



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월05일
(11) 등록번호 10-2774314
(24) 등록일자 2025년02월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 16/00 (2025.01) A61M 16/10 (2006.01)
A61M 16/20 (2006.01) A61M 19/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61M 16/0054 (2013.01)
A61F 7/0085 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7032986
- (22) 출원일자(국제) 2019년04월12일
심사청구일자 2022년04월12일
- (85) 번역문제출일자 2020년11월16일
- (65) 공개번호 10-2021-0095997
- (43) 공개일자 2021년08월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2019/050450
- (87) 국제공개번호 WO 2019/200459
국제공개일자 2019년10월24일
- (30) 우선권주장
18020155.0 2018년04월17일
유럽특허청(EPO)(EP)
18020156.8 2018년04월17일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
Raymond Robert et.al., A supervisor for volume-controlled tidal liquid~, Biomedical Signal Processing and Control, pp.267-274(2007.)
Raymond Robert et.al., A Regulator for Pressure-Controlled~, TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, Vol.57, NO.9, pp.2267-2276(2010.)
Philippe Micheau et.al., A Liquid Ventilator Prototype for Total Liquid Ventilation Preclinical Studies, Progress in Molecular and Environmental Bioengineering, pp.323-342(2011.08.)

- (73) 특허권자
소크프라 시앙스 에 제니 에스.에.쎄.
캐나다 제이1엘 1이2 퀘벡 세르브루크 뒤 라디송 35 뷔로 200
에플 나시오날르 베데리베르 드 메종 알포르
프랑스 에프-94700 메종 알포르 아브뉴 뒤 제네랄 드 골 7
(뒷면에 계속)
- (72) 발명자
미쇼 필립
캐나다, 퀘벡 제이1엔 2더블유5, 셔브룩, 3648 뒤 앙리-몽고
티시에 레나우드
프랑스, 75013 파리, 16 뒤 데 프레레 다스티에 드 라 비제리
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 13 항

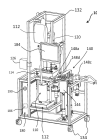
심사관 : 조상진

(54) 발명의 명칭 일회 액체 환기 및/또는 저체온을 유발하는 액체 환기장치 및 방법

(57) 요약

액체 환기장치 및 포유동물 폐의 기능성 잔기 용량(FRC) 미만의 액체 용량을 사용하여 전체 액체 환기(TLV) 개념을 통합하는 방법이 개시된다. 전체 공정의 자동화를 넘어서, FRC 미만의 잔기 용량에서 TLV가 인간 또는 다자란 크기의 동물과 같은 포유동물에서 TLV의 완전한 잠재력을 가능하게 하는 동시에 안전한 절차를 제공할 수 있다 (뒷면에 계속)

대표도



음을 확인하는 데까지 기술이 확장되었다. 이러한 일회 액체 환기는 이전에 알려진 TLV 접근 방식과 크게 다르므로 보다 안전한 임상적 변환을 위한 유망한 관점이 열린다. 또한, 포유동물의 액체 환기 동안 저체온을 안전하고 신속하게 유도하기 위한 장치 및 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

- A61F 7/12 (2013.01)
- A61M 16/0003 (2015.01)
- A61M 16/0051 (2013.01)
- A61M 16/024 (2017.08)
- A61M 16/1005 (2015.01)
- A61M 16/1075 (2013.01)
- A61M 16/201 (2015.01)
- A61M 19/00 (2013.01)
- A61M 2016/0027 (2013.01)

(73) 특허권자

**인제름 (앵스띠뛰 나씨오날 드 라 쌍떼 에 드 라
호쉴르슈 메디칼)**
프랑스, 75013 파리, 튀 드 톨비악 101
**위니베르씨떼 빠리-에스뜨 II레떼이오 발 드 마르
느**
프랑스, 94000 II레떼이오, 아브뉴 뒤 제네랄 드
골, 61

(72) 발명자

콜하우어 마티아스

프랑스, 94410 생-모리스, 133 튀 뒤 마레살 르클
레르

무소우 줄리앙

캐나다, 퀘벡 제이5알 4더블유2, 캔디악, 아파트먼
트 303, 18 플레이스 메르시에

나도우 마티유

캐나다, 퀘벡 제이0비 1엘0, 콧튼, 297 튀 아담

반담 조나단

캐나다, 퀘벡 제이0비 2에이0, 마틴빌, 269 튀 프
린시팔 이에스티

명세서

청구범위

청구항 1

- 흡기 회로와 호기 회로를 규정하는 호흡 회로로서,

o 호흡성 액체를 산소화하기 위한 산소공급기; 및

o 호흡 회로를 통해 포유동물의 폐 안팎으로 호흡성 액체를 펌핑하기 위해 산소공급기에 작동 가능하게 연결된 펌핑 어셈블리

를 포함하는, 호흡 회로;

- 호흡 회로에 작동 가능하게 연결되고 호흡성 액체의 호흡 유량의 압력을 측정하도록 구성된 압력 센서; 및

- 폐로부터 펌핑되는 호흡성 액체의 호기 유량을 제어하면서 산소공급기와 포유동물의 폐 사이에서 호흡성 액체를 제어 가능하게 교환하기 위한, 압력 센서 및 펌핑 어셈블리에 작동 가능하게 연결된 제어 유닛;

을 포함하는 포유동물의 액체 환기를 위한 환기장치로서,

제어 유닛은, 측정된 압력으로부터 계산된 압력 P를 실시간으로 발생시키기 위한, 그리고 압력 P가 포유동물의 기관(mammal's trachea)의 허탈(collapse)을 나타내는 음의 임계값에 도달하는 경우 포유동물의 폐에서 목표로 하는 호기말 호흡성 액체 용량 또는 EEBLV를 유지하기 위해 연장된 시간 동안 호흡성 액체를 폐로부터 펌핑하면서 50%까지 호흡성 액체의 호기 유량을 실시간으로 감소시키기 위한 프로세서를 포함하는,

환기장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 목표로 하는 EEBLV가 2 내지 8 rpm의 호흡 빈도 및 4 내지 10 mL/Kg의 호흡성 액체의 일회 호흡량에 대해 10 내지 20 ml/Kg인, 환기장치.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 압력 P의 음의 임계값이 $-50 \text{ cmH}_2\text{O}$ 이하이고, 펌핑 어셈블리가 호흡성 액체를 폐로부터 펌핑하는 연장된 시간은 호흡성 액체의 목표 일회 호기량의 적어도 80%를 제거할 수 있게 하는, 환기장치.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 포유동물보다 낮은 높이에 위치하고 펌핑 어셈블리에 유체적으로 연결된 저장소를 추가로 포함하며, 여기서 제어 유닛은 중력에 의해 폐로부터 저장소 쪽으로 호흡성 액체를 배출하도록 낮은 음압 P를 생성하기 위해 압력 P가 $-130 \text{ cmH}_2\text{O}$ 미만이거나 $+130 \text{ cmH}_2\text{O}$ 초과인 임계 압력에 도달할 때 실시간으로 호흡 회로를 열도록 추가로 구성되는, 환기장치.

청구항 5

제4항에 있어서, 임계 압력에 도달했을 때 경보를 작동시키기 위해 제어 유닛에 작동 가능하게 연결된 경보 유닛을 추가로 포함하는, 환기장치.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 호흡 유량의 압력이 포유동물의 입에서 측정되는, 환기장치.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 펌핑 어셈블리가

포유동물의 기관에 삽입할 수 있는 원위 말단이 있는 기관내 튜브의 근위 말단에 펌핑 어셈블리를 연결하기 위

한 접합부를 포함하는 Y 커넥터;

Y 커넥터의 접합부에 유체적으로 연결되고 산소공급기의 업스트림에 위치하는 호기 펌프;

Y 커넥터의 접합부에 유체적으로 연결되고 산소공급기의 다운스트림에 위치하는 흡기 펌프; 및

각각의 밸브가 호기 및 흡기 펌프를 통과하는 호흡성 액체를 구동시키고 호흡성 액체를 폐로 안내하기 위한 제어 유닛에 의해 독립적으로 제어되는, 복수의 밸브;

를 포함하는, 환기장치.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 산소공급기에 유체적으로 연결된 냉각 유닛을 추가로 포함하고, 냉각 유닛은 포유동물의 폐로 구동되기 전에 산소공급기를 통과하는 호흡성 액체의 흡기 온도를 냉각 및/또는 유지하기 위한 냉각 온도에서 냉각 유체를 생성하는, 환기장치.

청구항 9

제8항에 있어서, 냉각 유닛이 산소공급기와 유체 소통하여 이로부터 냉각 유체를 수용하고, 이후 냉각 유체는 냉각 유닛을 통과하는 동안 냉각되고; 환기장치는 냉각 유닛 및 산소공급기와 유체 소통하여 냉각 유닛으로부터 산소공급기로 냉각 유체를 도로 펌핑하기 위한 펌프를 추가로 포함하며, 여기서 포유동물의 폐 내로의 호흡성 액체의 재주입 전에 호흡성 액체를 냉각시키기 위해 냉각 유체를 산소공급기 내에서 순환하는 환기장치의 호흡성 액체와 열교환하는, 환기장치.

청구항 10

제9항에 있어서, 포유동물의 폐로부터 펌핑된 호흡성 액체의 호기 온도를 측정하기 위한 온도 센서를 추가로 포함하고, 온도 센서는 제어 유닛에 작동 가능하게 연결되고, 제어 유닛은 상기 측정된 호기 온도의 함수로서 흡기 호흡성 액체의 온도를 조정하기 위해 펌프를 제어하고 이에 따라 냉각 유닛과 산소공급기를 통과하는 냉각 유체의 유량을 제어하도록 추가로 구성되는, 환기장치.

청구항 11

제10항에 있어서, 펌프를 제어하는 것은 냉각 액체의 유량을 제어하기 위해 제1의 미리 설정된 시간 동안 펌프를 작동시키고 제2의 미리 설정된 시간 동안 펌프를 중지시키는 것으로 구성되는, 환기장치.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 호흡성 액체가 과불화탄소 또는 PFC를 포함하는, 환기장치.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 포유동물이 인간인, 환기장치.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

- 삭제
- 청구항 35
- 삭제
- 청구항 36
- 삭제
- 청구항 37
- 삭제
- 청구항 38
- 삭제
- 청구항 39
- 삭제
- 청구항 40
- 삭제
- 청구항 41
- 삭제
- 청구항 42
- 삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 35 U.S.C S.119(e) & 37 C.F.R. S.1.78하의 우선권 선언문

[0002] 본 특허허원은 2018년 4월 17일자로 유럽 특허청에 출원되었으며 그 내용 전체가 본원에 참조로 포함되는 2개의 선행 특허 출원, 즉 영문 발명의 명칭이 “Method and device for determining and preventing an expiratory collapse(호기 허탈을 결정하고 예방하는 방법 및 장치)” 인 EP18020155.0 및 영문 발명의 명칭이 “Method and device for determining and preventing a low temperature(저온을 결정하고 예방하는 방법 및 장치)” 인 EP18020156.8에 기초하여 우선권을 주장한다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 발명은 인공 환기장치 분야에 관한 것이며, 보다 특히 기도 압력 및 폐 온도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 인공 기계 환기 개념에는 기계식 환기장치, 고주파 환기장치가 포함되며, 체외막 산소공급(extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) 장치와 같은 다른 장치로 확장될 수 있다. 전체 액체 환기(TLV)는 근본적으로 이러한 개념으로부터 출발한다. 폐의 전체 액체 환기(TLV)는 폐 세척이나 심장마비 후 초고속 냉각이 필요한 중환자에게 근본적으로 새로운 이점을 제공할 수 있다. 이는 액체, 예를 들어, 과불화탄소(PFC)로 폐의 초기 충전 및 전용 액체 환기장치를 사용한 후속적인 일회 환기로 구성되어 주기적인 호흡량 재생을 제공한다.

