulgación.

35 La FIG. 6 muestra una implementación del generador de óxido nítrico de la FIG. 5 de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

40 La FIG. 7 muestra un sistema respiratorio de acuerdo con otra realización más de la presente divulgación.

La FIG. 8 muestra un sistema respiratorio de acuerdo con otra realización más de la presente divulgación.

45 La FIG. 9 muestra un esquema usado para probar un generador de óxido nítrico de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

La FIG. 10 muestra un gráfico que ilustra las concentraciones de NO y NO₂ generadas al probar el generador de óxido nítrico de la FIG. 2.

50 La FIG. 11. muestra un gráfico que ilustra las concentraciones de NO y NO₂ generadas por el generador de óxido nítrico de la FIG. 2 durante la prueba de 10 días.

La FIG. 12 muestra un gráfico que ilustra el efecto de variar la señal eléctrica a los electrodos del generador de óxido nítrico de la FIG. 2.

55 La FIG. 13 muestra un gráfico que ilustra las concentraciones de NO y NO₂ generadas por el generador de óxido nítrico de la FIG. 2 a presiones atmosféricas variables.

60 La FIG. 14 muestra un gráfico que ilustra las concentraciones de NO y NO₂ que entran y salen de un depurador siguiendo y en serie con el generador de óxido nítrico de la FIG. 2.

La FIG. 15 muestra un gráfico que ilustra las concentraciones de NO y NO₂ que entran y salen de un depurador del generador de óxido nítrico de la FIG. 5.

65 La FIG. 16 muestra un gráfico que ilustra las concentraciones de ozono (O₃) que entran y salen de un depurador del generador de óxido nítrico de la FIG. 2.

La FIG. 17A muestra una vista ampliada de una punta de electrodo sin usar.

5 La FIG. 17B muestra una vista ampliada de la punta del electrodo de la FIG. 17A después de encendido continuo durante 10 días.

La FIG. 18A muestra una vista ampliada de un filtro sin usar.

10 La FIG. 18B muestra una vista ampliada del filtro de la FIG. 18A después de disponerse corriente abajo de los electrodos que se encienden de forma continua durante 10 días.

La FIG. 19A muestra un gráfico que ilustra los resultados de la espectroscopía de rayos X de dispersión de energía (EDX) del filtro de la FIG. 18A

15 La FIG. 19B muestra un gráfico que ilustra los resultados de la espectroscopía de rayos X de dispersión de energía (EDX) del filtro de la FIG. 18B.

La FIG. 20 muestra un gráfico que ilustra la relación NO_2/NO generada por electrodos fabricados con varios metales.

20 La FIG. 21 muestra un gráfico que ilustra las concentraciones de NO y NO_2 generadas con y sin una membrana microporosa que cubre el generador de óxido nítrico de la FIG. 5.

25 La FIG. 22A muestra un gráfico que ilustra la presión arterial pulmonar media (PAP) de un cordero anestesiado con hipertensión pulmonar aguda debido a la infusión de U46619 después de la inhalación de óxido nítrico generado utilizando el sistema respiratorio de la FIG. 1 y comparado con el óxido nítrico liberado por una bombona de gas de NO/N_2 comprimido.

30 La FIG. 22B muestra un gráfico que ilustra el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) de un cordero anestesiado con hipertensión pulmonar aguda tras la inhalación de óxido nítrico generado utilizando el sistema respiratorio de la FIG. 1 y comparado con el óxido nítrico liberado por una bombona de gas de NO/N_2 comprimido.

35 La FIG. 23A muestra un gráfico que ilustra la presión arterial pulmonar media (PAP) de un cordero anestesiado con hipertensión pulmonar aguda tras la inhalación de óxido nítrico generado utilizando el sistema respiratorio de la FIG. 4 con el generador de óxido nítrico que se enciende de forma continua y en comparación con el óxido nítrico liberado por una bombona de gas comprimido.

40 La FIG. 23B muestra un gráfico que ilustra el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) de un cordero anestesiado con hipertensión pulmonar aguda tras la inhalación de óxido nítrico generado utilizando el sistema respiratorio de la FIG. 4 con el generador de óxido nítrico que se enciende de forma continua y en comparación con el óxido nítrico liberado por una bombona de gas comprimido.

45 La FIG. 24A muestra un gráfico que ilustra la presión arterial pulmonar media (PAP) de un cordero anestesiado con hipertensión pulmonar aguda tras la inhalación de óxido nítrico generado utilizando el sistema respiratorio de la FIG. 4 con el generador de óxido nítrico que se enciende de forma intermitente y en comparación con el óxido nítrico liberado por una bombona de gas comprimido.

50 La FIG. 24B muestra un gráfico que ilustra el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) de un cordero anestesiado con hipertensión pulmonar aguda tras la inhalación de óxido nítrico generado utilizando el sistema respiratorio de la FIG. 2 con el generador de óxido nítrico que se enciende de forma intermitente y en comparación con el óxido nítrico liberado por una bombona de gas comprimido.

Descripción detallada

55 El uso de los términos "corriente abajo" y "corriente arriba" en el presente documento son términos que indican la dirección relativa al flujo de un gas. El término "corriente abajo" corresponde a la dirección del flujo de gas, mientras que el término "corriente arriba" se refiere a la dirección opuesta o contraria a la dirección del flujo de gas.

60 Actualmente, la administración de la terapia con óxido nítrico (NO) inhalado requiere el uso de bombonas de gas comprimido pesadas, una red de distribución de bombonas de gas, un dispositivo de administración complejo, dispositivos de calibración y monitorización de gas, y personal capacitado en terapia respiratoria. Estos requisitos para administrar la terapia con NO presentan un coste significativo para la institución (por ejemplo, un hospital) que administra la terapia con NO y, por lo tanto, para el paciente que recibe la terapia con NO . Para muchas instituciones, la terapia con NO inhalado puede ser uno de los medicamentos más costosos utilizados en medicina neonatal. El uso de bombonas de gas voluminosas y el coste de la terapia de NO inhalado dan como resultado que
65 la terapia de NO inhalado no esté disponible en la mayor parte del mundo y no esté disponible para uso ambulatorio.

Se han intentado varios métodos para producir NO con fines biomédicos, como por ejemplo, preparar químicamente NO a partir de N_2O_4 que requiere una amplia depuración con antioxidantes. También se han probado varios sistemas eléctricos, tales como arco pulsado, arco deslizante, barrera dieléctrica, microondas, corona, descarga acoplada inducida por radiofrecuencia y descarga de plasma de alta frecuencia a presión atmosférica no térmica. Sin embargo, estos sistemas y métodos producen grandes cantidades de subproductos nocivos (por ejemplo, dióxido de nitrógeno (NO_2) y ozono (O_3)) y requieren sistemas de purificación complejos.

Debido a las dificultades actuales para administrar y generar NO para la terapia de inhalación, sería deseable tener un generador de NO liviano y económico que se pueda usar para la terapia de inhalación de NO al lado de la cama de un paciente o en aplicaciones portátiles. También sería deseable que el generador de NO se acople o integre fácilmente en los sistemas de ventilación actuales. Es ventajoso desde una perspectiva de seguridad que el NO que se genera esté lo más limpio posible, de modo que incluso en el caso de que un depurador falle o se agote, el NO que se administra a un paciente no se contamine con NO_2 u O_3 .

La FIG. 1 muestra un sistema respiratorio **10** para administrar NO a un paciente **11** de acuerdo con un ejemplo no limitante de la presente divulgación. El sistema respiratorio **10** incluye un aparato respiratorio **12** y un generador de NO **14**. En algunos ejemplos no limitantes, el aparato respiratorio **12** puede ser un sistema de ventilación, un sistema de presión positiva continua en las vías respiratorias (PPCVR), un ventilador oscilatorio de alta frecuencia (VOAF), una mascarilla, una cánula nasal o un inhalador. El aparato respiratorio **12** está configurado para permitir el pasaje de gas hacia y desde una vía aérea del paciente **11**. En algunos ejemplos no limitantes, el sistema respiratorio **12** puede proporcionar al paciente ventilación mecánica (es decir, presión positiva para inflar los **11** pulmones del paciente). En otros ejemplos no limitantes, el paciente **11** puede estar respirando por sí solo y el sistema de respiración **12** puede proporcionar una vía de flujo a las vías respiratorias del paciente **11**. El sistema respiratorio **12** ilustrado incluye una línea inspiratoria **18**, una línea espiratoria **20** y un caudalímetro de las vías respiratorias **22** acoplado a la línea inspiratoria **18**. El ventilador **16** puede ser un ventilador mecánico disponible en el mercado utilizado en aplicaciones biomédicas (por ejemplo, terapia de inhalación). Como se conoce en la técnica, el ventilador mecánico **16** está configurado para proporcionar un flujo de gas (por ejemplo, aire o una mezcla de gas nitrógeno/oxígeno) a través de la línea inspiratoria **18** al tracto respiratorio del paciente **11**. Posteriormente, el ventilador **16** se configura para eliminar un flujo de gas (por ejemplo, gas exhalado) a través de la línea espiratoria **20** del tracto respiratorio del paciente **11**. De esta forma, el ventilador **16** puede simular el proceso respiratorio del paciente **11**. El caudalímetro de las vías respiratorias **22** mide el caudal de gas en la línea inspiratoria **18**. En un ejemplo no limitante, el caudalímetro de las vías respiratorias **22** puede controlar el tiempo y la cantidad de NO que se sintetiza a partir de la descarga de plasma por chispa en el generador de NO **14**.

El generador de NO **14** está dispuesto entre una entrada **24** y una salida **26**. Se aspira gas (por ejemplo, aire o una mezcla de gas nitrógeno/oxígeno) al generador de NO **14** en la entrada **24**. El generador de NO **14** está configurado para generar una concentración predeterminada de NO para ser inhalada por el paciente **11**, como se describirá en detalle a continuación. El gas que contiene NO se suministra desde el generador de NO **14** a la salida **26**. La salida **26** se comunica con la línea inspiratoria **18** del aparato respiratorio **12** corriente arriba del caudalímetro de las vías respiratorias **22**.

El sistema respiratorio **10** incluye un pre-filtro **28**, una bomba de gas **30**, un sensor de flujo de gas **32** todos dispuestos corriente arriba del generador de NO **14**. El pre-filtro **28** está dispuesto corriente abajo de la entrada **24** y corriente arriba de la bomba de gas **30**. El sensor de flujo de gas **32** está dispuesto corriente abajo de la bomba de gas **30** y corriente arriba del generador de NO **14**. En un ejemplo no limitante, el pre-filtro **28** se puede configurar para filtrar partículas, gotas de agua y bacterias con un diámetro superior a aproximadamente 0,22 micrómetros (μm). Debe saberse que el tamaño de partícula filtrado por el pre-filtro **28** no pretende ser limitante de ninguna manera, y pre-filtros alternativos que filtran diferentes tamaños de partícula están dentro del alcance de la presente divulgación. En otros ejemplos no limitantes, el pre-filtro **28** puede retirarse si el fluido proporcionado en la entrada **24** se trata previamente (es decir, se filtra y se seca). En algunas realizaciones, se puede disponer un pre-depurador (no mostrado) corriente arriba del pre-filtro **28** para eliminar, por ejemplo, CO_2 del gas de entrada. La eliminación de CO_2 del gas de entrada elimina la necesidad de depurar el CO_2 en la salida de gas del generador de NO **14**.

La bomba de gas **30** está configurada para extraer gas de la entrada **24** y suministrar el gas bajo una mayor presión hacia el generador de NO **14** y a través de la salida **26**. Debe saberse que, en otros ejemplos no limitantes, la bomba de gas **30** puede ser reemplazada por un ventilador o un dispositivo tipo fuelle. El sensor de flujo de gas **32** está configurado para medir un caudal de gas que fluye desde la bomba de gas **30** al generador de NO **14**. Un controlador **33** está en comunicación con el generador de NO **14**, la bomba de gas **30**, el sensor de flujo de gas **32** y el caudalímetro de las vías respiratorias **22**. El controlador **33** está configurado para controlar el funcionamiento del generador de NO **14** y la bomba de gas **30**, como se describirá en detalle a continuación.

Como se muestra en la FIG. 2, el generador de NO **14** incluye un sensor **34** de oxígeno dispuesto corriente arriba de los electrodos **36**. El sensor de oxígeno **34** mide una concentración de oxígeno en el gas que se suministra, a través de la bomba de gas **30**, a los electrodos **36**. En algunos ejemplos no limitantes, los electrodos **36** pueden incluir uno o más pares de electrodos individuales que pueden estar fabricados de o recubrirse con carburo de wolframio, carbono, níquel, iridio, titanio, platino, renio o una aleación de los materiales mencionados anteriormente. En un

ejemplo ejemplar no limitante, los electrodos **36** están fabricados o se recubren con iridio porque, como se describe a continuación, el iridio puede producir una concentración más baja de NO₂ en relación con la concentración de NO generado, que es un factor de seguridad importante del generador de NO **14**.

5 Una bobina de ignición **38** está en comunicación con los electrodos **36** y está configurada para almacenar y liberar energía eléctrica. La energía almacenada por la bobina de ignición **38** se administra a los electrodos **36** para crear un plasma en un espacio entre los electrodos **36**. El plasma generado entre los electrodos **36** genera NO, siempre que haya nitrógeno y oxígeno presentes en el gas que se suministra a los electrodos **36**. El controlador **33** está en comunicación con la bobina de ignición **38** y está configurado para controlar cuándo la bobina de ignición **38**
10 suministra la energía almacenada y, por lo tanto, controla cuándo los electrodos **36** se encienden (es decir, forman un plasma y generan NO). Debe saberse que, en algunos ejemplos no limitantes, el controlador **33** se puede combinar con el generador de NO **14** en una sola unidad portátil.

15 Corriente abajo de los electrodos **36**, el generador de NO **14** incluye un depurador **42**, un post-filtro **44**, un sensor de NO **46** y un sensor de NO₂ **48**. El post-filtro **44** está dispuesto corriente arriba de los sensores **46** y **48** de NO y NO₂, y corriente abajo del depurador **42**. El depurador **42** está configurado para eliminar los subproductos dañinos (por ejemplo, NO₂ y O₃) producidos en el plasma creado al encender los electrodos **36**. En un ejemplo no limitante, el depurador **42** se puede fabricar a partir de hidróxido de calcio (Ca(OH)₂). El post-filtro **44** está configurado para filtrar partículas (por ejemplo, fragmentos del depurador **42** y/o partículas que se desprenden de los electrodos **36** durante el encendido) en el fluido que fluye desde los electrodos **36** a la salida **26**. Esto puede evitar que el paciente **11**
20 inhale gas cargado de partículas y que inhale partículas de electrodo que subliman debido a las altas temperaturas durante el encendido. En un ejemplo no limitante, el post-filtro **44** se puede configurar para filtrar partículas con un diámetro superior o inferior a aproximadamente 0,22 µm. Se debe saber que el tamaño de partícula filtrado por el post-filtro **44** no pretende ser limitante de ninguna manera, y post-filtros alternativos que filtran diferentes tamaños de partículas están dentro del alcance de la presente divulgación. Sin embargo, el tamaño de partícula filtrado por el
25 post-filtro **44** debe ser suficientemente pequeño para mantener la seguridad y la salud del paciente **11**.

El sensor de NO **46** mide una concentración de NO en el gas que fluye desde los electrodos **36** a la salida **26**, y el sensor de NO₂ **48** mide una concentración de NO₂ en el fluido que fluye desde los electrodos **36** a la salida **26**.

30 Con referencia continua a la FIG. 2, el controlador **33** recibe energía de entrada de una fuente de alimentación **50**. En un ejemplo no limitante, la fuente de alimentación **50** puede ser externa al generador de NO **14** (por ejemplo, alimentación de pared). En otro ejemplo no limitante, la fuente de alimentación **50** se puede integrar en el generador de NO **14**. En este ejemplo no limitante, la fuente de alimentación **50** puede tener la forma de una batería o una
35 batería recargable. El controlador **33** incluye un transceptor **52** y un puerto de comunicación **54**. El controlador **33** se puede configurar para comunicarse de forma inalámbrica, a través del transceptor **52**, con un procesador externo (no mostrado) y/o una pantalla (no mostrada) usando Bluetooth®, WiFi o cualquier protocolo de comunicación inalámbrica conocido en la técnica o desarrollado en el futuro. Alternativa o adicionalmente, el controlador **33** puede configurarse para comunicarse, a través del puerto de comunicación **54**, con el procesador externo (no mostrado)
40 y/o la pantalla (no mostrada) usando una conexión de bus serie universal (USB), una conexión Ethernet, o cualquier protocolo de comunicación por cable conocido en la técnica o desarrollado en el futuro.

El controlador **33** está en comunicación con la bomba de gas **30**, el sensor de flujo de gas **32**, el sensor de oxígeno **34**, el sensor de NO **46** y el sensor de NO₂ **48**. En funcionamiento, el controlador **33** está configurado para controlar un desplazamiento (es decir, un caudal de gas desde la entrada **24** a la salida **26**) de la bomba de gas **30**. Por ejemplo, el procesador externo puede introducir un caudal deseado de 5 litros/minuto (l/min) en el controlador **33**. En este ejemplo no limitante, el controlador **33** puede ajustar el desplazamiento de la bomba de gas **30** en respuesta al caudal medido por el sensor de caudal de gas **32** para intentar mantener el caudal dentro de un margen predefinido de aproximadamente 5 l/min.