[0006] 안타깝게도, 임상 환경에서 TLV 기술의 배치 및 사용은 제한적이다. 본 발명은 이러한 배치 및 사용을 제한하는 것으로 보이는 문제에 대한 적어도 부분적인 해결책을 제공하는 것을 목표로 한다. 본 발명의 배경이 되는 기술은 미국 특허출원공개공보 US 2012/0226337호(2012.09.06)에 개시되어 있다.

발명의 내용

- [0007] 발명의 내용은 단순화된 형태로 개념 선택을 소개하기 위해 제공되며, 이는 이하 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에서 추가로 기술된다. 발명의 내용은 청구된 주제의 주요 특징이나 필수 특징을 식별하기 위한 것이 아니며 청구된 주제의 범위를 결정하는 데 도움이 되는 용도로도 사용되지 않는다.
- [0008] 본 발명의 제1 양태는,
- [0009] - 흡기 회로와 호기 회로를 규정하는 호흡 회로로서,
- [0010] o 호흡성 액체를 산소화하기 위한 산소공급기; 및
- [0011] o 호흡 회로를 통해 포유동물의 폐 안팎으로 호흡성 액체를 펌핑하기 위해 산소공급기에 작동 가능하게 연결된 펌핑 어셈블리
- [0012] 를 포함하는, 호흡 회로;
- [0013] - 호흡 회로에 작동 가능하게 연결되고 호흡성 액체의 호흡 유량의 압력을 측정하도록 구성된 압력 센서; 및
- [0014] - 산소공급기와 포유동물의 폐 사이에서 호흡성 액체를 제어 가능하게 교환하면서 폐로부터 펌핑된 호흡성 액체의 호기 유량을 제어하기 위한, 압력 센서 및 펌핑 어셈블리에 작동 가능하게 연결된 제어 유닛
- [0015] 을 포함하는 포유동물의 액체 환기를 위한 환기장치로서,
- [0016] 제어 유닛은, 측정된 압력으로부터 계산된 압력 P를 실시간으로 발생시키기 위한, 그리고 압력 P가 포유동물의 기관 허탈(trachea collapse)을 나타내는 음의 임계값에 도달하는 경우 포유동물의 폐에서 목표로 하는 호기말 호흡성 액체 용량 또는 EEBLV를 유지하기 위해 주어진 호기 시간 동안 호흡성 액체를 폐 밖으로 펌핑하면서 계수 R에 따라 호흡성 액체의 호기 유량을 실시간으로 감소시키기 위한 프로세서를 포함하는, 포유동물의 액체 환기를 위한 환기장치에 관한 것이다.
- [0017] 바람직한 실시양태에 따르면, 목표로 하는 EEBLV는 2 내지 8 rpm의 호흡 빈도 및 4 내지 10 mL/Kg의 호흡성 액체의 일회 호흡량에 대해 10 내지 20 ml/Kg이다.
- [0018] 바람직한 실시양태에 따르면, 압력 P의 음의 임계값은 약 -50 cmH₂O 이하이고, 펌핑 어셈블리가 호흡성 액체를 폐 밖으로 펌핑하는 주어진 호기 시간은 호흡성 액체의 목표 일회 호기량의 적어도 80 %를 제거할 수 있게 한다.
- [0019] 바람직한 실시양태에 따르면, 환기장치는 포유동물보다 낮은 높이에 위치하고 펌핑 어셈블리에 유동적으로 연결된 저장소를 추가로 포함하며, 여기서 제어 유닛은 중력에 의해 폐로부터 저장소 쪽으로 호흡성 액체를 배출하도록 낮은 음압 P(예 : 0 cmH₂O에 가까운 음압 P)를 생성하기 위해 압력 P가 약 -130 cmH₂O 미만이거나 약 +130 cmH₂O 초과인 임계 압력에 도달할 때 실시간으로 호흡 회로를 열도록 추가로 구성된다.
- [0020] 바람직한 실시양태에 따르면, 환기장치는 임계 압력에 도달했을 때 경보를 작동시키기 위해 제어 유닛에 작동 가능하게 연결된 경보 유닛을 추가로 포함한다.
- [0021] 바람직한 실시양태에 따르면, 호흡 유량의 압력은 포유동물의 입에서 측정된다.
- [0022] 바람직한 실시양태에 따르면, 펌핑 어셈블리는
- [0023] 포유동물의 기관에 삽입할 수 있는 원위 말단이 있는 기관내 튜브의 근위 말단에 펌핑 어셈블리를 연결하기 위한 접합부를 포함하는 Y 커넥터;
- [0024] Y 커넥터의 접합부에 유동적으로 연결되고 산소공급기의 업스트림에 위치하는 호기 펌프;
- [0025] Y 커넥터의 접합부에 유동적으로 연결되고 산소공급기의 다운스트림에 위치하는 흡기 펌프; 및
- [0026] 각각의 밸브가 호기 및 흡기 펌프를 통과하는 호흡성 액체를 구동시키고 호흡성 액체를 폐로 안내하기 위한 제어 유닛에 의해 독립적으로 제어되는, 복수의 밸브
- [0027] 를 포함한다.
- [0028] 바람직한 실시양태에 따르면, 환기장치는 산소공급기에 유동적으로 연결된 냉각 유닛을 추가로 포함하고, 냉각

유닛은 포유동물의 폐로 구동되기 전에 산소공급기를 통과하는 호흡성 액체의 흡기 온도를 냉각 및/또는 유지하기 위한 냉각 온도에서 냉각 유체를 생성한다.

- [0029] 바람직한 실시양태에 따르면, 냉각 유닛은 산소공급기와 유체 소통하여 이로부터 냉각 유체를 수용하고, 이후 냉각 유체는 냉각 유닛을 통과하는 동안 냉각되고; 환기장치는 냉각 유닛과 유체 소통하는 펌프 및 냉각 유닛으로부터 산소공급기로 냉각 유체를 도로 펌핑하기 위한 산소공급기를 추가로 포함하며, 여기서 냉각 유체를 산소공급기 내에서 순환하는 환기장치의 호흡성 액체와 열교환하여 호흡성 액체를 냉각시킨 다음, 상기 호흡성 액체를 포유동물의 폐 내로 재주입한다.
- [0030] 바람직한 실시양태에 따르면, 환기장치는 포유동물의 폐 밖으로 펌핑된 호흡성 액체의 호기 온도를 측정하기 위한 온도 센서를 추가로 포함하고, 온도 센서는 제어 유닛에 작동 가능하게 연결되고, 제어 유닛은 측정된 호기 온도의 함수로서 호흡성 액체의 온도를 조정하기 위해 펌프를 제어하고 이에 따라 냉각 유닛과 산소공급기를 통과하는 냉각 유체의 유량을 제어함으로써 냉각 유체의 냉각 온도를 조정하도록 추가로 구성된다. 바람직하게는, 펌프를 제어하는 것은 냉각 액체의 유량을 제어하기 위해 제1의 미리 설정된 시간 동안 펌프를 작동시키고 제1의 미리 설정된 시간 동안 펌프를 중지시키는 것으로 구성된다.
- [0031] 본 발명의 제2 양태는, 포유동물의 액체 환기 동안 상기 포유동물의 폐에 대한 유해한 영향을 방지하기 위한, 포유동물의 폐의 기능적 잔기 용량(functional residual capacity) 또는 FRC보다 낮은, 호흡성 액체의 목표로 하는 호기말 호흡성 액체 용량 또는 EEBLV의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, EEBLV는 2 내지 8 rpm의 호흡 빈도 및 4 내지 10 mL/Kg의 호흡성 액체의 일회 호흡량에 대해 10 내지 20 ml/Kg이다.
- [0032] 본 발명의 제3 양태는 포유동물의 액체 환기를 위한 방법으로서,
- [0033] a) 호흡성 액체의 호흡 유량의 압력을 측정하면서 호흡 유량에 따라 포유동물의 폐 안팎으로 호흡성 액체를 펌핑하는 단계;
- [0034] b) 측정된 호기 압력으로부터 계산된 압력 P를 실시간으로 발생시키는 단계; 및
- [0035] c) 압력 P가 포유동물의 기관 허탈을 나타내는 음의 임계값에 도달하는 경우, 포유동물의 폐에서 목표로 하는 호기말 호흡성 액체 용량 또는 EEBLV를 유지하기 위해 주어진 호기 시간 동안 호흡성 액체를 폐 밖으로 펌핑하면서 계수 R에 따라 호흡성 액체의 호기 유량을 실시간으로 감소시키는 단계
- [0036] 를 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0037] 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 방법의 EEBLV는 2 내지 8 rpm의 호흡 빈도와 4 내지 10 mL/Kg의 호흡성 액체의 일회 호흡량에 대해 10 내지 20 ml/Kg이다.
- [0038] 바람직한 실시양태에 따르면, 압력 P의 음의 임계값은 약 -50 cmH₂O 이하이고, 호흡성 액체가 폐 밖으로 펌핑되는 주어진 호기 시간은 호흡성 액체 용량의 적어도 80 %를 제거할 수 있게 한다.
- [0039] 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 방법은 압력 P가 약 -130 cmH₂O 미만이거나 약 +130 cmH₂O 초과인 임계값인 경우 포유동물의 폐로부터 호흡성 액체를 비우는 단계를 추가로 포함한다.
- [0040] 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 방법은 임계값에 도달할 때 경보를 작동시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0041] 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 방법은 포유동물의 폐 안팎으로 호흡성 액체를 펌핑하면서 호흡성 액체의 온도를 냉각 및/또는 유지하는 단계를 추가로 포함한다. 바람직하게는, 호흡성 액체의 온도를 냉각 및/또는 유지하는 단계는 냉각 유체를 생성하고 냉각 유체를 호흡성 액체와 열교환하여 호흡성 액체를 냉각한 다음, 상기 호흡성 액체를 포유동물의 폐 내로 재주입하는 과정을 포함한다.
- [0042] 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 방법은 포유동물의 폐 밖으로 펌핑된 호흡성 액체의 호기 온도를 측정하는 단계; 및 폐로 펌핑되는 호흡성 액체의 온도를 조정하기 위해 상기 측정된 호기 온도의 함수로서 냉각 유체의 온도를 조정하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0043] 바람직한 실시양태에 따르면, 냉각 유체의 온도를 조정하는 단계는, 냉각 유체가 호흡성 액체와 열교환될 때, 제1의 미리 설정된 시간 동안 동안 냉각 유체의 유량을 유지하거나 제2의 미리 설정된 시간 동안 동안 상기 유량을 중지하는 과정으로 구성된다.
- [0044] 본 발명의 제4 양태는 포유동물의 액체 환기 동안 저체온을 안전하게 유도하는 장치에 관한 것이며, 상기 장치