50 Las concentraciones medidas por el sensor de oxígeno **34**, el sensor de NO **46** y el sensor de NO₂ **48** se comunican al controlador **33**. En funcionamiento, el controlador **33** está configurado para variar la sincronización y las características de encendido de los electrodos **36** en respuesta a las mediciones del sensor de oxígeno **34**, el sensor de NO **46** y el sensor de NO₂ **48** y el caudalímetro de las vías respiratorias **22**. En un ejemplo no limitante, la sincronización de los electrodos **36** puede ser con respecto a la inspiración del paciente **11**. Como se muestra en la FIG. 3, el controlador **33** está configurado para suministrar una señal eléctrica a la bobina de ignición **38** y por tanto a los electrodos **36** que comprende una pluralidad de ondas cuadradas. En el ejemplo no limitante que se muestra en la FIG. 3, la señal eléctrica suministrada a los electrodos **36** por el controlador **33** puede incluir grupos de ondas cuadradas donde cada onda cuadrada individual en el grupo respectivo representa una chispa de los electrodos **36**.
55 En este ejemplo no limitante, el controlador **33** se puede configurar para controlar un número de grupos de chispas por segundo (B), un número de chispas individuales por grupo (N), un tiempo entre chispas individuales (P) y una duración de pulso de cada onda cuadrada individual en el grupo (H).

65 La variación de los valores de B, N, P y H puede alterar las concentraciones de NO y NO₂ generadas por el generador de NO **14**, como se describirá en detalle a continuación. Los datos recopilados de diferentes B, N, P y H se pueden utilizar para desarrollar un modelo teórico para generar una concentración dada de NO. El modelo teórico

se puede refinar aún más probando el generador de NO **14** a diferentes concentraciones de oxígeno, presiones, humedades y temperaturas. Entonces, conociendo la concentración de oxígeno, presión, temperatura y/o humedad del fluido que fluye hacia los electrodos **36**, el controlador **33** puede calcular un B, N, P y H ideales para generar una concentración deseada de NO. El sensor de NO **46** monitoriza la concentración de NO producido y proporciona retroalimentación al controlador **33** que, en respuesta a la concentración de NO producido que se desvía de una concentración deseada, puede alterar los valores de B, N, P y/o H en consecuencia.

En un ejemplo no limitante, la concentración de oxígeno del gas proporcionado a los electrodos **36** puede ser un valor conocido constante (por ejemplo, aire con el 21% de O₂) que se introduce en el controlador **33**. En este ejemplo no limitante, el sensor de oxígeno **34** puede omitirse del generador de NO **14**. Alternativa o adicionalmente, puede disponerse un sensor de presión (no mostrado) corriente arriba de los electrodos **36** para medir la presión ambiental. Como se describe a continuación, la cantidad de NO producido por el generador de NO **14** puede ser una función de la presión atmosférica. En un ejemplo no limitante, el controlador **33** puede configurarse para ajustar las características de encendido de los electrodos **36** en respuesta a la presión medida por el sensor de presión. Alternativa o adicionalmente, el controlador **33** se puede configurar para monitorizar la condición, o salud, del depurador **42** determinando si la concentración de NO₂, medida por el sensor de NO₂ **48**, excede un valor predeterminado. Si la concentración de NO₂ excede el valor predeterminado, el depurador **42** puede agotarse y el controlador **33** puede detener el encendido de los electrodos **36** e instruir a un usuario del generador de NO **14** para que reemplace el depurador **42**. Alternativa o adicionalmente, un sensor de pH colorimétrico puede estimar el agotamiento del depurador **42**.

En funcionamiento, el generador de NO **14** está configurado para producir concentraciones terapéuticas de NO, por ejemplo, entre aproximadamente 5 y 80 partes por millón (ppm) mediante chispas pulsadas de los electrodos **36**. Las concentraciones terapéuticas de NO producidas por el generador de NO **14** pueden suministrarse a la línea inspiratoria **18** y por lo tanto al paciente **11**. Por tanto, el generador de NO **14** no requiere el uso de válvulas para permitir el flujo de gas cargado de NO al paciente **11**. En un ejemplo no limitante, los electrodos **36** del generador de NO **14** pueden ser activados mediante el controlador **33**, para el encendido de forma continua. En otro ejemplo no limitante, los electrodos **36** del generador de NO **14** pueden ser activados mediante el controlador **33** para el encendido durante o antes de la inspiración del paciente **11**. La activación de los electrodos **36** durante o antes de la inspiración puede evitar el desperdicio de NO generado durante la exhalación y puede permitir que el generador de NO **14** demande menos energía en comparación con el funcionamiento continuo.

El controlador **33** puede configurarse para detectar la inspiración del paciente **11** basándose en el caudal medido por el caudalímetro de las vías respiratorias **22**, una temperatura en la línea inspiratoria **18**, una temperatura en la línea de espiración **20**, una presión en la línea inspiratoria **18**, y/o una presión en la línea de espiración **20**. El modelo teórico ejecutado por el controlador **33** para determinar los valores de B, N, P y H para una concentración de NO deseada puede ajustarse si los electrodos **36** se están encendiendo de forma continua o intermitente (es decir, activados durante o antes de la inspiración).

La FIG. 4 muestra una ilustración esquemática de un sistema respiratorio **100** según otro ejemplo no limitante de la presente divulgación. El sistema respiratorio **100** de la FIG. 4 es similar al sistema respiratorio **10** de la FIG. 1 excepto en lo que se describe a continuación o es evidente de la FIG. 4. Como se muestra en la FIG. 4, el sistema respiratorio **100** incluye un generador de NO **102** integrado en la línea inspiratoria **18** del aparato respiratorio **12**. Con el generador de NO **102** integrado en la línea inspiratoria **18**, el sistema respiratorio **100** puede no incluir el pre-filtro **28**, la bomba de gas **30** y el sensor de flujo de gas **32**, ya que el ventilador **16** proporciona el flujo de gas al generador de NO **102**.

El generador de NO **102** de la FIG. 5 es similar al generador de NO **14** de la FIG. 1 excepto en lo que se describe a continuación o es evidente de la FIG. 5. Como se muestra en la FIG. 5, el depurador **42**, el post-filtro **44**, el sensor de NO **46** y el sensor de NO₂ están integrados en la línea inspiratoria **18**, y el generador de NO **102** incluye una membrana **104** que rodea o cubre los electrodos **36**. La membrana **104** protege los electrodos **36** de cualquier gota de agua o mucosidad en la línea inspiratoria **18** mientras permite que el gas que fluye a través de la línea inspiratoria **18** (por ejemplo, aire o una mezcla de gas nitrógeno/oxígeno) pase libremente a través de la membrana **104**. En un ejemplo no limitante, la membrana **104** puede ser una membrana microporosa de politetrafluoroetileno (PTFE). Se debe saber que los electrodos **36** no tienen por qué estar completamente integrados en la línea inspiratoria **18**, y que solo las puntas de los electrodos **36** tienen que estar en la trayectoria del gas definida por la línea inspiratoria **18**.

En funcionamiento, la colocación del generador de NO **102** en línea con la línea inspiratoria **18** reduce el tiempo de tránsito del NO gaseoso generado al pulmón del paciente **11**. Esto reduce la probabilidad de que el NO generado se oxide a NO₂ antes de llegar al paciente **11**. Además, la colocación del generador de NO **102** en línea con la línea inspiratoria **18** evita la necesidad de válvulas para permitir el flujo de gas cargado de NO al paciente **11**. En un ejemplo no limitante, el controlador **33** está configurado para encender de forma intermitente los electrodos **36** del generador de NO **102** antes o durante la inspiración del paciente **11**. Generar NO sólo durante o después de la inspiración, en comparación con el encendido continuo de los electrodos **36**, permite que el generador de NO **102** genere NO durante aproximadamente un cuarto a un octavo del tiempo total del ciclo respiratorio del paciente **11**. Esto puede reducir la potencia demandada del generador de NO **102**, favorecer las aplicaciones portátiles, evitar

generar NO residual y reducir el tamaño necesario del depurador **42**.

La FIG. 6 muestra una implementación no limitante del generador de NO **102** donde el controlador **33** y la bobina de ignición **38** están encerrados en una base **110**. La base **110** está acoplada a un tubo **112** configurado para colocarse en línea con una línea inspiratoria de un sistema respiratorio o aparato respiratorio. Los electrodos **36** están parcialmente dispuestos dentro de la base **110** de manera que las puntas de los electrodos **36** están en una trayectoria de fluido definida por el tubo **112**. El generador de NO **102** ilustrado incluye un cable **114** de alimentación unido a la base **102** para suministrar energía al controlador **33** y la fuente de alimentación **50**. El cable de alimentación **114** se puede separar de la base **110** para ayudar en la portabilidad del generador de NO **102**.

Un primer extremo **116** del tubo **112** está configurado para recibir un conjunto de cartucho **118** y un segundo extremo **117** del tubo **112** está configurado para acoplarse a la línea inspiratoria **18**. El conjunto de cartucho **118** incluye una entrada de cartucho **119** configurada para acoplarse al primer extremo **116** del tubo **112**, un cartucho **120** dispuesto corriente arriba y acoplado al post-filtro **44**, y una salida de cartucho **122** configurada para acoplarse a la línea inspiratoria **18**. En un ejemplo no limitante, el cartucho **120** se puede llenar con un material microporoso (por ejemplo, espuma). El depurador **42** está dispuesto entre el cartucho **120** y el post-filtro **44**.

La FIG. 7 muestra un sistema respiratorio **200** que tiene un generador de NO **201** según otro ejemplo no limitante de la presente divulgación. Como se muestra en la FIG. 7, el generador de NO **201** incluye una cámara **202** que tiene una entrada de la cámara **204** dispuesta corriente arriba de los electrodos **206**. De manera similar a los electrodos **36**, descritos anteriormente, los electrodos **206** pueden ser alimentados por un controlador **207** que está configurado para controlar cuándo se suministra energía a los electrodos **206** y, por lo tanto, controlar cuándo se encienden los electrodos **206** (es decir, forman un plasma y generan NO). La cámara **202** está acoplada a una cámara principal **208** a través del pasaje **210**. La cámara principal **208** incluye una entrada principal **212**, una salida principal **214** y un venturi **216** dispuestos entre ellos. La salida principal **214** está en comunicación de gas con el tracto respiratorio de un paciente. El pasaje **210** está acoplado al venturi **216** de la cámara principal **208** e incluye un post-filtro **218** y un post-depurador **220**. El post-filtro **218** está configurado para filtrar partículas (por ejemplo, partículas que se desprenden o se vaporizan de los electrodos **36** durante el encendido) en el gas que fluye a través del pasaje **210** desde la cámara **202** a la cámara principal **208**. El post-depurador **220** está configurado para eliminar los subproductos dañinos (por ejemplo, NO₂ y O₃) producidos en el plasma creado al encender los electrodos **206**. En otros ejemplos no limitantes, el post-filtro **218** y/o el post-depurador **220** pueden estar dispuestos en la cámara principal **208** corriente abajo del venturi **216**.

En un ejemplo no limitante, puede disponerse un pre-filtro **222** corriente arriba de la entrada de la cámara **202** para eliminar partículas y/o gotas de agua en el fluido que se suministra a la entrada de la cámara **202**. Alternativa o adicionalmente, puede disponerse un pre-depurador **224** corriente arriba de la entrada de la cámara **202** para eliminar compuestos que son potencialmente dañinos para el post-depurador **220** (por ejemplo, dióxido de carbono (CO₂)). La pre-depuración del gas que fluye hacia los electrodos **206** puede permitir reducir el tamaño del post-depurador (no del post-filtro) **220**. La reducción del tamaño del post-depurador **220** mediante el pre-depurador, en un ejemplo no limitante, puede permitir que el post-depurador **220** se coloque sobre un espacio de chispa entre los electrodos **206** dentro de un tubo de traqueotomía o un tubo endotraqueal para producir NO dentro de las vías respiratorias, incluso cerca de la carina.

Uno o más sensores **226** están dispuestos corriente abajo del venturi **216**. Los sensores **226** están configurados para medir una concentración de oxígeno, una concentración de NO y/o una concentración de NO₂ en el gas que fluye desde el venturi **216** a la salida principal **214**. Alternativa o adicionalmente, la cámara **202** puede incluir uno o más sensores adicionales (no mostrados) para medir al menos uno de la presión, la temperatura y la humedad en la cámara **202**.

En algunos ejemplos no limitantes, la cámara principal **208**, la cámara **202** y/o el pasaje **210** pueden incluir uno o más pasajes o módulos, tales como una corriente de gas de ventilador o un aparato respiratorio.

En funcionamiento, la entrada principal **212** y la entrada de la cámara **204** reciben un flujo de gas (por ejemplo, aire o una mezcla de gas nitrógeno/oxígeno). El caudal de gas proporcionado a la entrada principal **212** puede ser suficientemente superior al caudal de gas proporcionado a la entrada de la cámara **204**, lo que hace que el flujo a través del venturi **216** genere vacío en la cámara **202**. El vacío aspirado en la cámara **202** puede extraer fluido de la cámara **202** hacia la cámara principal **208**. Esta operación del generador de NO **201** puede evitar la necesidad de controlar la cantidad total de gas rico en NO inyectado en la cámara principal **208** con una o más válvulas. Además, el generador de NO **201** proporciona el flujo de gas cargado de NO al paciente de forma no mecánica (es decir, sin el uso de una bomba o válvulas).

El funcionamiento del controlador **207** es similar al controlador **33**, descrito anteriormente, y está configurado para controlar la concentración de NO generado al encender los electrodos **206** al variar B, N, P y H. El controlador **207** puede ajustar B, N, P y/o H en respuesta a las mediciones realizadas por uno o más sensores **226**. En un ejemplo no limitante, el controlador **207** puede calcular la concentración deseada de NO generado para una aplicación particular en base al caudal másico de gas a través de la cámara principal **208** y la cantidad de vacío aspirado en la

cámara **202**. En algunos ejemplos no limitantes, el generador de NO **201** puede incluir un sensor de flujo (no mostrado) en comunicación con el controlador **207** para permitir la generación inspiratoria temporizada de NO. En este ejemplo no limitante, el controlador **207** puede configurarse para activar los electrodos **206** para generar NO durante o antes de la inspiración del paciente, lo que puede reducir el desgaste de los electrodos **206**, la oxidación de NO en NO₂ y los requisitos de energía del generador de NO **201**.

La FIG. 8 muestra un sistema respiratorio **300** que tiene un generador de NO **301** de acuerdo con otro ejemplo no limitante de la presente divulgación. El generador de NO **301** de la FIG. 8 es similar al generador de NO **201** de la FIG. 7 excepto en lo que se describe a continuación o es evidente de la FIG. 8. Como se muestra en la FIG. 8, el generador de NO **301** puede emplear una administración paralela proporcional. En lugar de mezclar el gas antes de que se suministre al paciente, una inspiración puede extraer gas rico en NO de la cámara **202** y fluido de la cámara principal **208** desde un pasaje paralelo **302**. Es decir, el paciente puede extraer gas de salida directamente desde el pasaje paralelo **302** sin requerir el uso de válvulas o una bomba para suministrar el gas cargado de NO producido al paciente.

Como se ha descrito anteriormente, los generadores de NO **14**, **102**, **201** y **301** pueden funcionar de manera similar para proporcionar NO puro y seguro a las vías respiratorias de un paciente. El funcionamiento del controlador respectivo (es decir, los controladores **33** y **207**) en los sistemas respiratorios **10**, **100**, **200** y **300** puede controlar el funcionamiento de los generadores de NO **14**, **102**, **201** y **301**. La FIG. 9 muestra un ejemplo no limitante del funcionamiento de cualquiera de los sistemas respiratorios **10**, **100**, **200** y **300** descritos anteriormente. Como se muestra en la FIG. 9, un generador de NO (por ejemplo, el generador de NO **14**, **102**, **201** y/o **301**) se acopla a una vía respiratoria de un paciente en la etapa **304**. Como se ha descrito anteriormente, el generador de NO se puede acoplar a las vías respiratorias del paciente, por ejemplo mediante una conexión a una línea inspiratoria, un venturi, una trayectoria paralela, o el generador de NO se puede colocar en línea con una vía aérea del paciente. Con el generador de NO acoplado a las vías respiratorias del paciente, el controlador (por ejemplo, el controlador **33** o el controlador **207**) monitoriza las entradas del sensor al paciente en la etapa **306**. En algunos ejemplos no limitantes, el controlador puede monitorizar una concentración de oxígeno corriente abajo del generador de NO, una presión ambiental, un caudal de gas que se proporciona (mecánica o no mecánicamente) al paciente, una concentración de NO corriente abajo del generador de NO, y una concentración de NO₂ corriente abajo del generador de NO.