는

- [0045] 냉각 유체가 냉각 유닛을 통해 순환할 때 냉각 온도에서 냉각 유체를 생성하도록 구성된 냉각 유닛으로서, 냉각 유닛은 액체 환기장치의 산소공급기와 유체 소통하여 이로부터 냉각 유체를 수용하는, 냉각 유닛; 및
- [0046] 산소공급기 및 냉각 유닛과 유체 소통하는 제어 가능한 펌핑 유닛으로서, 제어 가능한 펌핑 유닛은 냉각 유닛으로부터 산소공급기 모듈로 냉각 유체를 도로 펌핑하도록 구성되며, 여기서 냉각 유체를 산소공급기 모듈 내에서 순환하는 액체 환기장치의 호흡성 액체와 열교환하여 산소공급기에 의해 산소화된 호흡성 액체의 흡기 온도를 제어한 다음, 상기 냉각된 산소화 호흡성 액체를 포유동물의 폐 내로 재주입하는, 제어 가능한 펌핑 유닛
- [0047] 을 포함하며,
- [0048] 액체 환기장치는 포유동물의 폐 밖으로 펌핑된 호흡성 액체의 호기 온도를 실시간으로 측정하기 위한 온도 센서를 포함하며, 온도 센서는 제어 가능한 펌핑 유닛에 작동 가능하게 연결되어 냉각 유체의 유량을 변경하여 상기 측정된 호기 온도의 함수로서 호흡성 액체의 흡기 온도를 조정한다.
- [0049] 바람직한 실시양태에 따르면, 펌핑 유닛의 제어는 냉각 유닛 및 산소공급기를 통과하는 냉각 액체의 유량을 제어하기 위해 제1의 미리 설정된 시간 동안 펌핑 유닛을 작동시키고 제2의 미리 설정된 시간 동안 펌핑 유닛을 중지시키는 것으로 구성된다.
- [0050] 바람직한 실시양태에 따르면, 펌핑 유닛은 산소공급기에서 열교환의 냉각 전력을 제어하기 위해 제어된 질량 유량으로 냉각 유체를 펌핑하도록 구성된다.
- [0051] 바람직한 실시양태에 따르면, 펌프는 냉각 유체의 질량 유량을 제어하고 이와 같이 산소공급기에서 호흡성 액체의 온도를 변화시키도록 구성된 액체 환기장치의 프로세서 모듈에 작동 가능하게 연결된다.
- [0052] 바람직한 실시양태에 따르면, 냉각 유체는 물을 포함할 수 있다.
- [0053] 본 발명의 제4 양태는, 포유동물에서 저체온을 유도하기 위한 방법으로서,
- [0054] a) 냉각 유닛으로 냉각 온도에서 냉각 유체를 생성하는 단계;
- [0055] b) 액체 환기장치의 산소공급기를 통해 냉각 유체를 제어 가능하게 순환시키는 단계로서, 냉각 유체를 환기장치의 호흡성 액체와 열교환하여, 산소공급기에 의해 산소화된 호흡성 액체의 흡기 온도를 제어한 다음, 상기 호흡성 액체를 포유동물의 폐 내로 재주입하는, 단계;
- [0056] c) 포유동물의 폐 밖으로 펌핑되는 호흡성 액체의 호기 온도를 실시간으로 측정하는 단계; 및
- [0057] d) 냉각 유닛과 산소공급기를 통해 순환하는 냉각 유체의 유량을 변경하여 단계 c)에서 측정된 호기 온도의 함수로서 호흡성 액체의 흡기 온도를 실시간으로 조정하는 단계
- [0058] 를 포함하는, 방법에 관한 것이다.
- [0059] 바람직한 실시양태에 따르면, 냉각 유닛 및 산소공급기를 통해 순환하는 냉각 유체의 유량을 변경하는 단계는 제1의 미리 설정된 시간 동안 동안 냉각 유체를 순환시키는 과정 및 제2의 미리 설정된 시간 동안 동안 냉각 액체의 순환을 중지하는 과정으로 구성된다.
- [0060] 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 방법은 산소공급기에서 열교환의 냉각 전력을 제어하기 위해 산소공급기 내로 순환하는 냉각 액체의 질량 유량을 변화시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0061] 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 방법은 냉각 유닛에서 순환하는 냉각 액체의 질량 유량을 변화시킴으로써 산소공급기 내에서 순환하는 호흡성 액체의 온도를 변화시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0062] 바람직한 실시양태에 따르면, 냉각 유체는 물을 포함한다.
- [0063] 본 명세서에 개시된 본 발명의 모든 양태에서, 호흡성 액체는 바람직하게는 과불화탄소 또는 PFC를 포함할 수 있고, 포유동물은 바람직하게는 인간이다.
- [0064] 본 발명의 다른 양태 및 이점과 추가의 양태 및 이점은 기술될 예시적인 실시양태를 읽음으로써 더 잘 이해되거나 첨부된 청구 범위에 지시될 것이며, 본 명세서에서 언급되지 않은 다양한 이점은 당업자가 실제로 발명을 사용하면 발견할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0065]

본 발명의 추가의 특징 및 예시적인 이점은, 후술되는 첨부된 도면과 함께, 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용으로부터 명백해질 것이다:

- 도 1은 본 발명의 한 실시양태에 따른 액체 환기장치의 개략도이다.
- 도 2는 본 발명의 다른 실시양태에 따른 환기장치를 나타낸 다이어그램이다.
- 도 3은 흡기 상 동안 환자 기능에 연결된 본 발명의 한 실시양태에 따른 액체 환기장치의 개략도이다.
- 도 4는 호기 상 동안 환자 기능에 연결된 본 발명의 한 실시양태에 따른 액체 환기장치의 개략도이다.
- 도 5는 본 발명의 다른 실시양태에 따른 더 큰 규모의 액체 환기장치의 개략도이다.
- 도 6a 및 6b는 본 발명의 한 실시양태에 따른 환기장치의 3차원 예시를 도시한다.
- 도 7은 본 발명의 한 실시양태에 따른 포유동물의 액체 환기 동안 저체온의 안전한 유도를 위한 장치를 도시한 것이다.
- 도 8은 알고리즘(A) 및 펌핑 유닛을 제어함으로써 호기 유량의 예시적인 온도 제어(B)를 갖는 도 7에 도시된 장치의 펌핑 어셈블리의 작동을 도시한다.
- 도 9는 종래의 기계 환기만 사용하는 Sham 동물과 비교하여 상이한 일회 호흡량(TV 8 또는 16 ml/kg) 및 호기말 용량(EEBLV 15 또는 30 ml/kg)으로 30 분 동안 TLV 처리된 새끼 돼지의 5개 그룹을 포함하는 본 발명의 실시양태에 따른 실험 프로토콜을 도시하며, 4개의 상응하는 그룹은 각각 소위 TV₈-EV₁₅, TV₁₆-EV₁₅, TV₈-EV₃₀ 및 TV₁₆-EV₃₀이다.
- 도 10은 63 kg 돼지에서 전체 액체 환기(TLV)의 처음 5분 동안 전형적인 과불화탄소 유량(상부 행), 입에서의 압력 및 과불화탄소의 폐 용량을 도시한다.
- 도 11은 30 분 동안 저체온 TLV 처리된 후 종래의 기계 환기 및 재가열을 받고 깨어난 대형 돼지의 실험 프로토콜을 개략적으로 나타낸 것이다. 사후 분석을 위해 안락사 전 10일 동안 동물을 추적하였다.
- 도 12는 모든 구획에서 20 분 이내에 목표 온도(32-33 °C)의 급격한 감소를 보여주면서 TLV 에피소드 동안 다른 구획의 체온을 도시한다.
- 도 13은 혈액 pH, 이산화탄소 및 산소 분압(각각 pCO₂ 및 pO₂)을 도시한다.
- 도 14는 후속 조치의 종료시 돼지에서 체외이식된 폐의 흉부 컴퓨터 단층 촬영(CT-스캔)을 도시한다. 과불화탄소의 거시적 병소가 관찰되지 않아 완전히 제거되었음을 시사한다.
- 도 15는 허탈 현상이 발생할 때 본 발명의 한 실시양태에 따른 방법을 적용했을 때 호흡 주기 측정값을 도시한다: (A) 압력(cmH₂O), (B) 유량 (mL/s), (C) 빈도 F(bpm), (D) EEBLV(mL).
- 도 16은 기도 허탈 현상이 발생할 경우에 대한 시간의 함수로서 호흡성 액체의 정상적인 유량과 용량을 도시한다.
- 도 17은 본 발명의 한 실시양태에 따른 Y-커넥터의 상세한 사시도를 도시한다.
- 도 18은 돼지의 액체 환기 동안 EEBLV, 흡기 용량 및 호기 용량의 측정값을 도시한다.
- 도 19는 1시간의 액체 환기 동안 돼지에서 측정된 신(A)호와 2.3분의 액체 환기 이후 1분 동안의 동일한 신호(B)를 도시한다.
- 도 20은 1시간의 액체 환기 동안 돼지에서 측정된 도 19에서와 동일한 신호(A) 및 40.55분의 액체 환기 이후 1분 동안의 동일한 신호(B)를 도시한다.
- 도 21은 본 발명의 실시양태에 따른 포유동물의 액체 환기를 위한 예시적인 방법의 작동을 보여주는 순서도이다.
- 도 22는 본 발명의 실시양태에 따른 포유동물의 액체 환기를 위한 예시적인 방법의 작동을 보여주는 또 다른 순

서도이다.