El controlador (por ejemplo, el controlador **33** o el controlador **207**) determina entonces en la etapa **308** si el generador de NO debe activarse para producir NO para ser inhalado por el paciente. En algunos ejemplos no limitantes, el controlador puede configurarse para activarse en o justo antes de un evento inspiratorio (por ejemplo, monitorizando el flujo de gas proporcionado al paciente, una presión en una línea inspiratoria, una temperatura en una línea inspiratoria, etc.). En otros ejemplos no limitantes, el controlador se puede activar manualmente por un usuario del generador de NO. Una vez que el controlador ha activado el generador de NO en la etapa **308**, el controlador puede determinar las características de encendido deseadas, proporcionadas por una señal eléctrica pulsada, para ser enviadas a los electrodos (por ejemplo, electrodos **36** o electrodos **208**) en la etapa **310**. El controlador se puede preconfigurar para producir una concentración deseada de NO gaseoso puro y seguro para ser inhalado por el paciente. En un ejemplo no limitante, la concentración preconfigurada de NO gaseoso se determina en la etapa **310** por el controlador en función de la presión atmosférica y/o las características de encendido de los electrodos B, N, P y H, descritas anteriormente. Es decir, el controlador puede determinar, basándose en la presión atmosférica medida, el B, N, P y H deseados de la señal eléctrica para producir la concentración preconfigurada de NO.

Con las características de encendido deseadas determinadas en la etapa **310**, el controlador envía la señal eléctrica correspondiente a los electrodos y el generador de NO produce, en la etapa **312**, la concentración preconfigurada en NO gaseoso puro y seguro por descarga de plasma por chispa que se proporcionará a la vía aérea del paciente. Mientras que el generador de NO produce NO gaseoso en la etapa **312**, el controlador monitoriza las entradas de los sensores (por ejemplo, una concentración de oxígeno corriente arriba del generador de NO, una presión ambiental, un caudal de gas que se proporciona (mecánica o no mecánicamente) al paciente, una concentración de NO corriente abajo del generador de NO y una concentración de NO₂ corriente abajo del generador de NO. Basándose en las entradas de los sensores, el controlador en la etapa **314** determina si ajustar o no la producción de NO. Por ejemplo, si el controlador detecta que la concentración de NO gaseoso de salida no es sustancialmente igual a la concentración de NO gaseoso deseada, el controlador puede alterar las características de encendido de los electrodos, en la etapa **316**, variando al menos uno de B, N, P, y H para alinear la concentración de NO gaseoso producido con la concentración de NO gaseoso deseada. Alternativa o adicionalmente, si el controlador detecta un aumento en el flujo de gas que se proporciona a las vías respiratorias del paciente, el controlador puede alterar las características de encendido de los electrodos en la etapa **316** variando al menos uno de B, N, P y H en consecuencia. Por tanto, el controlador (por ejemplo, el controlador **33** o el controlador **207**) está configurado para alterar las características de encendido (es decir, una concentración de NO gaseoso sintetizado producido por la descarga de plasma entre los electrodos) basándose en la retroalimentación de uno o más sensores.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos exponen, en detalle, las formas en las que pueden usarse o implementarse los sistemas

respiratorios **100** y **200** y/o los generadores de NO **14**, **102**, **201** y **301**, y permitirán a un experto en la técnica comprender más fácilmente el principio de la misma. Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración y no pretenden ser limitantes de ninguna manera.

5 Ejemplo 1: Medición de la generación de NO y NO₂ a concentraciones variables de oxígeno y nitrógeno

El generador de NO **14** se probó con concentraciones variables de nitrógeno y oxígeno que se proporcionaron a los electrodos **36**. La prueba se realizó utilizando la configuración de prueba que se muestra en la FIG. 9 y a presión atmosférica. El controlador **33** se configuró para encender los electrodos **36** usando los siguientes ajustes: B = 25; N = 35; P = 240 µs; y H = 100 µs. Las concentraciones de NO y NO₂ generadas por el generador de NO **14** se midieron a un flujo de gas constante de 5 l/min y con niveles de oxígeno del 10%, 21%, 50%, 80% y 90% y una cantidad equilibrada de nitrógeno. La FIG. 10 muestra las concentraciones de NO y NO₂ generadas durante la prueba. Como se muestra en la FIG. 10, se generaron concentraciones máximas de NO (68 ± 4 ppm) y NO₂ (6 ± 2 ppm) al 50% de oxígeno. Se generaron concentraciones más bajas de NO y NO₂ cuando la concentración de oxígeno se desvió del 50% (es decir, aumentando la concentración de oxígeno por encima del 50% o disminuyendo la concentración de oxígeno por debajo del 50%).

Ejemplo 2: Medición de las concentraciones de NO y NO₂ durante el funcionamiento continuo durante 10 días

20 El generador de NO **14** se probó a una concentración de oxígeno del 21% (es decir, al aire) y un caudal de gas constante de 5 l/min. Los electrodos **36** estaban fabricados en iridio-platino. La prueba se realizó utilizando la configuración de prueba que se muestra en la FIG. 9 y a presión atmosférica. El controlador **33** se configuró para encender los electrodos **36** usando los siguientes ajustes para producir aproximadamente 50 ppm de NO: B = 20, N = 20, P = 240 µs; y H = 70 µs. La FIG. 11 muestra las concentraciones de NO y NO₂ generadas por el generador de NO durante la prueba de 10 días. Como se muestra en la FIG. 11, las concentraciones de NO y NO₂ permanecieron sustancialmente constantes durante los 10 días.

Ejemplo 3: Medición de la generación de NO y NO₂ con variaciones de B, N, P y H

30 Como se ha descrito anteriormente, un modelo teórico de la generación de NO y NO₂ con variaciones de B, N, P y H se puede introducir al controlador del sistema respiratorio respectivo. El generador de NO **14** se probó a una concentración de oxígeno del 21% (es decir, al aire) y un caudal de gas constante de 5 l/min. Los electrodos se fabricaron con iridio-platino. La prueba se realizó utilizando la configuración de prueba que se muestra en la FIG. 9 y a presión atmosférica. La FIG. 12A muestra el efecto de variar B con N = 25, P = 240 µs y H = 100 µs. Como se muestra en la FIG. 12A, las concentraciones de NO y NO₂ generadas aumentaron sustancial y linealmente con valores crecientes de B. La FIG. 12B muestra el efecto de variar N con B = 35, P = 240 µs y H = 100 µs. Como se muestra en la FIG. 12A, las concentraciones de NO y NO₂ generadas aumentaron sustancial y linealmente con valores crecientes de N. La FIG. 12C muestra el efecto de variar P con B = 35, N = 25 y H = 100 µs. Como se muestra en la FIG. 12C, las concentraciones de NO y NO₂ generadas aumentaron sustancial y linealmente con valores crecientes de P. La FIG. 12D muestra el efecto de variar H con B = 35, N = 25 y P = 240 µs. Como se muestra en la FIG. 12D, la concentración de NO y NO₂ generada aumentó sustancial y linealmente con valores crecientes de H. Los datos mostrados en las FIGS. 12A-D indican que la producción de NO se puede controlar con precisión (utilizando B, N, P y H), y que la producción de NO puede aumentar con la repetición de pulsos (B y N) y la capacidad de almacenamiento de energía (P y H).

Ejemplo 4: Medición de la generación de NO y NO₂ a presión atmosférica variable

El generador de NO **14** se probó a una concentración de oxígeno del 21% (es decir, al aire) en una cámara de 500 mililitros. El controlador **33** se configuró para encender los electrodos **36** usando los siguientes ajustes: B = 100, N = 10, P = 140 µs; y H = 10 µs. El generador de NO se hizo funcionar durante 1 minuto y las concentraciones de NO y NO₂ se midieron a un tercio de presión absoluta en atmósferas (ATA), la mitad de ATA, una ATA y dos ATA. La FIG. 13 muestra las concentraciones de NO y NO₂ a las presiones atmosféricas variables. Como se muestra en la FIG. 13, en comparación con las concentraciones de NO y NO₂ generadas en una ATA, la producción de NO y NO₂ disminuyó al disminuir la ATA y aumentó al aumentar la ATA. Sin embargo, la relación de NO₂/NO permaneció sustancialmente constante para cada una de las presiones atmosféricas probadas.

Ejemplo 5: Medición de las concentraciones de NO y NO₂ que entran y salen del depurador **42** del generador de NO **14** con concentraciones variables de oxígeno y nitrógeno

60 El generador de NO **14** se probó a un caudal de gas constante de 5 l/min. Los electrodos **36** estaban fabricados en iridio-platino. La prueba se realizó utilizando la configuración de prueba que se muestra en la FIG. 9 a presión atmosférica. El depurador **42** comprendía 72 gramos (g) de Ca(OH)₂ y el post-filtro **44** se colocó corriente abajo del depurador **42**. El controlador **33** se configuró para encender los electrodos **36** usando los siguientes ajustes: B = 25, N = 35, P = 240 µs; y H = 100 µs. Las concentraciones de NO y NO₂ generadas por el generador de NO **14** se midieron al entrar (es decir, corriente arriba) y al salir (es decir, corriente abajo) del depurador **42** a niveles de oxígeno del 21% (es decir, aire), el 50% y el 80%, y una cantidad equilibrada de nitrógeno. La FIG. 14 muestra las

concentraciones de NO y NO₂ medidas durante la prueba. Como se muestra en la FIG. 14, al 21% de oxígeno (es decir, al aire), el generador de NO **14** produjo 48 ± 5 ppm de NO y 44 ± 5 ppm salieron del depurador **42**. El generador de NO **14** produjo $4,1 \pm 0,4$ ppm de NO₂ y $0,5 \pm 0,03$ ppm salieron del depurador **42**. Al 50% de oxígeno, el generador de NO **14** produjo 68 ± 11 ppm de NO y 62 ± 11 ppm salieron del depurador **42**. El generador de NO **14** produjo $6,2 \pm 0,4$ ppm de NO₂ y $0,7 \pm 0,02$ ppm salieron del depurador **42**. Al 80% de oxígeno, el generador de NO **14** produjo 41 ± 1 ppm de NO y 37 ± 2 ppm salieron del depurador **42**. El generador de NO **14** produjo $3,9 \pm 0,5$ ppm de NO₂ y $0,9 \pm 0,04$ ppm salieron del depurador **42**. Por tanto, el depurador **42** eliminó entre aproximadamente el 87% y el 95% del NO₂ producido por el generador de NO **14**. Estos resultados demuestran que el depurador **42** es muy eficaz para eliminar el NO₂ (por debajo del límite de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) después de la depuración) sin reducir las concentraciones de NO.

Ejemplo 6: Medición de concentraciones de NO y NO₂ que entran y salen del depurador **42** del generador de NO **102**

Como se ha descrito anteriormente, el generador de NO **102** es similar al generador de NO **14** pero está dispuesta en línea en la línea inspiratoria **18**, corriente arriba del CO₂ exhalado, que permite que el depurador **42** sea de un tamaño reducido. El generador de NO **102** se probó a un caudal de gas constante de 5 l/min. La prueba se realizó utilizando la configuración de prueba que se muestra en la FIG. 9 a presión atmosférica. Los electrodos **36** estaban fabricados en iridio-platino. El depurador **42** comprendía 15 g de Ca(OH)₂ y el post-filtro **44** se colocó corriente abajo del depurador **42**. El controlador **33** se configuró para encender los electrodos **36** usando los siguientes ajustes: B = 35, N = 25, P = 240 μs; y H = 70 μs. Las concentraciones de NO y NO₂ generadas por el generador de NO **102** se midieron al entrar (es decir, corriente arriba) y al salir (es decir, corriente abajo) del depurador **42** a niveles de oxígeno del 21% (es decir, aire), el 50% y el 80%, y una cantidad equilibrada de nitrógeno. La FIG. 15 muestra las concentraciones de NO y NO₂ medidas durante la prueba. Como se muestra en la FIG. 15, el depurador **42** eliminó aproximadamente más del 95% del NO₂ producido por el generador de NO **102**. Estos resultados son similares a los del depurador **42** más grande (75 g). Por tanto, el depurador **42** más pequeño con menos resistencia al flujo de gas (por ejemplo, $0,2 \text{ cm H}_2\text{O} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$), utilizado en el generador de NO **102**, elimina eficazmente el NO₂ sin reducir las concentraciones de NO.

Ejemplo 7: Medición y depuración de concentraciones de O₃ producidas por el generador de NO **14**

El generador de NO **14** se probó a un caudal de gas constante de 5 l/min. Los electrodos **36** estaban fabricados en iridio-platino. La prueba se realizó utilizando la configuración de prueba que se muestra en la FIG. 9 y a presión atmosférica. El depurador **42** comprendía 72 gramos (g) de Ca(OH)₂ y el post-filtro **44** se colocó corriente abajo del depurador **42**. El controlador **33** se configuró para encender los electrodos **36** usando los siguientes ajustes: B = 25, N = 35, P = 240 μs; y H = 100 μs. Las concentraciones de O₃ generadas por el generador de NO **14** se midieron al entrar (es decir, corriente arriba) y al salir (es decir, corriente abajo) del depurador **42** a niveles de oxígeno del 21% (es decir, aire), el 50% y el 80%, y una cantidad equilibrada de nitrógeno. La FIG. 16 muestra las concentraciones de O₃ medidas durante la prueba. Como se muestra en la FIG. 16, al 21% de oxígeno (es decir, al aire), el generador de NO **14** produjo 17 ± 2 partes por millardo (ppb) de O₃ y $<0,1$ ppb salieron del depurador **42**. Al 50% de oxígeno, el generador de NO **14** produjo 18 ± 10 ppb de O₃ y $<0,1$ ppb salieron del depurador **42**. Al 80% de oxígeno, el generador de NO **14** produjo 20 ± 1 ppb de O₃ y $<0,1$ ppb salieron del depurador **42**. Estos resultados demuestran que el depurador **42** es muy eficaz para eliminar O₃ a niveles insignificantes muy por debajo de los límites de O₃ de la EPA. Se lograron resultados similares al probar el depurador más pequeño **42** del generador de NO **102**.

Ejemplo 8: Erosión de electrodos

Como se ha descrito anteriormente, los electrodos pueden romperse y vaporizarse con el tiempo debido al encendido. La FIG. 17A muestra una nueva punta de electrodo de iridio y la FIG. 17B muestra una punta de electrodo de iridio usada después de diez días de funcionamiento que produce 50 ppm de NO a un caudal de gas de 5 l/min. Como se muestra en la FIG. 17B, la punta del electrodo se ha degradado y ha perdido material debido al encendido. Por tanto, el requisito para el post-filtro **44** en el generador de NO **14** y **102**, y el post-filtro **218** en el generador de NO **201** y **301**. A medida que los electrodos se erosionan y vaporizan, los fragmentos de electrodos se depositan en el post-filtro **44**, **218**. Para verificar que el post-filtro **44**, **218** atrapa los fragmentos de electrodo, se tomó una imagen de un post-filtro con un corte de tamaño de partícula de $0,22 \mu\text{m}$ después de los diez días de encendido. La FIG. 18A muestra un nuevo post-filtro de $0,22 \mu\text{m}$ y la FIG. 18B muestra el post-filtro de $0,22 \mu\text{m}$ después de los diez días de funcionamiento. Como se muestra en la FIG. 18B, el post-filtro de $0,22 \mu\text{m}$ usado contiene fragmentos de iridio. Esto se verificó mediante espectroscopía de rayos X de dispersión de energía (EDX) como se muestra en los gráficos de la FIG. 19A y la FIG. 19B. La FIG. 19A muestra la espectroscopía EDX del nuevo post-filtro de $0,22 \mu\text{m}$ y la FIG. 19B muestra la espectroscopía EDX del post-filtro de $0,22 \mu\text{m}$ usado. Como se muestra en las FIGS. 19A y 19B, el post-filtro de $0,22 \mu\text{m}$ usado contiene iridio, mientras que el nuevo post-filtro de $0,22 \mu\text{m}$ no contiene iridio. Por tanto, un solo post-filtro de $0,22 \mu\text{m}$ fue suficiente y necesario para atrapar los fragmentos de electrodo producidos por la erosión del electrodo.

Ejemplo 9: Minimización de la generación de NO₂ variando la composición del electrodo

El generador de NO **14** se probó a un caudal de gas constante de 5 l/min con electrodos **36** fabricados con carburo

de wolframio, carbono, níquel e iridio. La prueba se realizó utilizando la configuración de prueba que se muestra en la FIG. 9 y a presión atmosférica. El controlador **33** se configuró para encender los electrodos **36** usando los siguientes ajustes: B = 25, N = 35, P = 240 μ s; y H = 50 μ s. La FIG. 20 muestra la relación de NO₂/NO generado para las diferentes composiciones de electrodos. Como se muestra en la FIG. 20, el electrodo de iridio produjo el 4,5 \pm 0,1% de NO₂/NO, el electrodo de níquel produjo el 6,5 \pm 0,1% de NO₂/NO, el electrodo de carbono produjo el 7,8 \pm 0,5% de NO₂/NO y el electrodo de carburo de wolframio generó el 12,9 \pm 1,9% de NO₂/NO. Evidentemente, cuanto menor sea la relación NO₂/NO mejor y, por tanto, el electrodo de iridio es un candidato ideal para la composición de los electrodos **36**.

10 Ejemplo 10: Medición de velocidades de difusión de NO y NO₂ a través de la membrana **104** del generador de NO **102**

Como se ha descrito anteriormente, dado que el generador de NO **102** se coloca en línea con la línea inspiratoria **18**, la membrana microporosa **104** se puede colocar alrededor de los electrodos **36** para protegerlos de las gotas de agua o las secreciones de las vías respiratorias. El generador de NO **102** se probó a un caudal de gas constante de 0,5 l/min durante 5 minutos mientras producía NO. El NO y el NO₂ producidos se promediaron durante los 5 minutos y se midieron las concentraciones con (+) y sin (-) la membrana **104**. El controlador **33** estaba configurado para encender los electrodos **36** utilizando los siguientes dos grupos de configuraciones. Configuración n.º 1: B = 25, N = 35, P = 240 μ s; y H = 30 μ s. Configuración n.º 2: B = 25, N = 35, P = 240 μ s; y H = 60 μ s. La FIG. 21 muestra las concentraciones de NO y NO₂ producidas durante los 5 minutos con (+) y sin (-) la membrana **104** en los dos ajustes de encendido diferentes. Como se muestra en la FIG. 21, el 95 \pm 2% del NO generado sin (-) la membrana **104** se generó con (+) la membrana **104**, y el 95 \pm 1% del NO₂ generado sin (-) la membrana **104** se generó con (+) la membrana **104**. Por tanto, la adición de la membrana **104** no altera significativamente las características de producción de NO del generador de NO **102**.

25 Estudios con animales

Los estudios en animales fueron aprobados por el Comité Institucional de Uso y Cuidado de Animales del Hospital General de Massachusetts (Boston, Mass.). Se estudiaron ocho corderos (New England Ovis, Dover, NH) con un peso de 32 \pm 2 kg. Se indujo anestesia general con isoflurano inhalado al 5% (1-cloro-2,2,2-trifluoroetilfluorometil éter, Baxter, Deerfield, IL) en oxígeno administrado a través de una máscara y a continuación se mantuvo con el 1-4% de isoflurano en 50% de oxígeno durante la cirugía. Después de la intubación traqueal, los corderos se equiparon con catéteres permanentes en la arteria pulmonar de la arteria carótida. Todas las mediciones hemodinámicas se realizaron en corderos anestesiados ventilados con un ventilador mecánico (modelo 7200, Puritan Bennett, Pleasanton, CA) a un volumen corriente de 400 ml/min y una frecuencia de 12-15 respiraciones/min.

Para inducir hipertensión pulmonar, se infundió por vía intravenosa un potente vasoconstrictor pulmonar U46619 (Cayman Chemical, Ann Arbor, Michigan), el análogo del endoperóxido prostaglandina **112**, a una tasa de 0,8-0,9 μ g/kg/min para aumentar la presión arterial pulmonar (PAP) a 30 mmHg. La presión arterial media y la PAP se monitorizaron continuamente usando un sistema amplificador Gould 6600 (Gould Electronics, Inc., Eastlake, Ohio). La presión de enclavamiento capilar pulmonar, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco se midieron de forma intermitente al inicio del estudio, durante la infusión de U46619 y antes y después de la inhalación de NO generado utilizando el sistema respiratorio **10**, el sistema respiratorio **100**, o NO administrado y diluido al mismo nivel procedente de una bombona de gas comprimido. El gasto cardíaco se evaluó mediante dilución térmica como el promedio de tres mediciones después de una inyección de bolo intravenoso de 10 ml de solución salina helada. El índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP), así como el índice cardíaco (IC), se calcularon utilizando fórmulas convencionales. La bombona de gas contenía 500 ppm de NO diluido en nitrógeno.

50 Ejemplo 11: Generación continua de NO a partir del aire utilizando el sistema respiratorio **10** en corderos anestesiados

El sistema respiratorio **10** se probó con un cordero anestesiado como paciente **11**. Se generó una línea de base (BL) y a continuación se activó el generador de NO **14** del sistema respiratorio **10** para el encendido continuo (es decir, generar NO) después de que se administrara U46619 durante 30 minutos. El NO se bombeó a 5 l/min en la línea inspiratoria **18**. Los electrodos **36** estaban fabricados en iridio-platino. Una vez activado, el controlador **33** se configuró para encender los electrodos **36** durante 4 minutos usando los siguientes ajustes: B = 35, N = 25, P = 240 μ s; y H = 100 μ s, que produjo aproximadamente 40 ppm de NO, y a continuación el controlador **33** detuvo el generador de NO **14**. La prueba se realizó cuando se suministró oxígeno al 21% a la entrada **24** del generador de NO **14**, cuando se suministró oxígeno al 50% a la entrada **24** del generador de NO **14**, y se comparó con el NO suministrado en la misma concentración al cordero anestesiado de una bombona de gas.

La FIG. 22A muestra la presión arterial pulmonar media (PAP) del cordero anestesiado durante la duración de las pruebas, y la FIG. 22B muestra el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) del cordero anestesiado durante la duración de las pruebas. Como se muestra en las FIGS. 22A y 22B, durante la ventana **400** de 4 minutos cuando el generador de NO **14** producía continuamente NO, la PAP y el IRVP se redujeron rápidamente mientras se respiraba

oxígeno al 21% y al 50%. Además, la reducción de la PAP y el IRVP para el NO producido por el generador de NO **14** fue similar a la reducción de la PAP y el IRVP para el NO suministrado al mismo nivel por dilución de la bombona de gas. Por lo tanto, el sistema respiratorio **10** puede ser un reemplazo viable y equivalente para las bombonas de gas cuando se administra la terapia de inhalación de NO.

5 Ejemplo 12: Generación continua de NO a partir del aire utilizando el sistema respiratorio **100** en corderos anestesiados

10 El sistema respiratorio **100** se probó con un cordero anestesiado como paciente **11**. Se generó una línea de base (BL) y a continuación se activó el generador de NO **102** del sistema respiratorio **100** para el encendido continuo (es decir, generar NO) después de que se administrara U46619 durante 30 minutos. Los electrodos **36** estaban fabricados en iridio-platino. Una vez activado, el controlador **33** se configuró para encender los electrodos **36** durante 4 minutos usando los siguientes ajustes: B = 35, N = 25, P = 240 μ s; y H = 100 μ s, que produjo aproximadamente 40 ppm de NO, y a continuación el controlador **33** detuvo el generador de NO **102**. La prueba se realizó cuando se suministró oxígeno al 21% en la línea inspiratoria **18**, cuando se suministró oxígeno al 50% en la línea inspiratoria **18** y cuando se suministró NO al cordero anestesiado diluido procedente de una bombona de gas comprimido.

20 La FIG. 23A muestra la presión arterial pulmonar media (PAP) del cordero anestesiado durante la duración de las pruebas, y la FIG. 23B muestra el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) del cordero anestesiado durante la duración de las pruebas. Como se muestra en las FIGS. 23A y 23B, durante la ventana **402** de 4 minutos cuando el generador de NO **102** producía continuamente NO, la PAP y el IRVP se redujeron rápidamente mientras se respiraba oxígeno al 21% y al 50%. Además, la reducción de la PAP y el IRVP para el NO producido por el generador de NO **102** fue similar a la reducción de la PAP y el IRVP para el NO suministrado por la bombona de gas. Además, el rendimiento del sistema respiratorio **100** fue similar al del sistema respiratorio **10**. Por tanto, el sistema respiratorio **100** puede proporcionar un reemplazo viable y equivalente para las bombonas de gas comprimido cuando se administra la terapia de inhalación de NO.

25 Ejemplo 13: Generación intermitente de NO a partir del aire utilizando el sistema respiratorio **100** en corderos anestesiados

30 El sistema respiratorio **100** se probó con un cordero anestesiado como paciente **11**. Se generó una línea de base (BL) y a continuación se activó el generador de NO **102** del sistema respiratorio **100** para el encendido de forma intermitente (es decir, generar NO) después de que se administrara U46619 durante 30 minutos. Los electrodos **36** estaban fabricados en iridio-platino. El controlador **33** se configuró para encender los electrodos **36** solo durante los primeros 0,8 segundos de inspiración durante 4 minutos utilizando los siguientes ajustes: B = 35, N = 25, P = 240 μ s; y H = 100 μ s y a continuación el controlador **33** detuvo el generador de NO **102**. La prueba se realizó cuando se suministró oxígeno al 21% en la línea inspiratoria **18**, cuando se suministró oxígeno al 50% en la línea inspiratoria **18** y cuando se suministró NO al cordero anestesiado procedente de una bombona de gas.

40 La FIG. 24A muestra la PAP del cordero anestesiado durante la duración de las pruebas, y la FIG. 24B muestra el IRVP del cordero anestesiado durante la duración de las pruebas. Como se muestra en las FIGS. 24A y 24B, durante la ventana **404** de 4 minutos cuando se produjo NO durante los primeros 0,8 segundos de inspiración por el generador de NO **102**, la presión arterial pulmonar media (PAP) y el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) se redujeron rápidamente respirando el 21% y el 50% de oxígeno. Además, la reducción de la PAP y el IRVP para el NO producido por el generador de NO **102** fue similar a la reducción de la PAP y el IRVP para el NO suministrado y diluido procedente de la bombona de gas comprimido. Además, el rendimiento del sistema respiratorio **100** cuando se encendían de forma intermitente los electrodos **36** era similar al del sistema respiratorio **100** y al sistema respiratorio **10** cuando se encendían continuamente los electrodos **36**. Por lo tanto, generar NO de forma intermitente con el sistema respiratorio **100** puede ser un reemplazo viable para las bombonas de gas cuando se administra la terapia de inhalación de NO.

50 Aunque la invención se ha descrito anteriormente, se extiende a cualquier combinación inventiva de características expuestas anteriormente o en la siguiente descripción. Aunque en el presente documento se describen en detalle realizaciones ilustrativas de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, debe entenderse que la invención no se limita a estas realizaciones precisas. Además, se contempla que una característica particular descrita individualmente o como parte de una realización pueda combinarse con otras características descritas individualmente, o partes de otras realizaciones, incluso si las otras características y realizaciones no mencionan la característica particular. Por tanto, la invención se extiende a dichas combinaciones específicas no ya descritas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un aparato para generar óxido nítrico para ser integrado en un sistema respiratorio que tiene un aparato respiratorio, una línea inspiratoria y un caudalímetro de vías respiratorias dispuestos en la línea inspiratoria, el aparato que comprende:
uno o más pares de electrodos;
un filtro dispuesto corriente abajo de los electrodos;
un depurador dispuesto corriente abajo de los electrodos;
10 uno o más sensores configurados para medir al menos uno de un caudal de gas, una concentración de oxígeno corriente arriba de los electrodos, una concentración de óxido nítrico corriente abajo del depurador y una concentración de dióxido de nitrógeno corriente abajo del depurador;
un controlador en comunicación con los electrodos y el uno o más sensores y configurado para suministrar una señal eléctrica a los electrodos que controla la sincronización y las características de encendido de los electrodos; y
15 en el que las características de encendido de los electrodos determinan una concentración de óxido nítrico generado por los electrodos.
2. El aparato de la reivindicación 1, en el que los electrodos comprenden al menos uno de carburo de wolframio, carbono, níquel, iridio, titanio, renio y platino.
- 20 3. El aparato de la reivindicación 1, en el que uno o más sensores incluyen un caudalímetro de vías respiratorias dispuesto corriente abajo de los electrodos, un sensor de oxígeno dispuesto corriente arriba de los electrodos, un sensor de óxido nítrico dispuesto corriente abajo del depurador y un sensor de dióxido de nitrógeno dispuesto corriente abajo del depurador.
- 25 4. El aparato de la reivindicación 1, en el que la señal eléctrica suministrada a los electrodos controla al menos uno de varios grupos de chispas de electrodos por segundo, varias chispas de electrodos individuales por grupo de chispas, un tiempo entre las chispas de electrodos individuales y una duración del pulso.
- 30 5. El aparato de la reivindicación 4, en el que el controlador además está configurado para variar al menos uno del número de grupos de chispas de electrodos por segundo, el número de chispas de electrodos individuales por grupo de chispas, el tiempo entre las chispas de electrodos individuales y la duración del pulso en respuesta a la retroalimentación de uno o más sensores.
- 35 6. El aparato de la reivindicación 1, en el que el controlador además está configurado para suministrar la señal eléctrica a los electrodos en respuesta a la detección de la inspiración.
7. El aparato de la reivindicación 1, en el que el filtro está configurado para filtrar partículas que fluyen corriente abajo de los electrodos con un diámetro superior a aproximadamente 0,22 micrómetros.
- 40 8. El aparato de la reivindicación 1, en el que los electrodos están dispuestos entre una entrada y una salida, la salida acoplada a la línea inspiratoria.
9. El aparato de la reivindicación 1, en el que los electrodos están integrados al menos parcialmente en la línea inspiratoria.
- 45 10. El aparato de la reivindicación 1, en el que el filtro está dispuesto sobre la línea inspiratoria.
11. El aparato de la reivindicación 1, en el que el depurador está dispuesto sobre la línea inspiratoria.
- 50 12. El aparato de la reivindicación 1 que comprende además:
una cámara que incluye una entrada de la cámara, el uno o más pares de electrodos dispuestos dentro de la cámara; y
una cámara principal configurada para proporcionar una trayectoria de fluido a una vía aérea de un paciente;
en el que la cámara está en comunicación con la cámara principal y el gas de la cámara no se induce
55 mecánicamente en la cámara principal.
13. El aparato de la reivindicación 12, en el que la cámara principal incluye un venturi.
- 60 14. El aparato de la reivindicación 12, que comprende además un pre-depurador dispuesto corriente arriba de la entrada de la cámara y un pre-filtro dispuesto corriente arriba de la entrada de la cámara.
15. El aparato de la reivindicación 12, en el que la cámara principal y la cámara definen una trayectoria paralela.