도 23은 본 발명의 실시양태에 따른 포유동물의 액체 환기 동안 저체온의 안전한 유도를 위한 예시적인 방법의 작동을 보여주는 순서도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0066] 이하, 새로운 환기장치, 장치 및 방법에 대해 기술할 것이다. 본 발명이 특정한 예시적인 실시양태의 관점에서 기술되었지만, 본 명세서에 기재된 실시양태는 단지 예일 뿐이며 본 발명의 범위는 이에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않음을 이해해야 한다.
- [0067] 보호용 기계식 환기장치의 개발은 지난 수십년 동안 중환자실의 중환자에게 중요한 단계이었다. 다음 의학적 돌파구 중의 하나는 잔기 용량의 과불화탄소가 있는 폐의 전체 액체 환기(TLV)를 사용하는 것이며, 이에 더하여 일회 호흡량의 액체가 추가되고 각각의 호흡 주기에서 제거된다. 기체에 대한 PFC의 높은 용해도로 인해, TLV는 호흡기 질환의 동물 모델에서 볼 수 있듯이 정상적인 기체 교환을 보장할 수 있고 폐에 도움이 된다. 온도 제어 PFC를 사용하면 폐를 열교환기로 사용할 수 있으며 심정지 소생 후 초고속 냉각 및 강력한 실험적 신경 보호를 제공할 수 있다. 그러나, 이의 임상적 변환은 TLV 동안 PFC 폐 유량을 적절하게 제어할 수 있는 액체 환기장치가 부족하고 적절한 호흡 매개 변수에 대한 합의가 없기 때문에 제한되었다.
- [0068] TLV 변환의 위대한 초석이었던 PFC 용량 및 압력뿐만 아니라 호기 유량을 연속적으로 조절할 수 있는 새로운 장치가 개발되었다. 이 단계에서 목표로 하는 PFC 용량, 충전 압력(filling pressure) 및 PFC 목표 온도와 관련하여 효율적인 절차를 제공하려면 정확한 권장 사항이 여전히 필요하다.
- [0069] 이러한 권장 사항의 중요성은 다른 액체 환기 기술에 대한 이전 임상 경험에 의해 지지된다. 부분 액체 환기로도 알려진 PFC-충전 폐의 종래의 기체 환기는 급성 호흡 곤란 증후군을 앓는 환자에서 용량손상 또는 가압손상 발생 증가와 실제로 관련이 있다. 이러한 결과는 본 발명자들이 액체 충전에 대한 폐 반응을 제대로 이해하지 못했으며 이상적인 폐 압력, 잔기 용량 및 일회 호흡량에 대한 정확한 지침을 여전히 필요로 한다는 것을 보여주었다. TLV는 일회 액체 환기를 허용한다는 점에서 PLV와 근본적으로 다르지만 다양한 수준의 폐 충전 및 폐 회복 지연 효과에서 폐 역학에 대한 평가 또한 여전히 부족하다. TLV는 중환자실 환자에게 독특한 관점을 열어 줄 수 있으므로 이 현상을 적절하게 평가하는 것이 이제 중요하다.
- [0070] PFC로 폐를 불완전하게 충전한 후 폐의 일회 환기를 허용하는 TLV에 대한 새롭고 완전히 안전하며 보호적인 접근 방식이 본 명세서에 개시된다. 다양한 충전 및 일회 호흡량을 가진 다양한 전략을 시험하여, 완전히 충전된 폐의 팽창보다는 초기에 부분적으로 충전된 폐로의 액체 재분배를 통해 최상의 내성을 가진 절차를 결정하였다. 이는 불완전한 초기 탈기(degassing)에도 불구하고 폐가 기능성 잔기 용량(FRC)의 예상 용량 미만으로 충전될 때 TLV가 훨씬 더 우수한 내성을 가질 수 있음을 보여주었다. 본 발명은 새끼 돼지에서 시험되었다. 이 절차는 안전성에 더해 초고속 냉각 특성을 통해 여전히 유용할 수 있다.
- [0071] 전술한 특징 및 다른 특징은, 첨부된 도면을 참조하여, 단지 예로서 주어진 예시적인 실시양태에 대한 다음의 비제한적인 설명을 읽으면 더 명백해질 것이다. 동일한 숫자는 다양한 도면에서 동일한 특징을 나타낸다.
- [0072] 바람직한 실시양태에 따르면, 본 발명은 새로운 액체 환기장치를 사용하여 FRC 이하의 액체 용량을 사용하는 TLV의 개념을 통합하는 것으로 구성된다. 전체 공정의 자동화를 넘어서, FRC 미만의 잔기 용량에서 TLV가 인간 또는 다자란 크기의 동물과 같은 포유동물에서 TLV의 잠재력을 최대한 발휘할 수 있도록 하면서 안전한 절차를 제공할 수 있는 지를 확인하기 위해 기술이 확장되었다. 이러한 일회 액체 환기는 이전에 알려진 TLV 접근 방식과 크게 다르며, 보다 안전한 임상적 변환을 위한 유망한 관점이 열린다.
- [0073] 본 발명의 바람직한 실시양태에 따른 액체 환기장치는 도 1 내지 도 6에 예시되어 있다. 포유동물의 액체 환기를 위한 환기장치(100)는, 루프를 형성하는 액체 회로로서, 먼저 호흡성 액체(BL)을 내장하도록 구성된 저장소(110). 및 호흡성 액체를 산소화하기 위해 저장소(110)에 유동적으로 연결된 산소공급기(120)를 포함하는 액체 회로를 포함한다. 도 5에 도시된 바와 같이, 저장소(110) 및 산소공급기(120)는 대안으로 저장소가 산소공급기에 통합되는 독특한 어셈블리를 형성할 수 있다. 다른 실시양태에서는, 저장소가 없다(도시되지 않음).
- [0074] 도 6a 및 6b에 도시된 바와 같은 환기장치(100)는 환기 프로세스의 시작점에서 환기장치 내로 분배될 BL을 내장하기 위해 환기장치의 상부 섹션에 매달린 한 쌍의 포켓을 가질 수 있다. 또한, 환기장치는 복수의 바퀴(134)로 인해 이동 가능한 프레임(112)에 의해 지지된다. 환기장치는 또한 저장소(110) 아래에 위치한 제1 저울(114) 및/또는 산소공급기(120) 아래에 위치한 제2 저울(114)을 가질 수 있다. 저장소 및/또는 산소공급기 내

에 내장된 BL의 양을 실시간으로 결정하여 포유동물의 폐에서 BL의 용량을 계산하기 위해 저울을 제어 유닛 (180)에 작동 가능하게 연결한다.

[0075] 산소공급기는 기체 블렌더(126)에서 미리 혼합된 공기(122)와 이산화탄소- O_2 기체(124)의 혼합물을 수용하도록 구성된다. 환기장치는 또한 호흡성 액체(BL)를 응축하여 그 손실을 제한하기 위해 전형적으로 저장소 위에 위치하거나 산소공급기의 최상부 섹션에 인접하게 위치한 기체 응축기(128)를 포함할 수 있다. 환기장치(100)는 호흡성 액체(BL)가 산소공급기에 유입되기 전에 이를 여과하기 위해 산소공급기의 업스트림에 여과 유닛(130)을 임의로 포함할 수 있다. TLV 기술 분야에 공지된 바와 같은 저장소, 산소공급기, 기체 블렌더, 필터, 튜브 및 응축기가 본 발명과 관련하여 사용될 수 있다.

[0076] 환기장치(100)는 또한 호흡성 액체(BL)를 펌핑하기 위해 저장소(110) 및 산소공급기(120)에 작동 가능하게 연결된 펌핑 어셈블리(140)를 포함한다. 도 1 내지 도 4에 도시된 바와 같이, 펌핑 어셈블리는 포유동물 기관(156) 내에 삽입 가능한 원위 말단(154)를 갖는 기관내 튜브(150)의 근위 말단(152)에 펌프를 연결하기 위한 접합부를 포함하는 Y 커넥터(300)를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 펌핑 어셈블리(140)는 Y 커넥터(300)에 유동적으로 연결된 제1 호기 펌프(144)를 포함하여, 호흡성 액체가 폐(158)로부터 필터(130)에 이어서 산소공급기(120)쪽으로 펌핑된 후, 산소화된 호흡성 액체의 비축물이 저장될 수 있는 임의의 저장소(110)에 도달한다. 그런 다음, 펌프 어셈블리(140)는 또한 저장소(110)에 유동적으로 연결된 흡기 펌프(146)를 포함하여, 저장소 내에 미리 저장된 산소화된 호흡성 액체를 Y 커넥터(150)를 통해 폐로 주입하여 그대로 환기장치의 루프 회로를 단는다. 펌핑 어셈블리는 2개의 펌프(144, 146), 튜브 및 Y 커넥터와 연결되어 호흡성 액체(BL)를 호기 펌프 및 흡기 펌프를 통해 구동하고 호흡성 액체를 폐로 안내할 수 있는 복수의 밸브(148), 전형적으로 4개의 밸브(148a, 148b, 148c, 148d)를 추가로 포함한다.

[0077] 본 발명의 바람직한 실시양태에 따른 환기장치의 기능은 흡기 동안의 도 4와 호기 동안의 도 5에 개략적으로 도시되어 있으며, 여기서 부호는 다음과 같다:

[0078] (158): 폐(V_L : 폐 내의 과불화탄소 용량; T_L : 폐 온도);

[0079] (144): 호기 펌프;

[0080] (146): 흡기 펌프;

[0081] (148a-d): 핀치 밸브;

[0082] (120): 산소공급기(V_{res} 산소공급기에서 과불화탄소 용량, T_{res} 산소공급기에서 과불화탄소 온도);

[0083] (110): 저장소(V_{res} 저장소에서 과불화탄소 용량, T_{res} 저장소에서 과불화탄소 온도);

[0084] (300): Y-커넥터; 및

[0085] (170): 열교환기.

[0086] 환기장치(100)는 Y-커넥터(300)를 통해 환자에게 연결된다. 4개의 핀치 밸브(148a, 148b, 148c, 148d)는 액체 유량(BL)을 폐(158)로 안내하도록 프로그래밍되어 있다. 흡기 상 동안, 밸브(148b) 및 밸브(148d)는 열리고 밸브(148a) 및 밸브(148c)는 닫힌다. 흡기 펌프(146)는 호흡성 PFC(BL)를 기관내 튜브(150)를 통해 폐(158)로 삽입한다. 따라서, 액체는 제어된 온도 T_{res} 에서 저장소(110)로부터 폐(158)에 직접 도달한다. 동시에, 호기 펌프(144)는 일회 호흡량의 액체(이전에 폐(158)로부터 배출된 것)를 산소공급기(120)로 복귀시킨다. 호기 상(B) 동안, 밸브(148b) 및 밸브(148d)는 닫히고 밸브(148a) 및 밸브(148c)는 열린다. 호기 펌프(144)는 폐(158)로부터 기관내 튜브(150)를 통해 액체(예: PFC)를 배출한다. 동시에, 흡기 펌프(146)는 저장소(110)로부터 펌핑된 일회 호흡량의 액체(BL)로 충전된다. 폐(158)로부터 직접 도달하는 액체 온도는 환자 커넥터 위치(300)에서 측정된다. 호기 종료시, Y-커넥터(300)에서 이러한 온도 측정값을 사용하여 폐 온도 T_L 의 간접 측정값을 계산할 수 있는데, 이는 2014년 12월 31일자로 공개되고 그 내용이 본원에 참조로 포함된 국제 특허원 WO 2014/205548 A1(Nadeau et al)에 상세히 기재되고 설명된 바와 같다.

[0087] 산소공급기(120)의 기능은 액체(BL)를 산소화하고 그 온도를 제어하는 것이다. PFOB에서 이산화탄소(O_2) 및 이산화탄소(CO_2) 농도는 기체 혼합기에 의해 모니터링되고 제어된다(도 1의 126 참조). 산소공급기(120)의 이중벽 내에서 유동하는 물은 산소공급기 내부의 액체(예: PFC)를 폐로 다시 주입하기 전에 냉각하는 데 사용된다. 냉수

를 포함하는 것과 같은 냉각 유체(CF)는 펌프(210)를 사용하여 제어 된 질량 유량으로 냉각 시스템(200)으로부터 산소공급기(120)로 펌핑된다. 따라서, 펌프(210)의 명령 u 는 산소공급기(120)에서 열교환의 냉각 전력(CP)을 제어할 수 있게 한다. 산소공급기에 CF가 유입되지 않으면 산소공급기에는 냉각 전력이 없고 $u = 0$ 이다. 산소공급기에 CF가 최대량으로 유입되면 최대 냉각 전력이 산소공급기에 인가된다.

[0088] 액체 환기장치는 제어된 병원 실내 온도(예: 약 20 °C)에서 액체(BL)로부터 처음 2분 동안 열을 추출할 필요가 없도록 전체 액체 용량을 사용하여 호흡성 액체(예: PFC)로 액체 환기를 시작하도록 설계된다. 액체를 처음 주입하고 액체 환기를 시작하는 동안에는 냉각 전력 제어가 필요하지 않다. 제어 문제와 관련하여 펌핑 시스템의 입력 변수 u 는 냉각 전력, $u = -P$ (W 단위)를 직접 명령하는 것으로 가정한다. 출력 변수는 폐 온도 T_i 이다.

[0089] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 평균값이 명시된 값보다 10 % 이상 또는 이하로 변할 수 있음을 나타낸다.

[0090] 도 1에 도시된 바와 같이, 환기장치(100)는 또한 호흡 회로에 작동 가능하게 연결되고 호흡성 액체의 호흡 유량의 압력을 측정하도록 구성된 압력 센서(160)를 포함한다. 예를 들어, 압력 센서는 환자 입에서의 압력을 측정할 수 있다. 예를 들어, 압력 센서는 온도 센서와 함께 Y-커넥터(300) 내부에 위치할 수 있다.

[0091] 예를 들어, 도 17은 본 발명의 바람직한 실시양태에 따른 Y-커넥터의 상세한 사시도이다. Y-커넥터(300)는 저장소(110) 및/또는 산소공급기(120)로부터 호흡성 액체(BL), 예를 들어, PFC를 수용하기 위한 흡기 액체 포트(310), BL을 산소공급기(120)로 복귀시키기 위한 호기 액체 포트(320), 기관내 튜브 포트(330), 기관내 튜브 ETT(150)를 연결하기 위한 ETT 포트, BL 온도 센서(340) 및 밸브(350)(예: 회전식 밸브)를 포함하여, 사용자가 액체 포트(310 및 320)을 ETT 포트(330)에 연결함으로써 TLV를 선택하도록 한다. 회전식 밸브(350)는 회전식 밸브(350)의 상태를 측정하기 위해 회전 센서(360)와 기계적으로 연결된다. ETT 포트(330)는 ETT 포트에서 유량의 벽측 압력(parietal pressure) P를 측정하기 위해 제1 벽측 압력 센서(370)를 포함한다. 벽측 압력의 제2 측정값은 제1 벽측 압력 센서(370) 앞에 위치한 제2 압력 센서(372)로 취득할 수 있다. 온도 센서(340)는 호기 회로(380a), 흡기 회로(도 17에 나타난 380b)에 위치하거나 흡기 회로 및 호기 회로(380c) 모두에 연결된 다른 연결 포트를 통해 Y-커넥터에 연결된다. BL 온도 센서(340) 및 벽측 압력 센서(370, 372)는 환기장치 제어 유닛 VCU(180)에 작동 가능하게 연결된다.

[0092] 도 3 및 도 6b에 도시된 바와 같이, 환기장치는 폐 밖으로 펌핑되는 호흡성 액체의 호기 유량을 제어하면서 산소공급기와 포유동물의 폐 사이에서 호흡성 액체를 제어 가능하게 교환하기 위해 압력 센서(160) 및 펌핑 어셈블리(140)의 다른 요소에 작동 가능하게 연결된 제어 유닛(180)을 추가로 포함한다. 제어 유닛(180)은 예를 들어 포유동물 또는 환자의 입에서 측정된 압력으로부터 계산된 압력 P를 실시간으로 발생시키기 위한 프로세서(182)를 포함한다. 압력 P가 포유동물의 기관 허탈을 나타내는 음의 임계값에 도달하는 경우, 프로세서(182)는 포유동물의 폐에서 목표로 하는 호기말 호흡성 액체 용량 또는 EEBLV를 유지하기 위해 주어진 호기 시간 동안 호흡성 액체를 폐 밖으로 펌핑하면서 계수 R에 따라 호흡성 액체의 호기 유량을 실시간으로 감소시킨다. 예를 들어, 압력 P의 음의 임계값은 약 -50 cmH₂O 이하이고, 펌핑 어셈블리가 호흡성 액체를 폐 밖으로 펌핑하는 주어진 호기 시간은 호흡성 액체의 목표로 하는 일회 호기량의 적어도 80 %를 제거할 수 있게 한다. 바람직하게는, EEBLV는 전형적으로 2 내지 8bpm(분당 호흡), 바람직하게는 4 내지 6 bpm의 호흡 빈도 및 4 내지 10mL/Kg의 호흡성 액체의 일회 호흡량에 대해 10 내지 20 ml/Kg이다. 더 자세한 내용은 본 설명의 실시예에서 제공된다.

[0093] 바람직한 실시양태에 따르면, 제어 유닛(180)은 프로세서(182), 데이터를 입력하고 측정값, 트레이스 및 결과를 표시하기 위한 그래픽 사용자 인터페이스 또는 GUI(184), 및 실시간 환기장치 제어 유닛 또는 VCU(186)가 장착된 컴퓨터이다. 환기장치의 펌프, 밸브 및 센서는 프로세서에 작동 가능하게 연결된다.

[0094] 임의로, 도 6a에 도시된 환기장치의 저장소(110)는 펌핑 어셈블리에 유동적으로 연결되고, 바람직하게는 중력의 힘 또는 중력을 이용하기 위해 포유동물 또는 환자보다 낮은 높이에 위치한다. 환기 과정 동안 포유동물 또는 인간이 누워있는 테이블 또는 표면을 참조할 수 있다. 제어 유닛(180)은 압력 P가 약 -130 cmH₂O 미만 또는 약 +130 cmH₂O 초과인 임계 압력에 도달할 때 실시간으로 펌핑 호흡 회로를 열도록 추가로 구성될 수 있다. 회로가 열리면 호흡성 액체는 중력에 의해 폐로부터 저장소(110)쪽으로 배출될 수 있다. 임의로, 환기장치는 임계 압력이 제어 유닛의 프로세서에 의해 계산될 때 경보를 작동시키기 위해 제어 유닛에 작동 가능하게 연결된 경보 유닛(190)을 추가로 포함할 수 있다.

[0095] 도 1 또는 도 6b에 예시한 바와 같이, 환기장치(100)는, 산소공급기에 작동 가능하게 연결된 냉각 유닛(200)으로서, 저장소로 구동하여 펌핑 어셈블리 및 포유동물의 폐를 통과하기 전에 산소공급기를 통과하는 호흡성 액체

의 온도를 냉각 및/또는 유지하기 위한 냉각 유닛(200)을 추가로 포함할 수 있다. 액체 환기 분야에 공지된 모든 종류의 냉각 유닛이 환기장치(100)와 함께 사용될 수 있다. 도 6b에 도시된 바와 같이, 냉각 유닛(200)은 컨테이너에 물을 붓는 것을 허용하는 상부 접근 도어(212)를 갖는 컨테이너 또는 배스(bath)(210)일 수 있다. 냉각 유닛은, 바람직하게는 본 명세서에서 후술하는 바와 같이 환기장치의 제어 유닛에 작동 가능하게 연결된, 배스 제어 시스템(214)에 의해 제어될 수 있다.

- [0096] TLV와 같은 액체 환기 분야에 공지된 모든 종류의 호흡성 액체가 환기장치(100)와 함께 사용될 수 있다. 바람직하게는, 액체(BL)는 과불화탄소 또는 PFC이다.
- [0097] 도 21에 도시된 바와 같이, 본 발명은, 포유동물의 액체 환기를 위한 방법(1000)으로서,
- [0098] a) 호흡성 액체의 호흡 유량의 압력을 측정하면서 호흡 유량에 따라 포유동물의 폐 안팎으로 호흡성 액체를 펌핑하는 단계(1100);
- [0099] b) 측정된 호기 압력으로부터 계산된 압력 P를 실시간으로 발생시키는 단계(1200); 및
- [0100] c) 압력 P가 포유동물의 기관 허탈을 나타내는 음의 임계값에 도달하는 경우(1300), 포유동물의 폐에서 목표로 하는 호기말 호흡성 액체 용량 또는 EEBLV를 유지하기 위해 주어진 호기 시간 동안 호흡성 액체를 폐 밖으로 펌핑하면서 계수 R에 따라 호흡성 액체의 호기 유량을 실시간으로 감소시키는 단계(1400)
- [0101] 를 포함하는, 방법(1000)에 관한 것이다.
- [0102] 바람직한 실시양태에 따르면, EEBLV는 2 내지 8 rpm의 호흡 빈도 및 4 내지 10 mL/Kg의 호흡성 액체의 일회 호흡량에 대해 10 내지 20 ml/Kg이다.
- [0103] 도 22에 도시된 바람직한 실시양태에 따르면, 압력 P의 음의 임계값은 약 -50 cmH₂O 이하이고(1350), 호흡성 액체를 폐 밖으로 펌핑하는 주어진 호기 시간은 호흡성 액체의 일회 호기량의 적어도 80 %를 제거할 수 있게 한다.
- [0104] 도 22에 도시된 바람직한 실시양태에 따르면, 방법(1000)은 압력 P가 약 -130 cmH₂O 미만이거나(1360) 약 +130 cmH₂O 초과인 임계값에 도달할 때(1370) 포유동물의 폐로부터 호흡성 액체를 비우는 단계(1500)를 추가로 포함한다. 이 경우, 상기 방법은 임계값에 도달할 때 경보를 작동시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0105] 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 방법(1000)은 포유동물의 폐 안팎으로 호흡성 액체를 펌핑하면서 호흡성 액체의 온도를 냉각 및/또는 유지하는 단계를 추가로 포함한다. 바람직하게는, 호흡성 액체의 온도를 냉각 및/또는 유지하는 단계는
- [0106] 냉각 유체를 생성하는 과정, 및
- [0107] 냉각 유체를 호흡성 액체와 열교환하여 호흡성 액체를 냉각한 다음, 상기 호흡성 액체를 포유동물의 폐 내로 재주입하는 과정
- [0108] 을 포함한다.
- [0109] 바람직한 실시양태에 따르면, 방법(1000)은
- [0110] 포유동물의 폐 밖으로 펌핑된 호흡성 액체의 호기 온도를 측정하는 단계; 및
- [0111] 폐로 펌핑되는 호흡성 액체의 온도를 조정하기 위해 상기 측정된 호기 온도의 함수로서 냉각 유체의 온도를 조정하는 단계
- [0112] 를 추가로 포함한다.
- [0113] 바람직한 실시양태에 따르면, PFC와 같은 냉각 유체의 온도를 조정하는 단계는 제1의 미리 설정된 시간 동안 동안 냉각 유체의 유량을 유지하거나 냉각 유체가 호흡성 액체와 열교환될 때 제2의 미리 설정된 시간 동안 동안 상기 유량을 중지하는 과정으로 구성된다.
- [0114] 도 2는 본 발명의 바람직한 실시양태에 따라 냉각 유닛이 장착된 환기장치의 다양한 부품을 개략적으로 도시하여 있으며, 여기서 부호는 다음과 같다:
- [0115] (1) GUI : 데이터를 입력하고 측정값, 트레이스 및 결과를 표시하기 위한 그래픽 사용자 인터페이스;

- [0116] (2) VCU, 실시간 환기장치 제어 유닛;
- [0117] (3) 온도 센서가 있는 환자용 Y 커넥터, VCU용 2개의 압력 센서 및 회전식 밸브용 위치 센서; 임의로, 비디오 스위칭 유닛-VSU 및 표시등을 위한 큰 역동성을 갖는 온도 및 압력 센서;
- [0118] (4-7) 4개의 바이너리 밸브, 바람직하게는 바이너리 정상 개방형 전기화학적 밸브, 상태 피드백(작동/중지) 포함;
- [0119] (8) 호기: 피스톤 헤드 위치의 절대값 측정을 통한 구동화(motorization);
- [0120] (9) 흡기: 피스톤 헤드 위치의 절대값 측정을 통한 구동화;
- [0121] (10) 밸브와 동일한 높이의 실린더 및 펌프 헤드, 흡기부;
- [0122] (11) 밸브와 동일한 높이의 실린더 및 펌프 헤드, 호기부;
- [0123] (12) PFC의 용량을 (13)에서 측정하기 위한 저울;
- [0124] (13) (3)의 높이 밑에 배치된 완충제 저장소;
- [0125] (14) PFC의 용량을 (15)에서 측정하기 위한 저울;
- [0126] (15) 온도 센서가 장착된 산소공급기;
- [0127] (16) PFC 방출을 유지할 수 있는 미립자 필터;
- [0128] (17) 중력 필터 또는 백;
- [0129] (18) 수동식 기체 혼합기;
- [0130] (19) 온도 센서가 장착된 열전달 유체를 순환하기 위한 순환 펌프; 및
- [0131] (20) 열교환기.
- [0132] **냉각 장치:**
- [0133] 전술한 바와 같이, 본 발명의 또 다른 양태는 포유동물, 예를 들어, 인간의 액체 환기 동안 저체온의 안전한 유도를 위한 장치에 관한 것이다.
- [0134] 도 7에 도시된 바와 같이, 장치(200)는 냉각 유체가 냉각 유닛을 통해 순환할 때 냉각 온도에서 냉각 유체(CF)를 생성하도록 구성된 냉각 유닛(210)을 포함한다. 냉각 유체는 물, 바람직하게는 냉수, 바람직하게는 -10 °C 및 + 20 °C와 그 사이의 모든 값을 포함하는 온도에서의 냉수를 포함할 수 있다. 냉각 유닛은 액체 환기장치(100)의 산소공급기(120)와 유체 소통(216)하여 이로부터 냉각 유체를 수용한다(216). 상기 장치는 또한 산소공급기(120) 및 냉각 유닛(210)과 유체 소통하는 제어 가능한 펌핑 유닛(230)을 포함한다. 제어 가능한 펌핑 유닛(230)은 냉각 유닛으로부터 산소공급기 모듈(120)로 냉각 유체(CF)를 도로 펌핑하도록 구성되고, 여기서 냉각 유체(CF)는 산소공급기 모듈 내에서 순환하는 액체 환기장치(100)의 호흡성 액체(BL)와 열교환(240)하여, 산소공급기에 의해 산소화된 호흡성 액체의 흡기 온도를 제어하고, 이후 상기 냉각된 산소화 호흡성 액체를 포유동물의 폐 내로 재주입한다. 호흡성 액체는 전형적으로 과불화탄소 또는 PFC를 포함한다. 액체 환기장치(100)는 포유동물의 폐로부터 펌핑되는 호흡성 액체의 호기 온도를 실시간으로 측정하기 위한 온도 센서(260)를 포함하며, 온도 센서는 제어 가능한 펌핑 유닛(230)에 작동 가능하게 연결되어 냉각 유체의 유량을 변경하여, 상기 측정된 호기 온도의 함수로서 호흡성 액체의 흡기 온도를 조정한다.
- [0135] 도 8의 (A)는 펌핑 유닛(230)의 제어를 위한 알고리즘의 예로서, 이는 제1의 미리 설정된 시간, 예를 들어, 20초 동안 펌핑 유닛을 작동시키고 제2의 미리 설정된 시간, 예를 들어, 30초 동안 펌핑 유닛을 중지시키는 것으로 구성되어 냉각 유닛과 산소공급기를 통과하는 냉각 액체의 유량을 제어한다. 도 8의 (B)는 제어 유닛이 펌핑 어셈블리를 어떻게 제어하여 대략 31 °C의 호기 유량의 목표 온도에 도달하고 이를 유지하는 지에 대한 예이다.
- [0136] 대안으로, 펌핑 유닛은 산소공급기에서 열교환의 냉각 전력을 제어하기 위해 제어된 질량 유량으로 냉각 유체를 펌핑하도록 구성될 수 있다. 그런 다음, 펌프는 냉각 유체의 질량 유량을 제어하고 그대로 산소공급기에서 호흡성 액체의 온도를 변화시키도록 구성된 액체 환기장치의 프로세서 모듈에 작동 가능하게 연결된다.
- [0137] 인간과 같은 포유동물에서 저체온을 유도하는 방법은 도 23에 도시되어 있다. 방법(2000)은