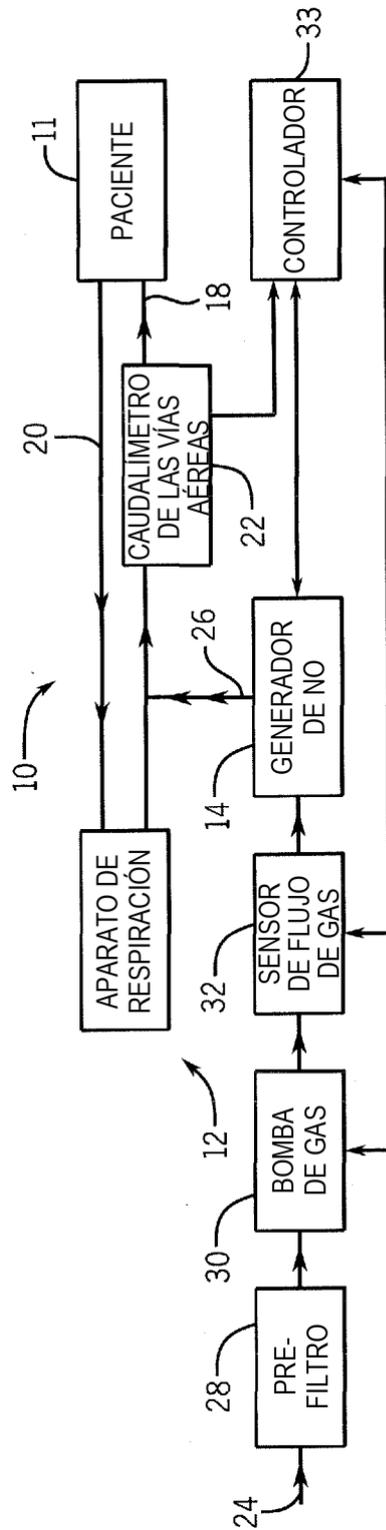


FIG. 1

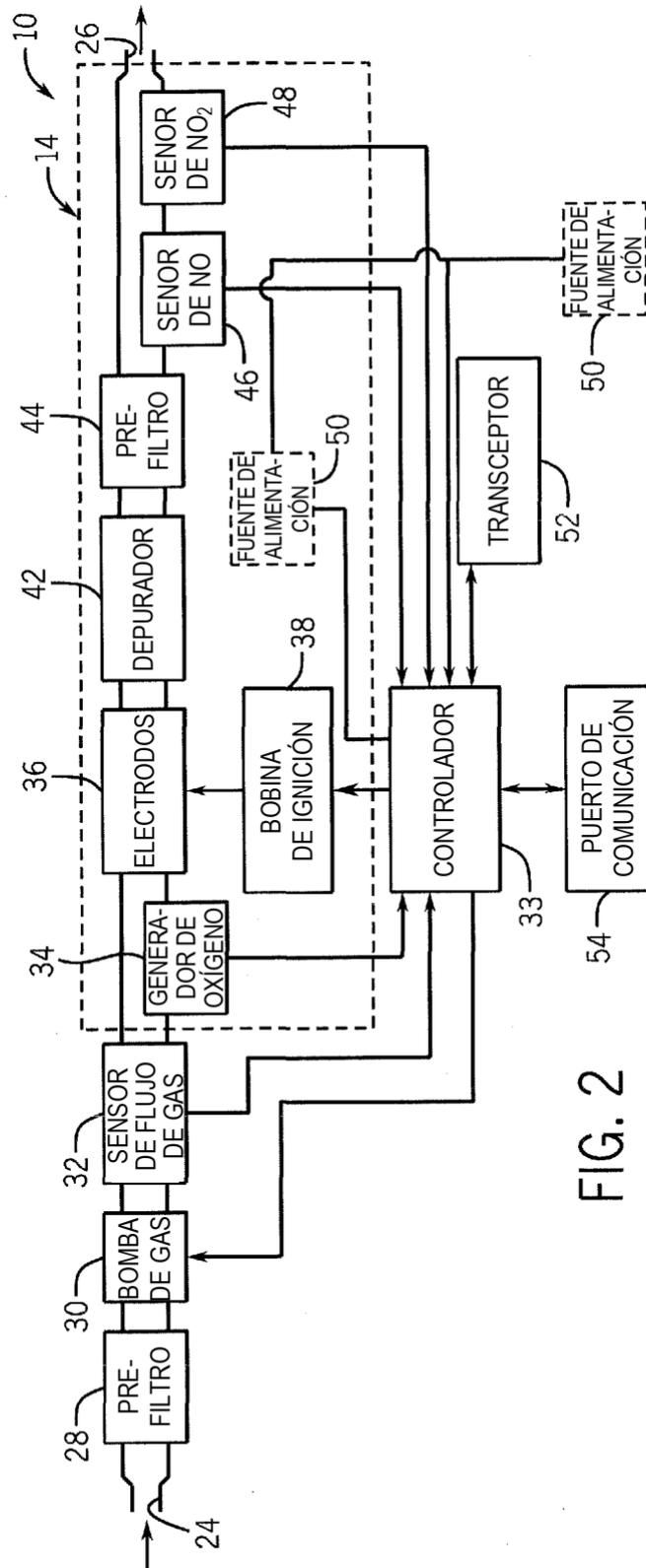


FIG. 2

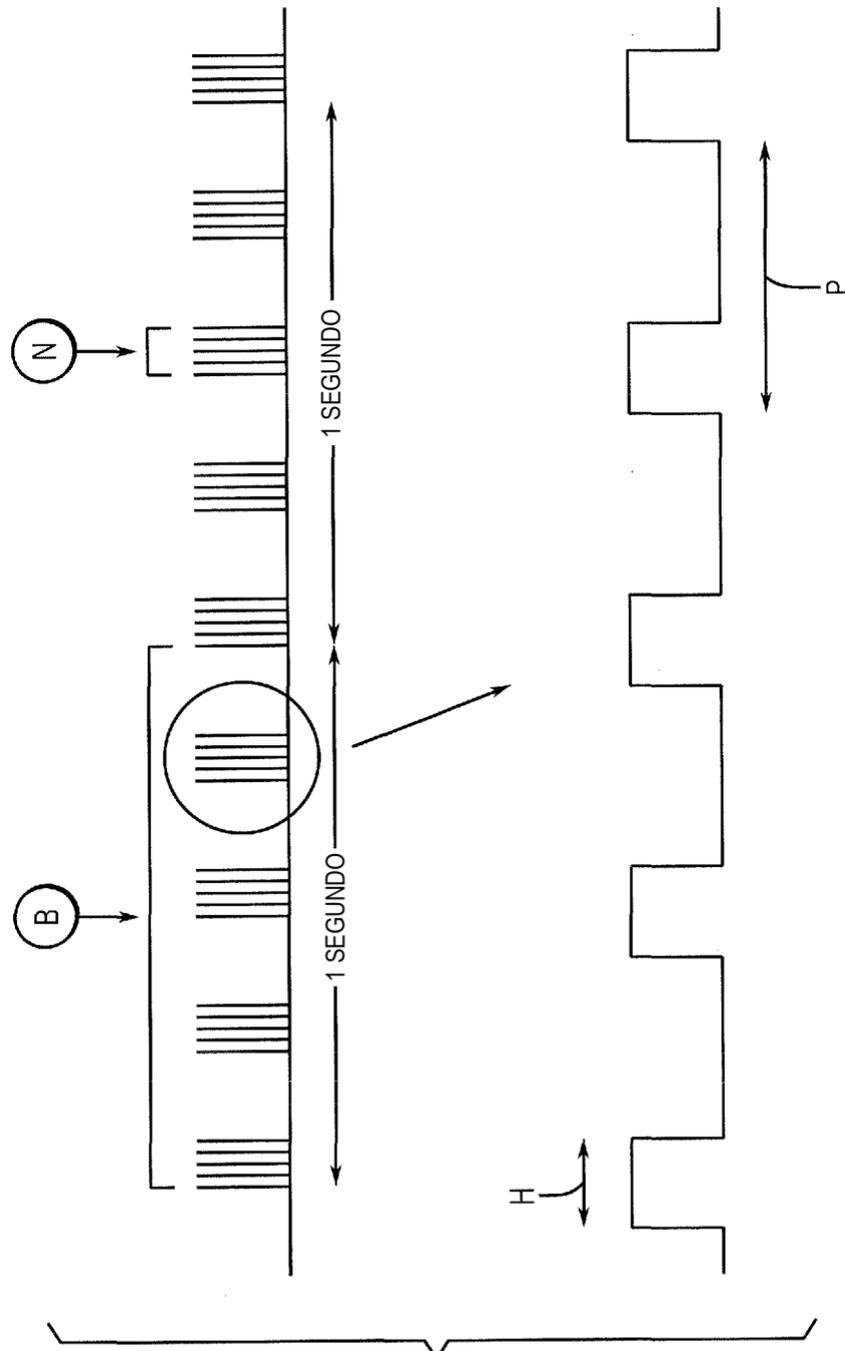


FIG. 3

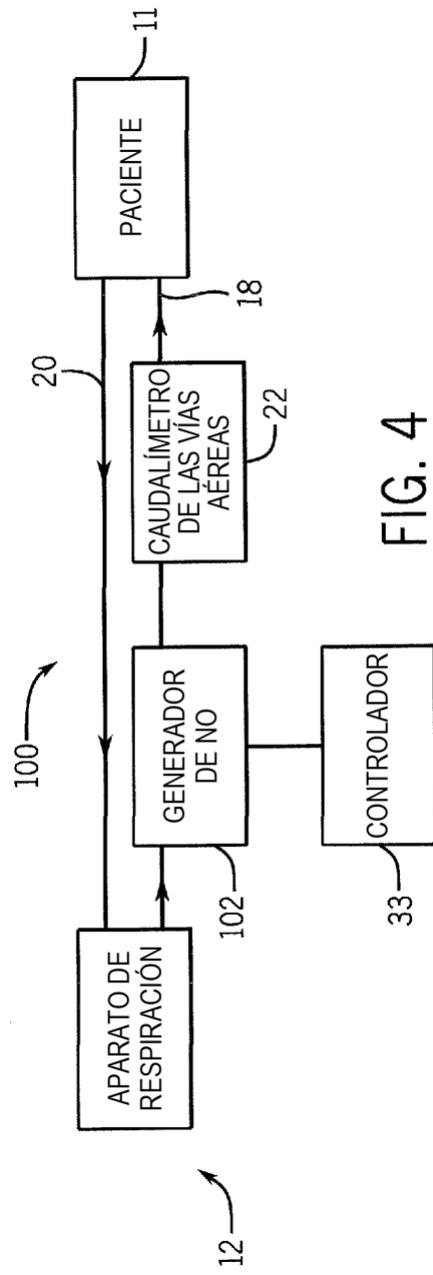


FIG. 4

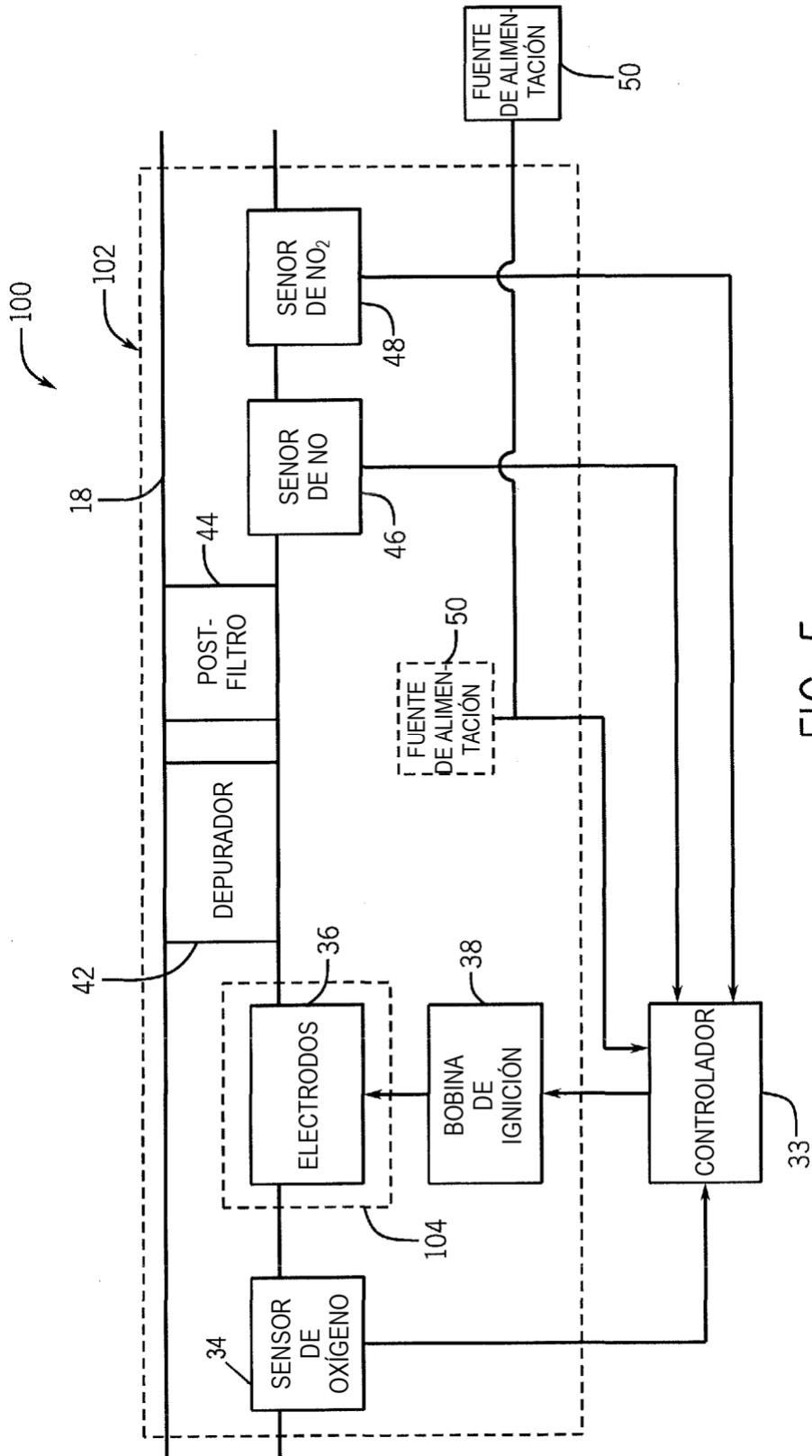


FIG. 5

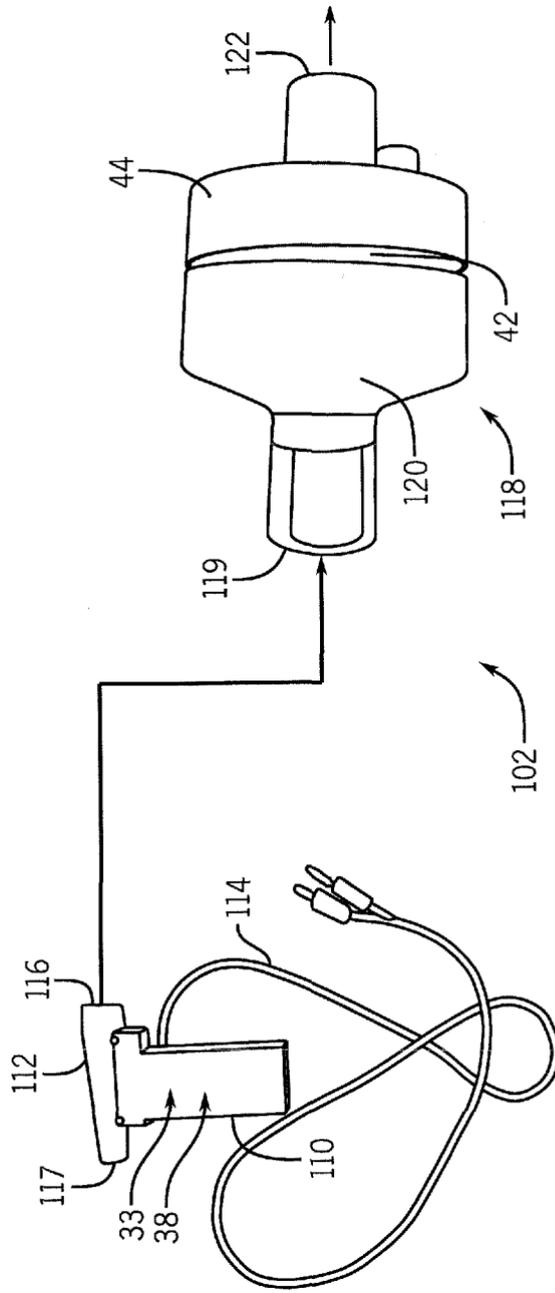


FIG. 6

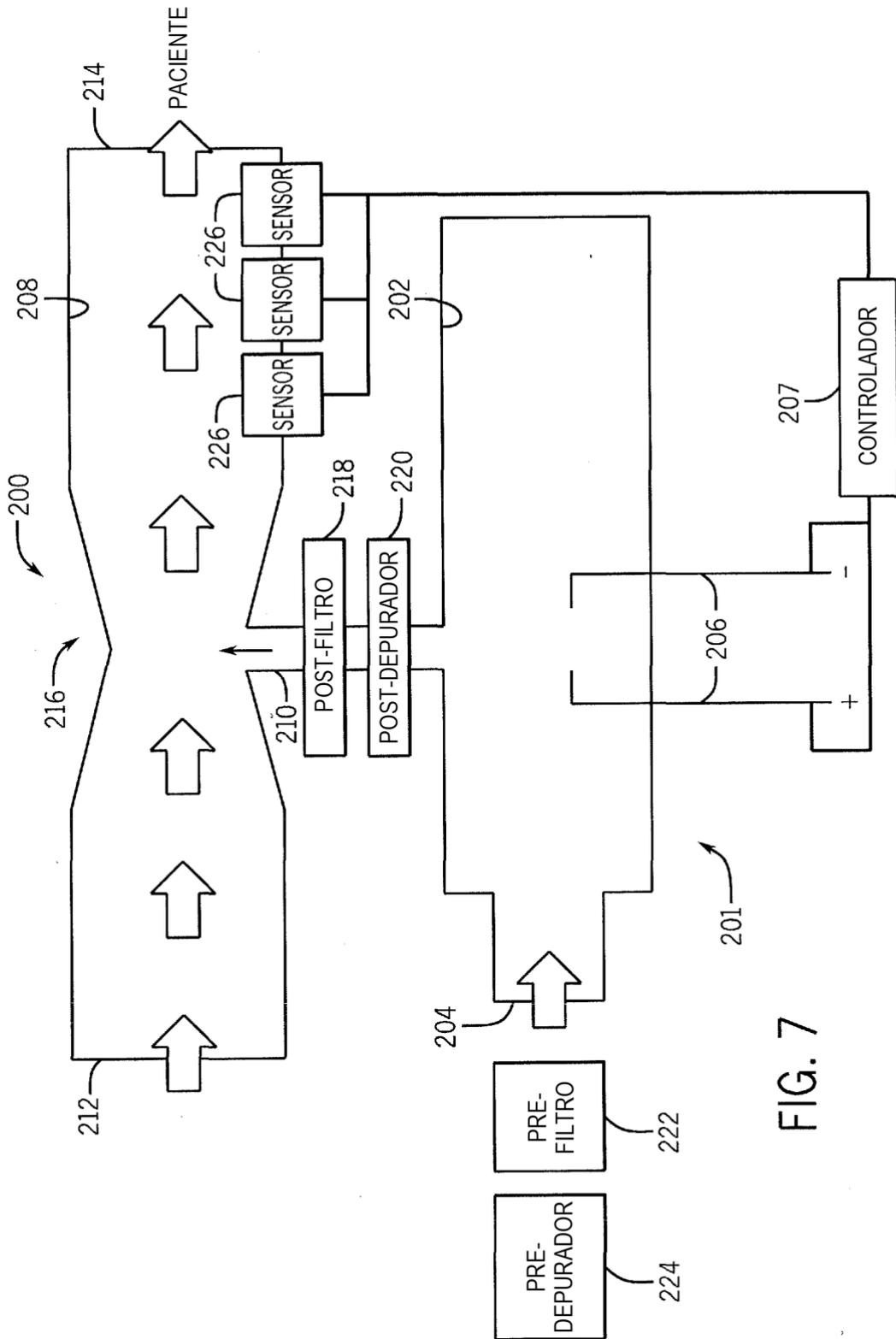


FIG. 7

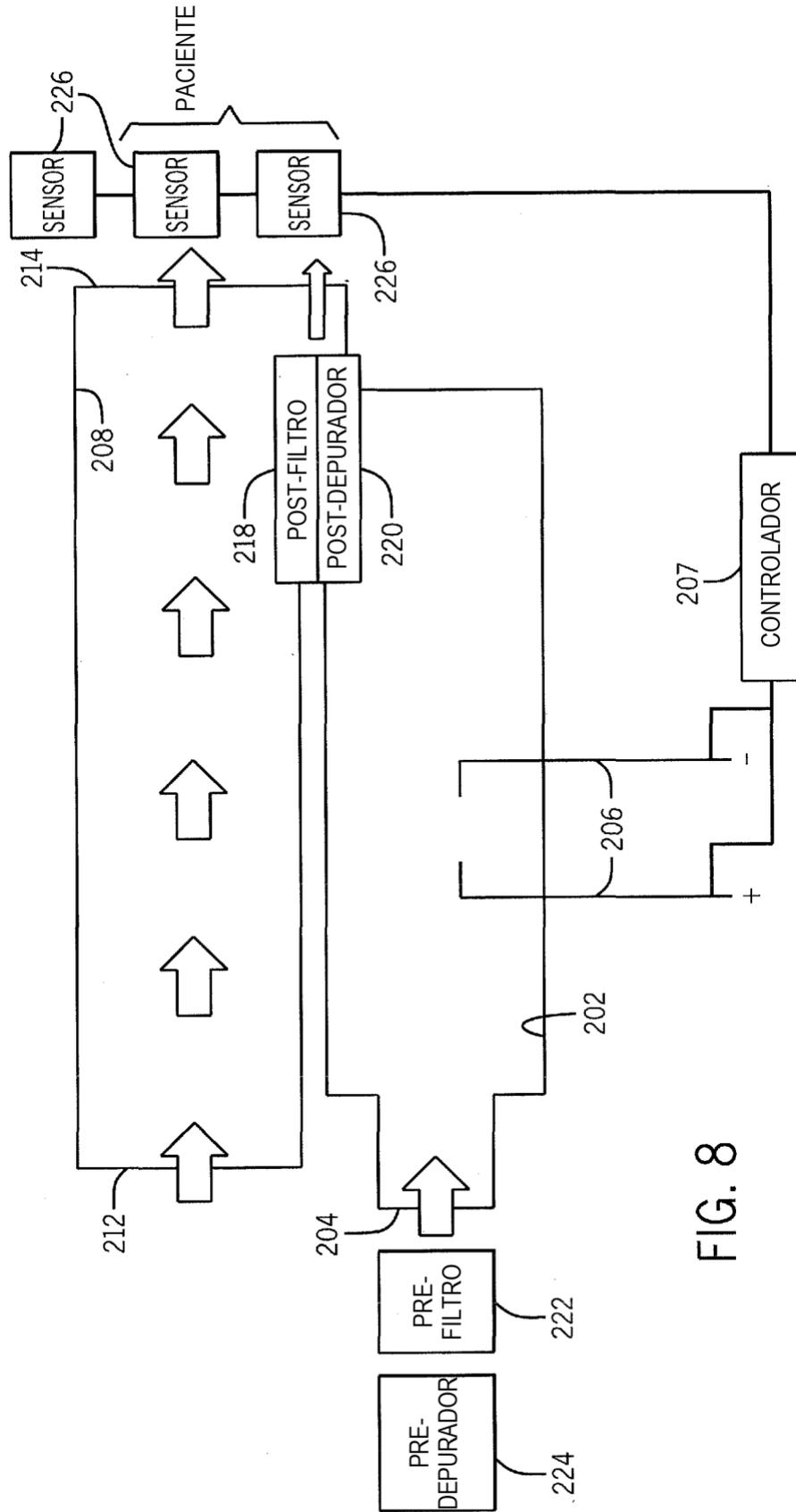


FIG. 8

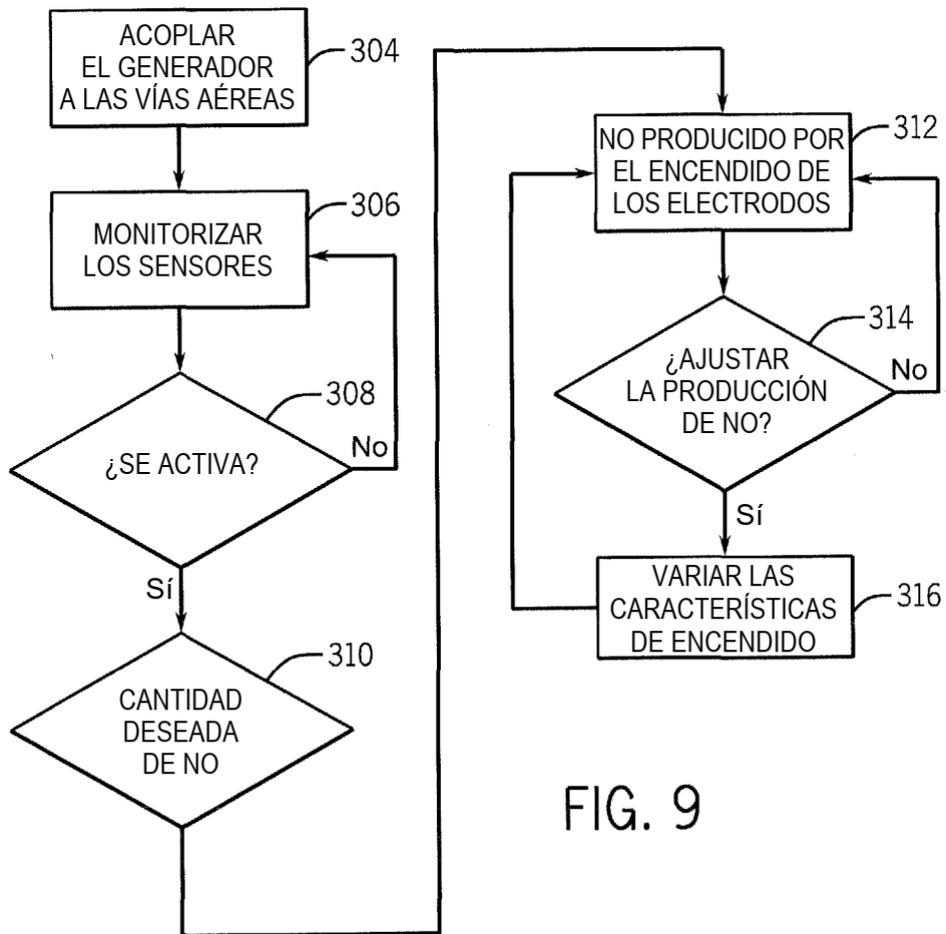