- [0138] a) 냉각 유닛으로 냉각 온도에서 냉각 유체를 생성하는 단계(2100);
- [0139] b) 액체 환기장치의 산소공급기를 통해 냉각 유체를 제어 가능하게 순환시키는 단계로서, 냉각 유체를 환기장치의 호흡성 액체(예를 들어, PFC)와 열교환하여, 산소공급기에 의해 산소화된 호흡성 액체의 흡기 온도를 제어한다. 다음, 호흡성 액체를 포유동물의 폐 내로 재주입하는, 단계(2200);
- [0140] c) 포유동물의 폐 밖으로 펌핑되는 호흡성 액체의 호기 온도를 실시간으로 측정하는 단계(2300); 및
- [0141] d) 냉각 유닛과 산소공급기를 통해 순환하는 냉각 유체의 유량을 변경하여 단계 c)(2300)에서 측정된 호기 온도에 따라 호흡성 액체의 흡기 온도를 실시간으로 조정하는 단계(2400)
- [0142] 를 포함한다.
- [0143] 바람직하게는, 냉각 유닛 및 산소공급기를 통해 순환하는 냉각 유체의 유량을 변경하는 단계(2400)는, 도 8에 도시된 바와 같이, 제1의 미리 설정된 시간, 예를 들어, 20초 동안 냉각 유체를 순환시키고 냉각 액체의 순환을 제2의 미리 설정된 시간, 예를 들어, 30초 동안 중지하는 과정으로 구성된다.
- [0144] 대안으로, 상기 방법은 산소공급기에서 열교환의 냉각 전력을 제어하기 위해 산소공급기 내로 순환하는 냉각 액체의 질량 유량을 변화시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이후, 바람직하게는, 방법(2000)은 냉각 유닛에서 순환하는 냉각 액체의 질량 유량을 변화시킴으로써 산소공급기 내에서 순환하는 호흡성 액체의 온도를 변화시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0145] **실시예:**
- [0146] **다양한 폐 충전 조건을 갖는 전체 액체 환기의 급성 효과**
- [0147] 예비 실험에서, 4마리의 마취된 새끼 돼지에서 흉부 컴퓨터 단층 촬영(CT-스캔)으로 폐 용량을 평가하였다. 폐의 호기말 용량은 각각 PEEP = 0 및 5 cmH₂O에서 13.8±1.8 ml/kg 및 37.7±8.8 ml/kg을 달성하였다. 이는 영아에서 약 25-30 ml/kg인 이러한 범위의 중간에서 생리학적 FRC를 보여주는 이전의 발견과 일치한다. 따라서, 본 발명자들은 이러한 "극단적인" 생리학적 용량에 가까운, 즉 각각 15 또는 30 ml/kg에서 추정된 FRC보다 낮거나 이와 가까운 PFC의 호기말 용량(EEBLV)을 갖는 TLV의 효과를 평가하기로 결정하였다. 도 1에 도시된 바와 같이, 작은 동물 전용 장치가 사용되었다. TLV는 퍼플루오로옥틸브로마이드(PFOB) TLV로 유도하였다. 도 9에 도시된 바와 같이, 2개의 선택된 EEBLV 수준의 평가는 8 또는 16 ml/kg에서 설정된 두 가지 다른 수준의 일회 호흡량 (TV)과 교차하였다(각각 TV₈-EV₁₅, TV₁₆-EV₁₅, TV₈-EV₃₀, TV₁₆-EV₃₀ 그룹). 모든 그룹에서, 동물을 30 분의 TLV로 처리하고(각 그룹에서 n=5), 모든 그룹에서 유사한 호흡 분당 용량을 유지하도록 고정된 호흡 속도를 갖는다(즉, 각각 TV = 8 또는 16 ml/kg인 그룹에서 9주기 대 4.5주기). Sham 동물의 추가 그룹은 TLV 없이 종래의 기체 환기로 처리되었다(n=5).
- [0148] 이후 표 1a 및 1b에 나타낸 바와 같이, 15 및 30 ml/kg의 목표 EEBLV는 상응하는 그룹에서 TLV 전체에 걸쳐 유지되었다. 놀랍게도, 호기말 정압은 15 ml/kg에서 설정된 EEBLV를 갖는 두 그룹에서 음의 값인데, 이는 30 ml/kg의 EEBLV로 충전된 그룹에서 + 6-8 cmH₂O인 것과 대비된다. 이러한 특이한 발견은 TLV 동안 피스톤 펌프에 의해 구동되는 능동적 호기에 의해 설명될 수 있다. TV₈-EV₁₅ 및 TV₈-EV₃₀ 그룹에서, 이로 인해 약간의 우울증이 발생했으며 실제 EEBLV가 아직 FRC 미만임을 시사할 수 있다. 호기말 폐포 일시 정지 압력도 다양한 그룹에서 TV 및 EEBLV와 함께 증가하여, TV₈-EV₃₀에서 최대값 ≈ 20cmH₂O를 달성했다. 혈액 산소화와 pH는 다른 그룹 대 Sham 동물에서 TLV 동안 유의하게 변경되지 않았다.

[0149] [표 1a]

액체의 호기말 압력 (cmH₂O) 및 용량(ml/kg)

매개 변수	그룹	평균 및 평균의 표준 오차(sem)	TLV 동안의 시간(분)					
			5.0	10.0	15.0	20.0	25.0	30.0
호기말 압력	TV8-EV15	평균	1.5	-1.5	-2.0	-0.8	-0.6	-1.0
		sem	1.1	1.3	1.0	1.1	1.1	0.9
	TV8-EV30	평균	6.3	7.8	7.4	7.6	8.1	7.7
		sem	1.4	0.7	0.8	0.4	0.6	0.8
	TV16-EV15	평균	0.1	-0.8	-1.1	-1.6	-1.5	-1.2
		sem	2.2	1.5	1.4	0.7	0.8	0.9
TV16-EV30	평균	6.8	7.8	7.2	7.5	7.1	6.7	
	sem	2.2	3.0	2.5	2.7	2.5	2.7	
호기말 압력	TV8-EV15	평균	8.0	7.3	8.1	6.8	6.8	6.9
		sem	0.9	1.6	1.3	1.0	0.9	1.0
	TV8-EV30	평균	16.9	16.3	15.6	15.7	16.0	15.0
		sem	1.1	1.1	0.9	0.7	1.1	0.9
	TV16-EV15	평균	14.7	14.4	12.7	12.8	12.3	11.9
		sem	1.3	1.4	1.7	1.1	1.2	1.0
TV16-EV30	평균	19.3	20.7	22.2	18.7	18.3	18.3	
	sem	2.4	2.3	1.5	2.4	2.2	2.2	
액체의 호기말 용량	TV8-EV15	평균	16.5	17.0	17.8	17.8	17.2	17.8
		sem	2.0	2.1	2.1	1.9	0.9	1.5
	TV8-EV30	평균	31.4	32.1	30.7	31.8	31.3	29.2
		sem	2.7	0.7	0.9	1.9	1.1	1.1
	TV16-EV15	평균	16.9	17.3	16.2	16.6	16.9	18.3
		sem	1.5	1.0	1.2	1.2	1.5	2.2
TV16-EV30	평균	29.3	31.9	31.9	31.9	32.4	31.1	
	sem	1.4	0.6	0.9	0.9	1.2	0.9	

[0150]

[0151] [표 1b]

혈액 분압 (mmHg)

PO2 (mmHg)	그룹	평균	시간		
			기준선	TLV	TLV 후 360분
PO2 (mmHg)	TV8-EV15	평균	209.2	156.2	184.0
		sem	19.4	28.4	47.3
	TV8-EV30	평균	204.2	173.4	187.0
		sem	25.1	58.1	53.7
	TV16-EV15	평균	203.0	203.4	159.2
		sem	8.0	37.0	9.9
TV16-EV30	평균	193.8	195.6	104.8	
	sem	10.1	43.2	19.5	

[0152]

[0153] 전체 액체 환기 후 동물 회복

[0154] 도 9에 도시된 바와 같이, 30 분의 TLV 에피소드 후, 새끼 돼지는 5시간 동안 종래의 기계적 환기 처리되고, 그 후 환기를 중단하고 깨어났다. 반밀폐형 케이지를 사용하여 24시간 동안 산소 농축이 허용되었다. 자발적 호흡으로 복귀한 후, 이전에 TLV로 처리된 동물 대 Sham 동물에서 기체 교환 및 혈액학적 매개 변수가 유의하게 변경되지 않았다. 다른 그룹에 비해 TV₁₆-EV₃₀에서 pO₂의 유의하지 않은 감소가 관찰되었다. 그러나, 바로 이 그룹의 두 마리의 동물은 깨어난 후 심각한 급성 호흡 부전을 나타내었다. 그들은 안락사되었고 총 사후 분석은 거시적인 폐 울혈 및 출혈을 보여주었다.

[0155] TLV 다음 날, TV₈-EV₁₅, TV₁₆-EV₁₅ 및 TV₈-EV₃₀ 그룹으로부터의 동물을 Sham과 비교하여 호흡 부전의 어떠한 징후도 보이지 않았다. 이들 동물은 3일 동안 추적하였으나 급성 호흡 불편의 징후가 없었다. 반대로, TV₁₆-EV₃₀ 그룹에서 생존한 세 마리의 동물에서 호흡 불편과 호흡 곤란이 관찰되었다. 호흡 속도는 24 시간 후 145±9 호흡/분을 달성하는데, 이는 Sham 동물에서 41±8 호흡/분과 비교된다(p < 0.05). 각각, 두 마리의 동물을 TV₁₆-EV₃₀ 그룹에서 24 시간 후 지속성 호흡과다로 안락사시켰고, 마지막 한 마리는 TLV한 지 48시간 후에 안락사시켰다.

[0156] 폐의 조직학적 검사는 다른 모든 그룹과 비교하여 TV₁₆-EV₃₀에서 심각한 폐 변화를 확인하였다. 실제로, 본 발명자들은 Sham, TV₈-EV₁₅, TV₁₆-EV₁₅ 및 TV₈-EV₃₀ 그룹에서 정상적인 외관을 관찰하였다. 본 발명자들은 오직 일부 영역에서 감염의 비특이적 병소를 관찰하였다. TV₁₆-EV₃₀에서, 본 발명자들은 심한 폐포염, 폐포 출혈 및 유리질

막을 포함한 미만성 폐포 손상의 전형적인 변화를 관찰하였다. 일부 영역은 후자 그룹에서 과팽창과 호환되는 전형적인 "풍선형" 패턴을 가진 폐포 또는 기관지 확장을 보였다.

[0157] **대형 동물의 자동화된 TLV를 위한 확대 기술**

[0158] 이전 실험은 TLV의 폐-보존적 접근 방식이 새끼 돼지의 생리학 및 병태생리학 상태 모두에서 완전한 이점을 제공하는 안전한 TLV를 제공할 수 있음을 보여주었다. 이러한 발견은 더 높은 체질량, 가슴 크기 및 폐 성숙으로 인해 대형 동물에서 추론될 수 없다는 주장이 있을 것이다. 이에 따라, 액체 환기장치가 확장되고 최대 100kg의 대형 동물을 위한 기술이 설계되었다. 모든 구성 요소는 의료용 특정 재료로 조정되었다(도 5, 6a 및 6b). 또한, TLV 프로세스가 자동화되었다. 폐로 들어가는 액체의 용량을 추정하고 EEBLV를 주어진 목표값으로 유지하기 위해 특정 알고리즘이 개발되었으며, 이는 중요한 매개 변수인 것으로 입증되었다. 이로써, 환기장치에 의해 호기 TV가 연속적으로 자동으로 변경되어 조사관이 설정 한 EEBLV를 정확하게 유지한다(도 10). 유사하게는, 본 발명자의 주요 목표는 신속한 저체온의 유도를 위해 TLV를 사용하는 것이기 때문에 PFC 초기 온도 및 재가온 속도가 계산되었다.

[0159] 전체(또는 일회) 액체 환기(TLV)는 호흡성 액체(BL)의 일회 호흡량으로 완전히 충전된 폐를 환기하기 위해 전용 기계 시스템을 필요로 한다. 호기 상의 종료시 폐 내의 호흡성 액체의 양(EEBLV)이 임상적에 의해 특정되는 목표로 하는 EEBLV에 근접하도록 보장하기 위해 액체 환기장치는 BL의 일회 호흡량 V_i 를 삽입하고 폐로부터 회수한다. EEBLV의 측정값은 환자의 체중, 호기말 압력 또는 환기장치 내의 액체 용량을 모니터링하여 구할 수 있다. 이를 위해, 산소공급기 내의 BL 용량은 산소공급기의 중량을 측정하기 위해 산소공급기(120) 아래에 위치한 저울(114)(도 6a 참조)을 사용하여 측정할 수 있다. 또 다른 방법은 산소공급기 내의 BL 수준을 측정하기 위해 압력 센서 또는 액체 플로트 센서를 사용하여 산소 공급기를 측정하는 것, 그외에 환기장치 내의 BL의 용량을 계산하는 것이다. 인덱싱된 각각의 호흡주기 k에 대해, 호기말 호흡성 액체 용량 EEBLV[k]는 산소공급기 내에 있는 BL($V_{산소공급기}$)을 측정하고 BL의 처음 용량($V_{처음}$)(TLV 이전 액체 환기장치 내의 BL의 초기 용량) 및 두 펌프 내의 BL의 용량을 합쳐서 환기장치 제어 유닛(VCU)에 의해 계산된다. 환기장치(100)가 저장소(110)를 포함하는 경우, 저장소 아래에 위치한 제2의 저울(112)이 동일한 목적으로 사용될 수 있다.

[0160] 제어 유닛 모듈은 측정된 EEBLV, 즉 EEBLV[k] 및 목표로 하는 EEBLV, 즉 EEBLVref[k]에 따라 EEBLV 보정량, $\Delta V[k]$ 를 계산한다:

[0161]
$$\Delta V[k] = (EEBLV_{ref}[k] - EEBLV[k])$$

[0162] 위의 수식에서, k는 주기의 인덱스이다. 요청된 EEBLV의 보정량, $\Delta V[k]$ 는 한 주기 동안 폐로부터 회수되거나(음의 값인 경우) 폐 내로 추가될(양의 값인 경우) BL 용량이다. 목표로 하는 흡기량 및 호기량은 목표로 하는 일회 호흡량, $V_i[k]$ 및 요청된 보정량 $\Delta V[k]$ 로 계산된다.

[0163] EEBLV를 감소시켜야 하는 경우, $\Delta V[k]<0$ 인 경우, 다음의 흡기 액체는 $V_i[k+1]=V_i[k]-|\Delta V[k]|$ 이다.

[0164] EEBLV를 증가시켜야 하는 경우, $\Delta V[k]>0$ 인 경우, 다음의 호기 액체는 $V_e[k+1]=V_e[k]+|\Delta V[k]|$ 이다.

[0165] 본 발명자들의 TLV 프로토타입의 뚜렷한 이점은 독립적인 펌프의 시스템을 사용하여 EEBLV를 제어할 수 있는 능력과 저장소의 BL 용량 측정 및 두 펌프의 BL 측정을 통해 EEBLV를 추정할 수 있는 능력이다.

[0166] 상기한 바에 따라, 도 18은, 일례로서, 시간 17분(1050초)부터 14.5분 동안 돼지(80kg)의 환기 동안 EEBLV(mL), 흡기량 $V_{흡기}$ (mL) 및 호기량 $V_{호기}$ (mL)의 측정값을 도시한다.

[0167] 목표로 하는 일회 호흡량: $V_T = 6 \text{ mL/Kg}$ (80 Kg당 $V_T=480 \text{ mL}$)

[0168] 목표로 하는 빈도: $F= 6 \text{ bpm}$

[0169] EEBLV는 저장소 내의 액체의 양으로 추정된다. 사용자에 의한 EEBLVref의 변경: 사용자는 EEBLV를 10 mL/Kg로부터 15 mL/Kg으로(800 mL에서 1200 mL으로) 증가시키기 위해 EEBLVref 값을 변경하고, 그 후 사용자는 EEBLVref를 15 mL/Kg로부터 10 mL/Kg으로 감소시킨다. 액체 흡기량 및 호기량은 목표로 하는 EEBLV에 도달하도록 조절된다(목표로 하는 일회 호흡량 = 480mL 미만으로).

[0170] 도 15 및 16은 기관 허탈이 발생할 때 호흡주기 데이터를 제공한다. 특히, 도 15는 시간 1450초부터 60초 동안

확대된 환기장치(도 5 및 도 6)를 사용하여 73 Kg의 돼지를 대상으로 한 실험을 보여준다. 압력의 점선(도 15의 (A))은 -250cmH₂O에서 허탈 한계에 해당하고, 빈도의 점선(도 15의 (C))은 6 bpm에서 목표로 하는 빈도를 보여주고, EEBLV의 점선(도 15의 (D))는 800 mL에서 목표로 하는 EELV를 보여준다. 약 15초 전에 목표에 도달한다: EEBLV = 800 mL/Kg(10.9 mL/Kg)(도 15의 (D)), Vt = 585 mL(8 mL/Kg)(도 15의 (C) 유량), F = 6 bpm(도 15의 (C)), 호기 시간 6 초. 15초 순간에서: 본 발명자들은 압력이 -250 cmH₂O에서 임계값에 도달할 때 허탈의 실시간 검측을 관찰하며, 호기 유량은 -120 mL/s로부터 -60 mL/s로 실시간으로 자동 감소되어 기도 허탈을 중지시킨다. 남은 호기 시간은 연장된 호기 시간이 약 11초가 되도록 연장된다. 따라서, 호흡 빈도는 연장된 호기 시간(25초 순간에서 계산됨)으로 인해 6 bpm으로부터 4 bpm으로 어김 없이 낮아진다. EEBLV는 어김 없이 (800 mL 대신) 785 mL로 낮아진다. 이러한 << 사고 >>에도 불구하고, EEBLV는 목표값인 800 mL 부근으로 조절된 상태를 유지한다. 25초 후에는 더 이상 허탈이 없다(도 15의 (A)).

[0171] 이제 도 16을 참조하면, 기도 허탈 현상이 발생하는 동안, 압력 강하가 Y-커넥터에서 측정되고, 압력이 기도 허탈 압력 한계에 도달하면 환기장치에 의해 기도 허탈이 검측된다. 일단 기도 허탈이 환기장치에 의해 검측되면, 호기 유량이 자동으로 감소하여 기도 허탈이 중단되므로 전체 기도 허탈을 방지한다. 유량 감소는 사용자가 설정한 기도 허탈 제어 비율 CC의 감소 비율에 비례한다. 기하 급수적인 호기 상 동안 기도 허탈이 발생하면 남은 호기 시간은 비율 CC의 역과 동일한 비율로 연장된다. 그런 다음, 호기 유량 프로파일이 감소 프로파일로 재계산되어 일회 호흡량의 호기를 완성한다. 기하급수적 상 전에 기도 허탈이 발생하면 호기 시간이 변경되지 않고 호기 유량 프로파일이 비율 CC와 동일한 비율로 감소한다. 또한, 기도 허탈이 검측되면 경보가 활성화되어, 다음 호기시 기도 허탈 현상을 방지하기 위해 환기 매개 변수를 조정할 필요가 있음을 작동자에게 경고한다.

[0172] 도 19 및 20은 확대된 환기장치(도 5 및 6)를 사용하여 돼지(60-80kg)에 대해 1시간의 액체 환기(A) 동안 측정된 신호 및 시간 138초(또는 2.3 분)의 액체 환기(도 19의 (B))으로부터 1분 동안과 시간 2433초(또는 40.55 분)의 액체 환기로부터 1분 동안의 동일한 신호를 도시한다. 펌핑 시스템이 있는 Y 커넥터에서 추정된 유량 (mL/s): 양수: 흡기 유량, 및 음수: 호기 유량(도 19의 (A) 및 도 20의 (A)). cmH₂O 단위의 압력(도 19의 (B) 및 도 20의 (B)), 실선: Y 커넥터에서 측정된 압력, 및 점선: 다른 값에서 설정된 한계 허탈. 순간 빈도 F(분당 호흡 또는 bpm)(도 19의 (C) 및 도 20의 (C)), 실선: 액체 환기장치에 의해 실현되는 F, 점선: 사용자가 설정한 목적하는 빈도 F.