FIG. 9

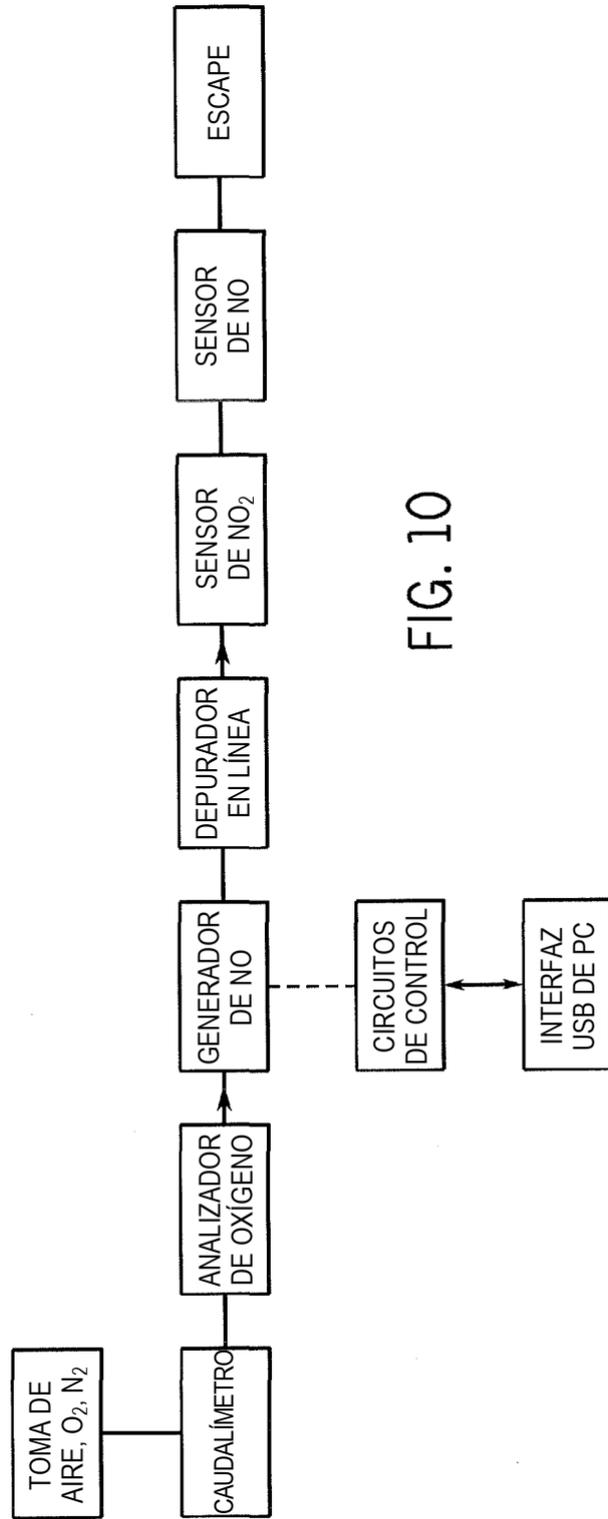


FIG. 10

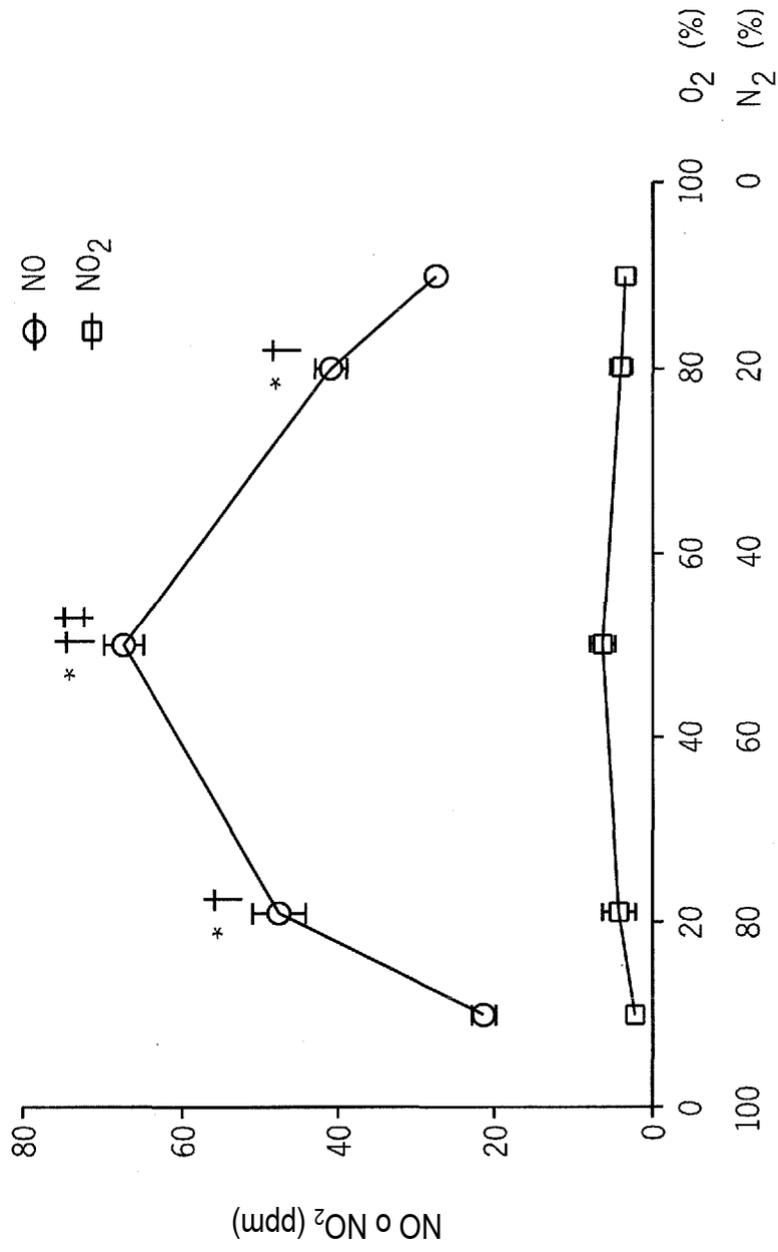


FIG. 11

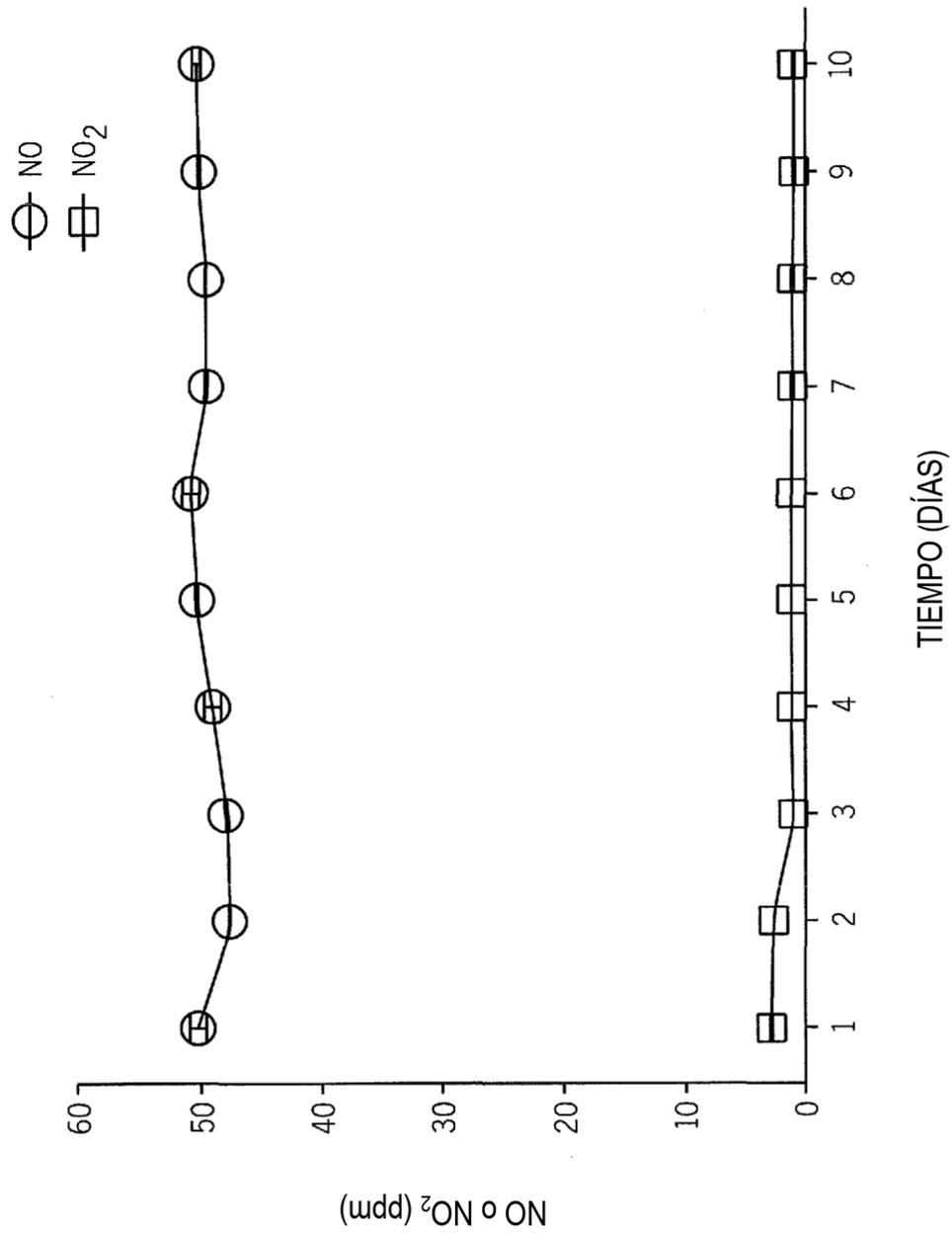


FIG. 12

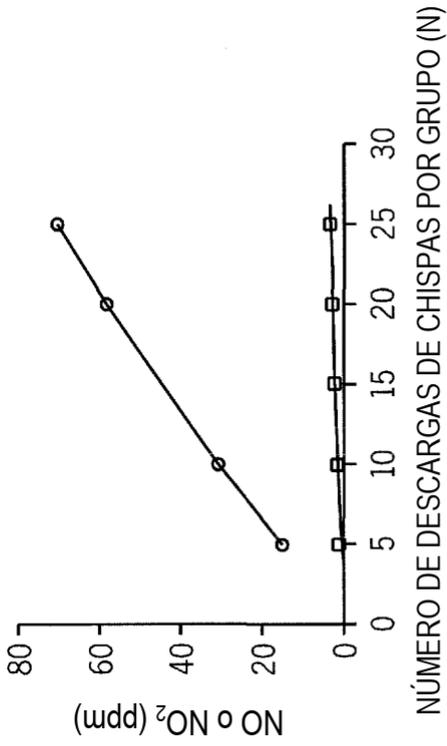


FIG. 13B

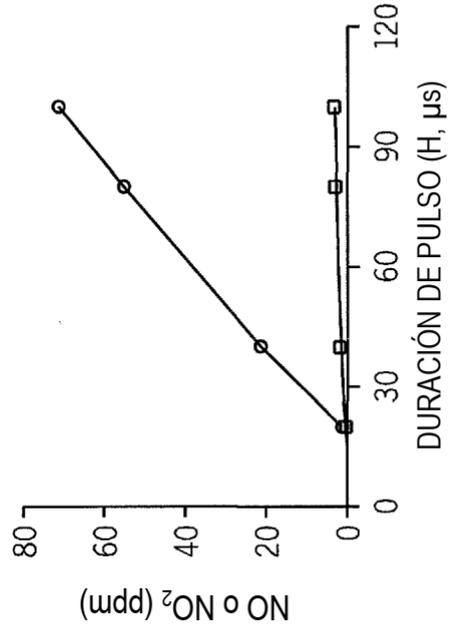


FIG. 13D

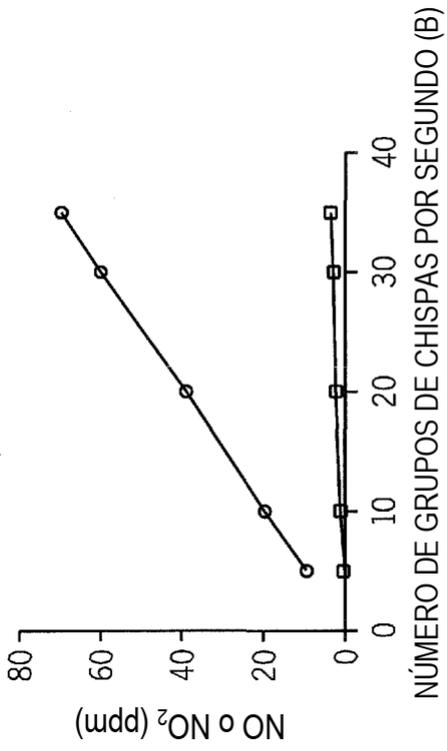


FIG. 13A

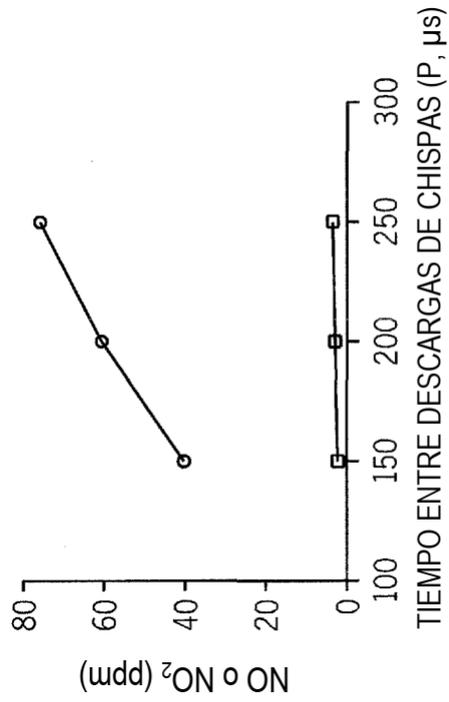


FIG. 13C

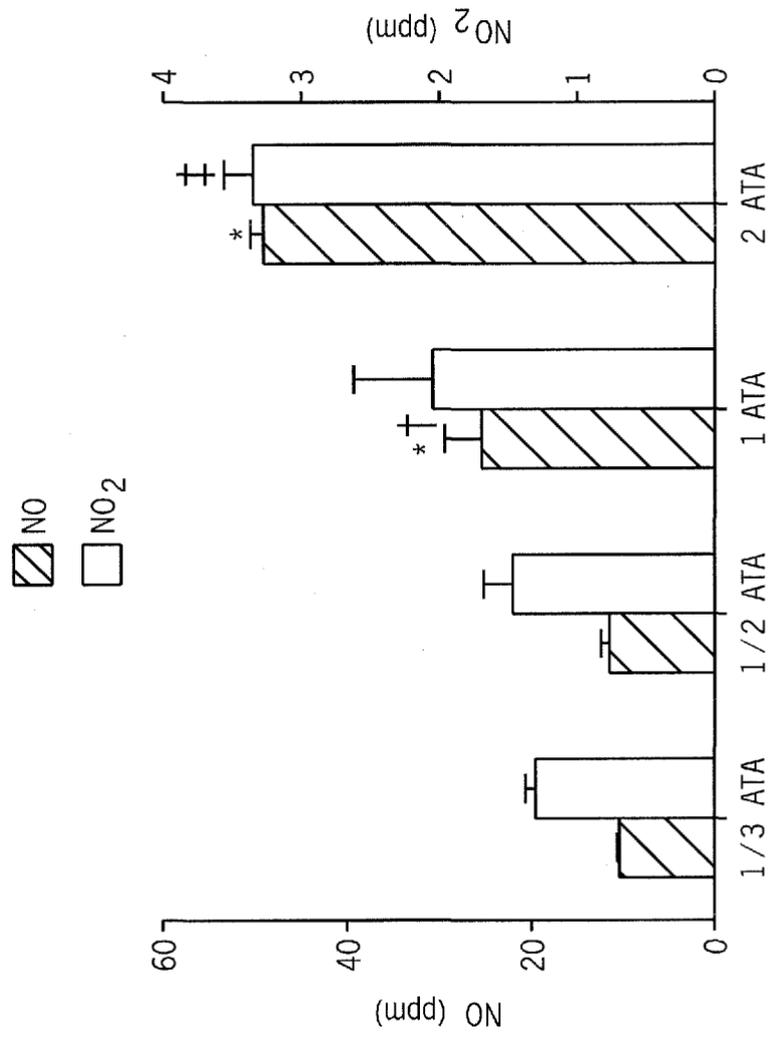


FIG. 14

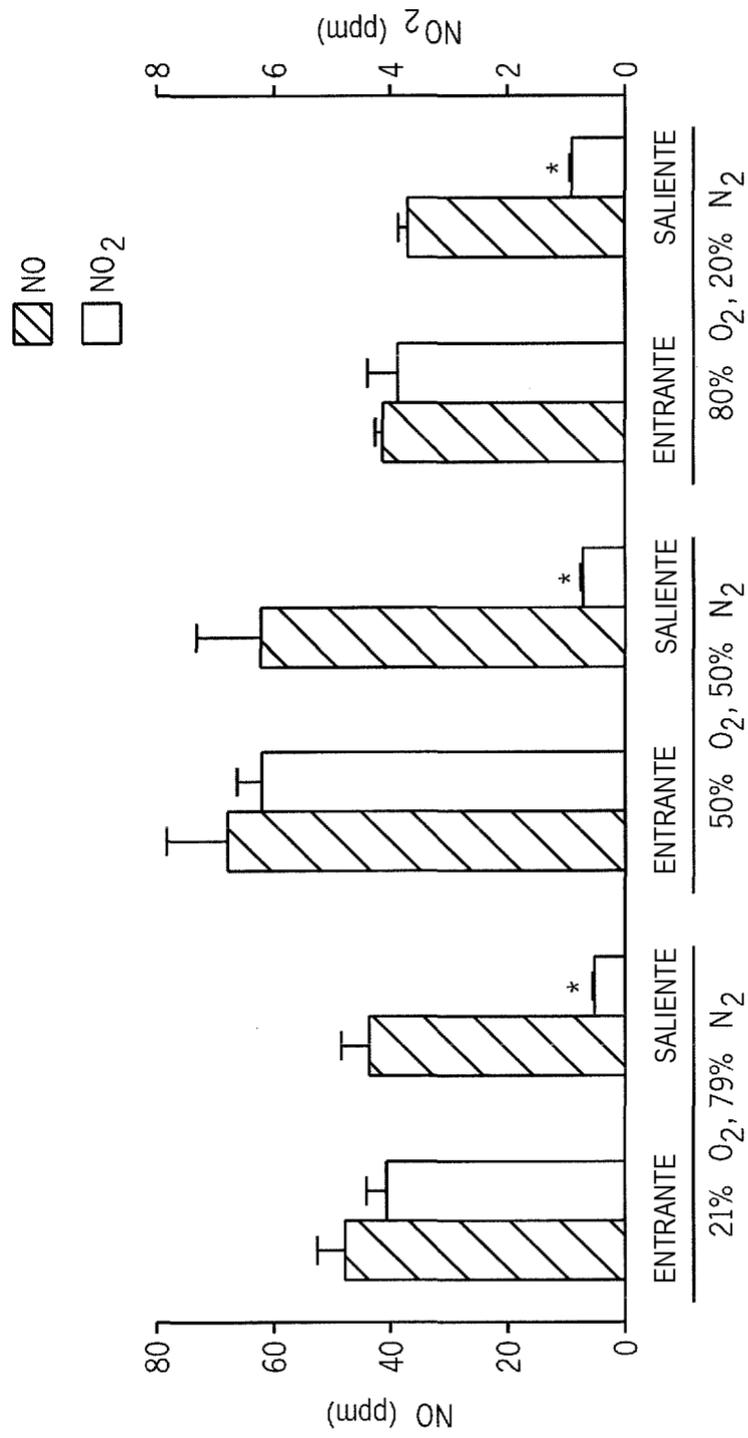


FIG. 15

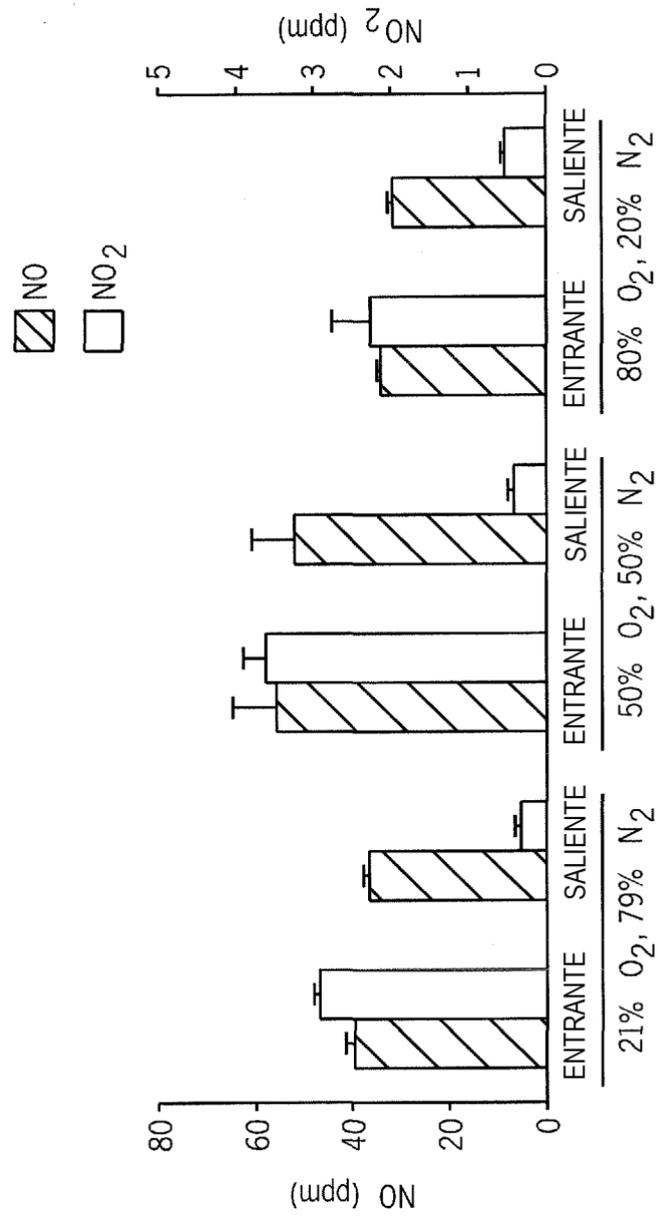


FIG. 16

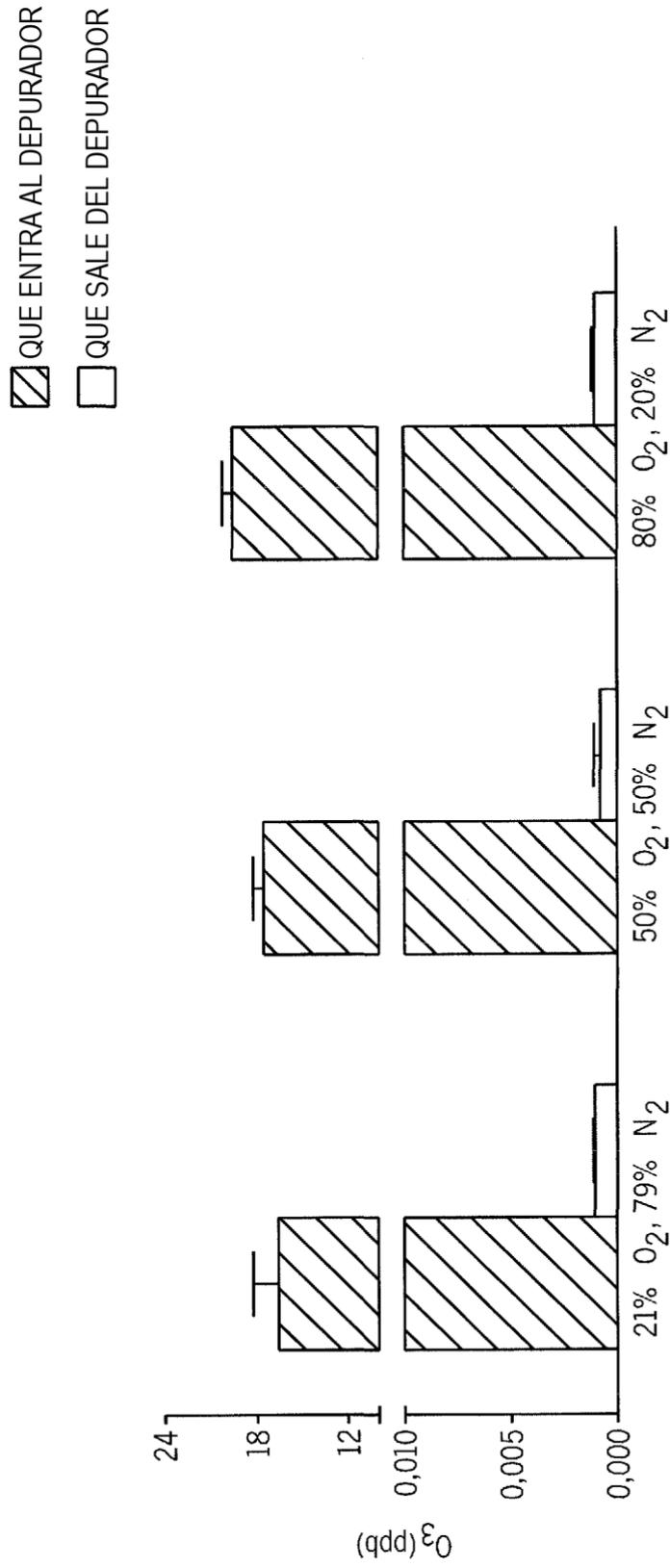


FIG. 17

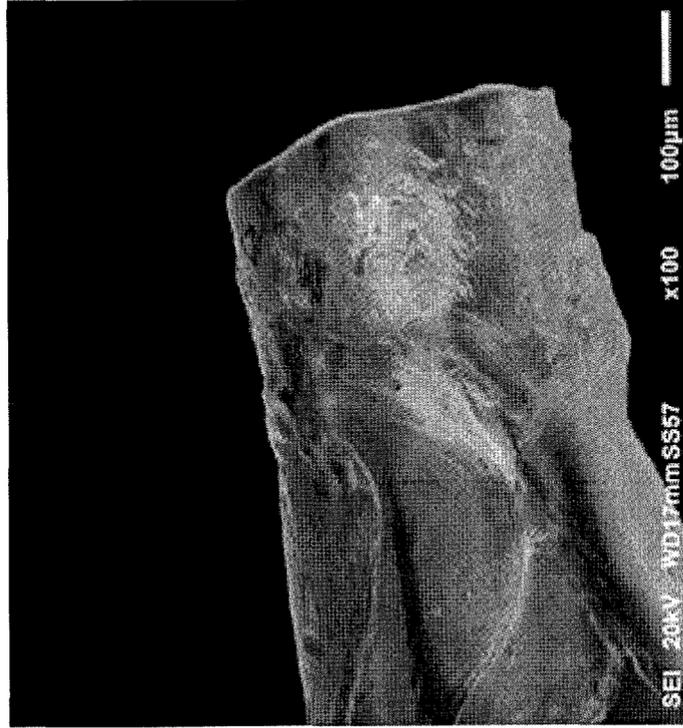


FIG. 18B

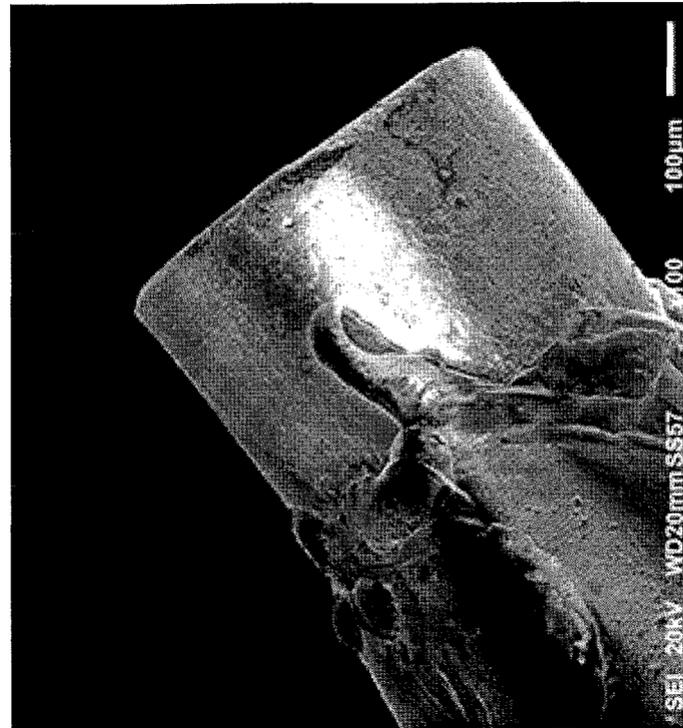


FIG. 18A

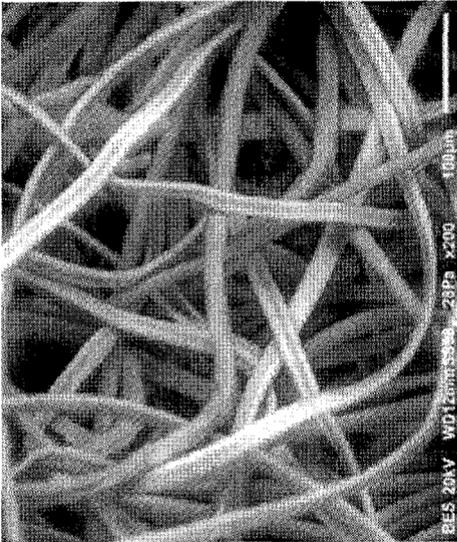


FIG. 19A

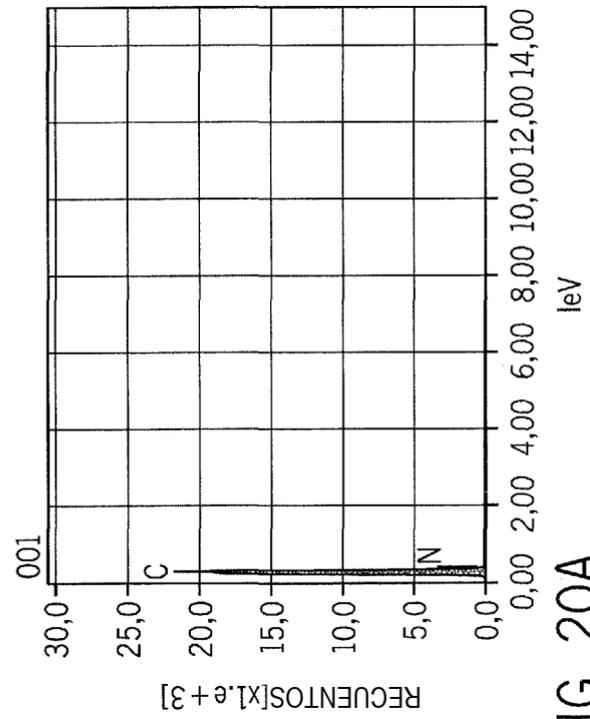


FIG. 20A

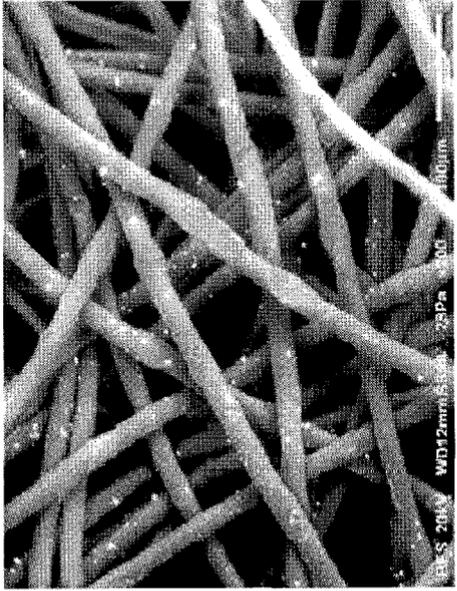


FIG. 19B

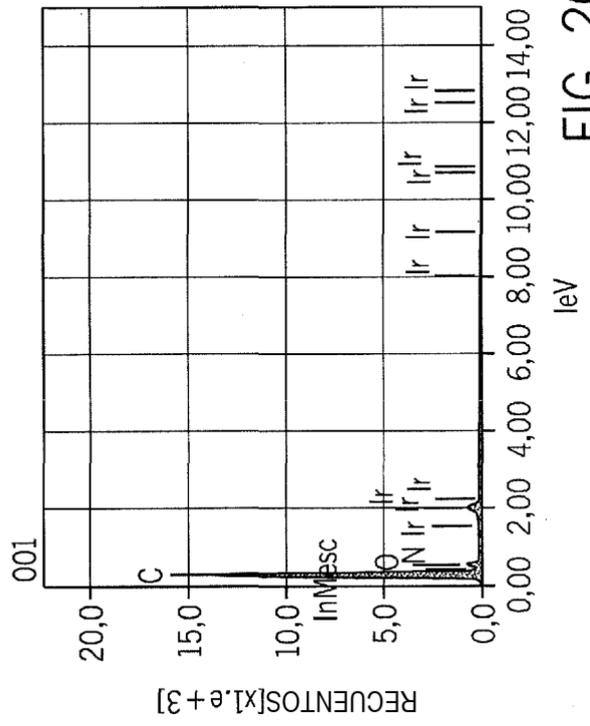


FIG. 20B

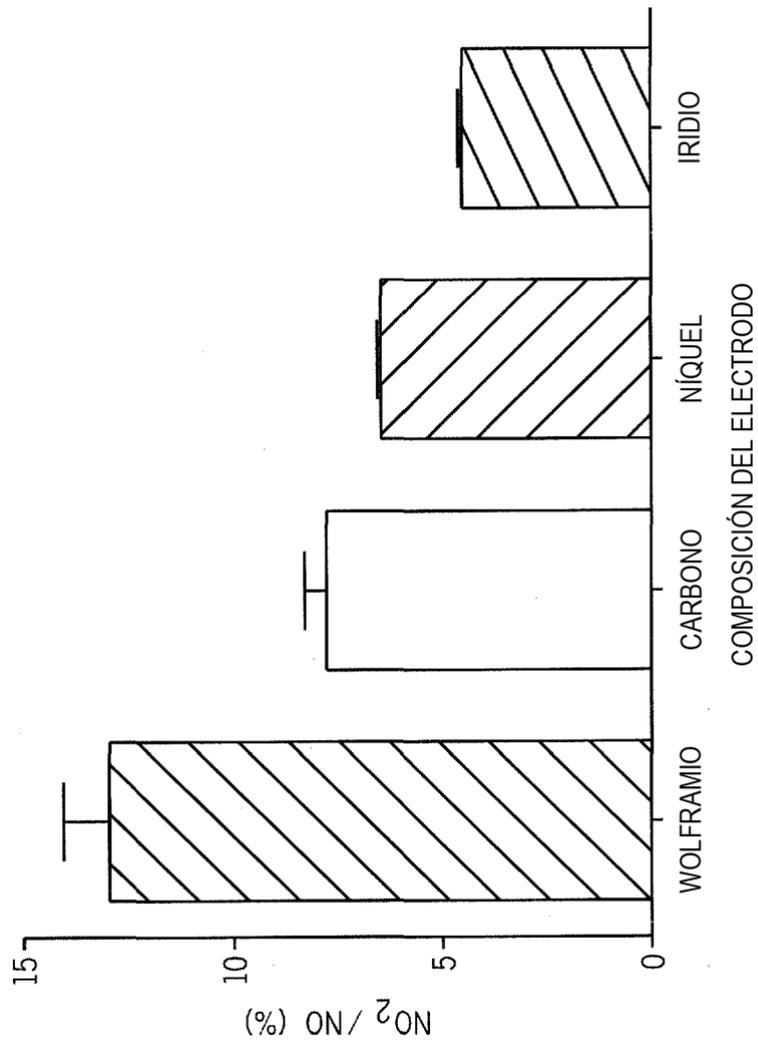


FIG. 21

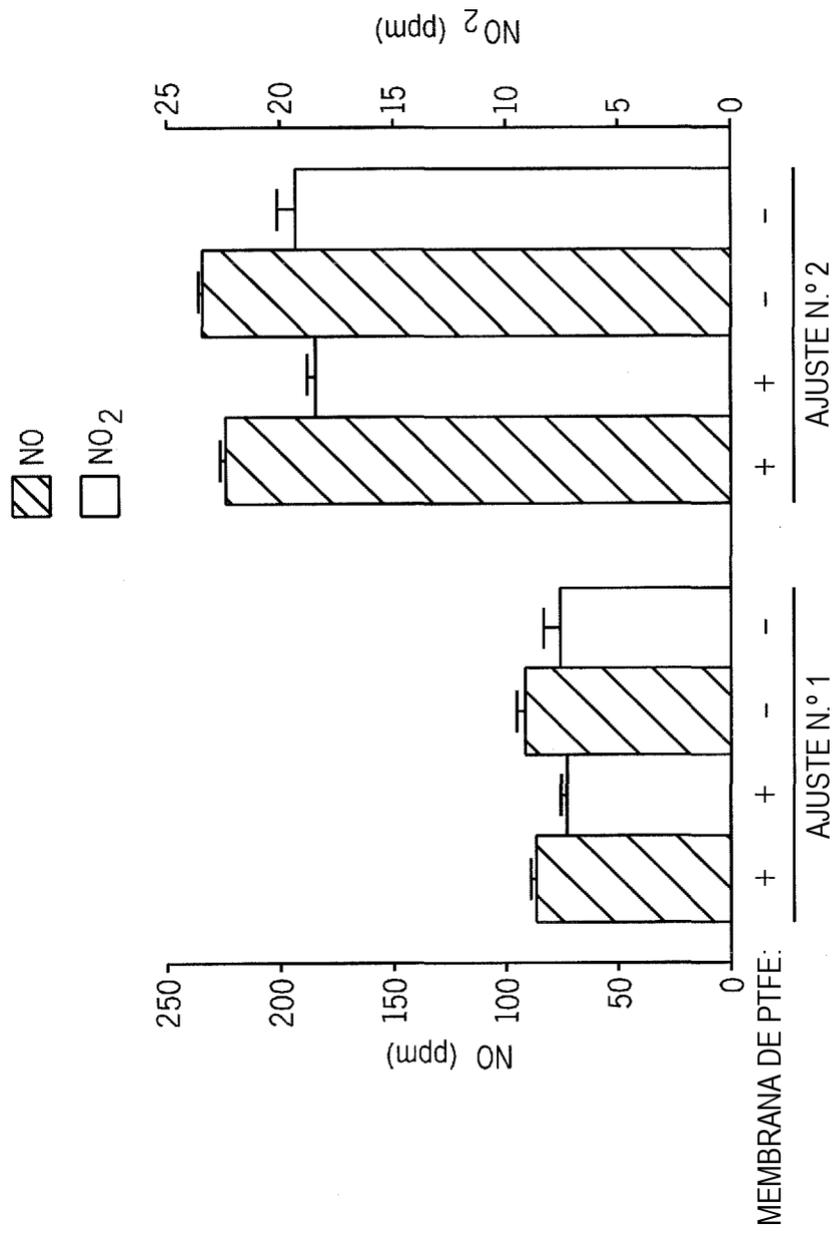


FIG. 22

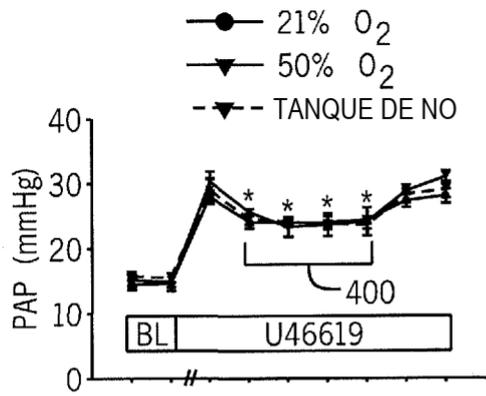


FIG. 23A

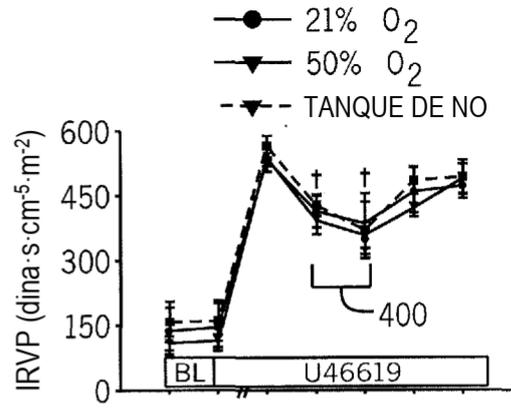


FIG. 23B

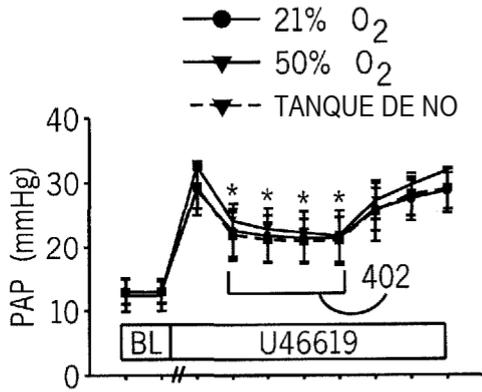


FIG. 24A

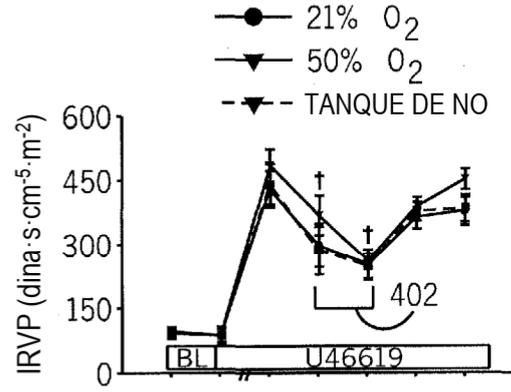


FIG. 24B

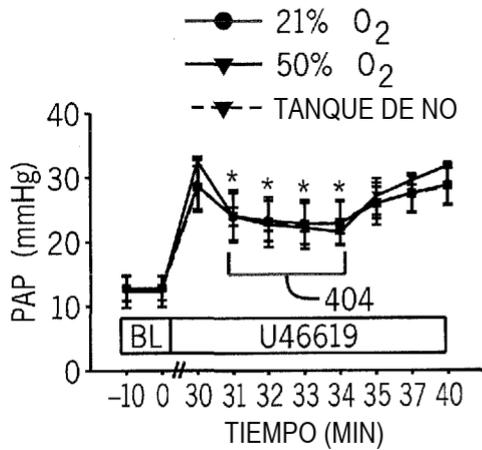


FIG. 25A

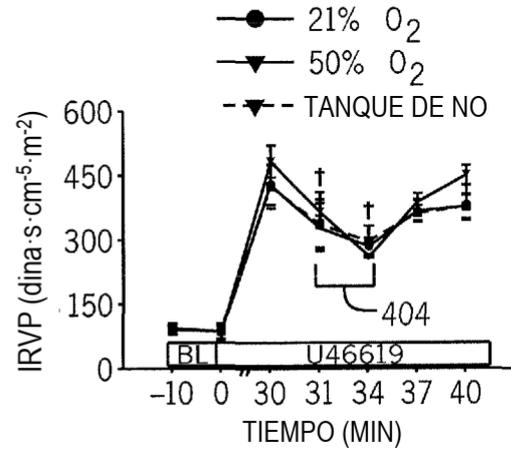


FIG. 25B