[0173] 도 19의 (B)는 시간 2.3분의 액체 환기로부터 1분 동안 동일한 신호를 보여준다. 압력의 점선은 -250 cmH₂O에서 설정된 허탈 한계에 해당하고 점선은 원하는 빈도가 6 bpm으로 설정됨을 나타낸다. 0 내지 24(초): 허탈 없이 정상적인 액체 환기 3 주기. 측정된 빈도(F)는 6 bpm에서 설정된 원하는 빈도와 동일하다(10초 주기). 호기 프로파일은 Y-커넥터에서 측정된 압력이 -250cmH₂O 미만이기 때문에 허탈을 방지할 수 있다. 호기 시간은 7 초이다. 흡기 시간은 3 초이다. 24초 내지 60초: 3회의 허탈이 검측된다. 이때, Y-커넥터에서 측정된 압력은 -250cmH₂O 미만이다(사용자가 설정한 값). 24초에서, 호기 유량은 자동으로 -140 mL/s에서 -70 mL/s로 감소하고 호기 시간은 11초로 증가한다. 따라서, 추정된 순간 빈도는 6 bpm에서 4 bpm으로 감소한다(시간 34초에서).

[0174] 도 20은 시간 40.55분의 액체 환기로부터 1분 동안 측정된 신호를 보여준다. 0 내지 30(초): 허탈이 검측된다. 이때, Y-커넥터에서 측정된 압력은 -250 cmH₂O (작동자가 설정한 값) 미만이다. 4.2초에서, 호기 유량은 자동으로 -120 mL/s에서 -60 mL/s로 감소하고 호기 시간은 11초로 증가한다. 따라서, 추정된 순간 빈도는 목표 6 bpm 대신 4 bpm이다. 30초부터: Y-커넥터에서 측정된 압력이 -250 cmH₂O 미만이므로 허탈 없이 정상적인 액체 환기. 호기 시간은 7초이다. 흡기 시간은 3초이다. 따라서, 측정된 빈도(F)는 6 bpm에서 설정된 원하는 빈도와 동일하다(10초 주기).

[0175] **동일한 접근 방식을 사용하는 전체 액체 환기는 대형 돼지에서 초고속 냉각 및 안전을 제공할 수 있다.**

[0176] 대형 동물에서 TLV에 대한 관련 설정은 예비 실험에 의해 결정되었다. 도 11에 도시된 바와 같이, 체중이 67±3 kg인 4마리의 돼지를 TV 및 EEBLV를 각각 8 및 10 ml/kg으로 설정한 30분의 TLV로 처리하였다. FRC 이하로 EEBLV를 유지할 수 있었다. 31 내지 33 °C의 목표 온도 범위는 전신에서 20 분 이내에 달성되었다 (도 12 참조). 기체 교환은 기준선 환기와 비교하여 30분의 TLV 후 정상이었다. 30분의 TLV 후, 동물은 종래의 기체 환기를 재개하고 서서히 재가온되었다. 이들은 4 내지 6시간 이내에 환기가 중단되고, 이후 산소 보충 없이 동물 우리로 복귀하였다. 모든 동물은 호흡 불편의 어떠한 징후도 없이 탁월한 회복을 보였다. 폐 기체 교환은 동

맥혈 pH와 O₂ 및 CO₂의 분압에서 알 수 있듯이 종래의 기계적 환기에 비해 TLV 동안 변경되지 않았다(도 13). 또한, 혈중 산소 포화도는 TLV 후 첫날부터 후속 조치가 끝날 때까지 모든 동물에서 97-98 % 이상으로 유지되어 상기 절차에 대한 장기적인 폐 내성을 보여주었다. 10일 후, 이들은 폐 적출을 위해 안락사되었다. 도 14에 예시된 바와 같이, 체외이식된 폐의 CT 스캔 영상은 전체 폐 실질이 미만성 저음영 부분을 나타내므로 PFC 잔사의 가시적인 거시적 병소를 나타내지 않았다.

[0177] FRC 미만의 PFC로 불완전한 폐 충전 및 후속적인 일회 액체 환기를 통한 TLV에 대한 새로운 접근법이 개시되었다. 이는 폐가 주로 PFC로 완전히 충전되고 충전 단계 이후 완전히 탈기되어야 한다고 여겨졌던 이전의 믿음과 비교하여 급진적인 패러다임 전환을 나타낸다. TLV의 이러한 폐-보존적 접근 방식은 FRC 범위 미만에서 EEBLV를 연속적으로 제어하는 대형 동물을 위한 확대된 장치로 추가로 자동화되었다. 부분적인 액체 환기는 인간에게 시험되었지만, 가장 큰 시험은 이 절차의 실제적인 안전성에 대한 회의를 불러 일으켰다. 이러한 부정적인 결과는 경험적 추론(*a posteriori*)에 대한 해석이 제대로 이루어지지 않았고, 어떠한 방식의 액체 환기도 정확한 유도 방법과 상관 없이 그 자체로 외상 위험을 증가시키는 것으로 종종 과장되었다. 따라서, TLV 동안 폐 역학을 정확하게 평가하는 것과 자발적 호흡을 재개한 후 이의 지연된 결과를 평가하는 것이 중요했다. 여기서, 본 발명자들은 EEBLV를 예상 FRC 미만으로 제어할 때 TLV가 안전하게 유도될 수 있음을 보여준다. 이러한 절차는 새끼 돼지와 대형 돼지에서 초고속 냉각을 제공하여 소형 동물의 이전 결과를 강화할 수 있었다. 이는 폐 세척, 약물 전달 또는 폐 영상화를 위한 액체 환기의 다른 적용을 넘어서 심장마비 환자의 목표 온도 관리에 대한 유망한 관점을 열어준다.

[0178] 지금까지 TLV에 대한 대부분의 보고는 EEBLV와 TV가 각각 평균 20-30 ml/kg 및 15-30 ml/kg인 소아 호흡기 질환의 동물 모델에서 이루어졌다. 주된 근거는 TLV가 공기-액체 계면을 완전히 없애고 폐포 모집을 최적화할 수 있다는 것이다. 그러나, 장기적인 폐 회복은 자발적 호흡을 재개한 후 거의 평가되지 않았기 때문에 결과의 해석이 명백하게 종종 제한되었다. 여기서, 이러한 접근 방식은 실제로 해로울 수 있으며, 초기 상에서 공기-액체 계면이 완전히 없어지지 않더라도 낮은 EEBLV로 불완전한 충전이 선호되어야 한다는 것이 입증되었다. 예를 들어, 본 발명자들은 압력-용량 곡선 분석도 수행하였으며, 이는 약 40 ml/kg의 액체 용량과 15 cmH₂O의 폐포 압력에서 굴곡점이 발생하여 이 지점을 넘으면 과팽창 및 폐포 과잉확장이 발생할 수 있음을 시사한다. 이는 또한 급성 호흡 곤란 증후군 환자의 부분 액체 환기 실패에 대한 가능성 있는 설명을 해줄 수 있다. 실제로, 이전에 언급한 피벗 시험(pivot trial)은 PEEP = 13 cmH₂O 및 TV = 8-10 ml/kg에서 종래의 기체 환기 동안 10 또는 20 ml/kg의 퍼플루브론(perflubron)의 정적 기관내 투여를 시험하였다. 이는 현재 연구에서 관찰된 폐포 압력보다 훨씬 높은 평균 30 cmH₂O의 높은 흡기말 폐포 압력으로 이끈다. 이는 부분 액체 환기의 잠재적인 이점을 완전히 훼손시키는 매우 높은 폐 용량을 초래할 수 있다. 전반적으로, 본 발명자들의 발견은 TLV의 가장 잘 견디는 상태가 FRC 미만의 폐 충전과 관련이 있으며, 이는 상부 폐 영역에서 특정 수준의 폐포 제거를 유발할 수 있음을 시사한다. 이러한 폐포 비축은 액체 환기 동안 일회 호흡량의 액체를 후속적이고 안전하게 추가할 수 있게 한다. 따라서, 호기시 액체 분포의 일정 수준의 이질성은 역설적으로 더 보존적일 수 있다.

[0179] 중요한 발견은 또한 폐-보존적 TLV가 새끼 돼지와 다자란 돼지 모두에서 매우 빠른 냉각 효과를 발휘한다는 것이다. 이는 체중이 최대 80kg인 동물에서 이러한 발견을 확인한 첫 번째 연구로서, 체중과 무관한 TLV의 냉각 속도를 추가로 강조한다. 이러한 냉각은 다자란 토끼의 심장마비 후 강력한 신경학적 이점을 제공하는 것으로 나타났다. 추가 실험에서, 본 발명자들은 또한 저산소성 허혈성 뇌병증 후 심장마비의 신생아 모델에서도 이점이 관찰될 수 있음을 보여주었다. 이는 허혈성 손상 후 저체온이라는 매우 좁은 치료학적 윈도우의 가설을 뒷받침한다. 치료용 저체온으로 치료받는 인간의 경우, 일반적으로 최소한 3-4 시간의 냉각 후에 목표 온도에 도달하는 반면 TLV는 30분 이내에 전신 냉각을 제공한다. 일부 기술은 급속한 국소 냉각을 제공하는 것으로 나타났지만 TLV는 헬멧 또는 부비동내 냉각을 사용하여 뇌와 같은 단일 신체 구획이 아니라 전신을 급속 냉각시킬 수 있다.

[0180] 마지막으로, 기술적 도전이 극복되었다. 최초로, 최대 80kg의 대형 동물에서 TLV를 수행할 수 있는 자동 액체 환기장치가 개발되어 사용되었다. 발명자가 아는 한, 이는 또한 자발적 호흡을 재개한 후 대형 동물에서 TLV의 폐 결과에 대한 첫 번째 입증이기도 하다. 이로써 TLV는 인간에 대한 추가 응용을 위한 현실적인 전략이 된다.

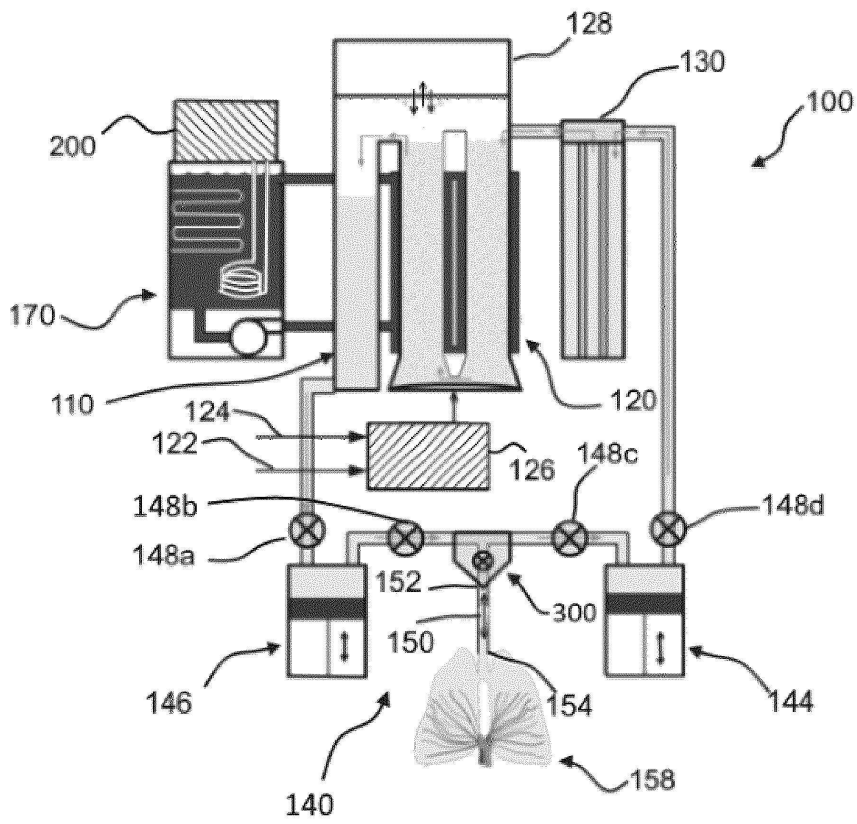
[0181] 결론적으로, 과불화탄소의 폐 용량을 FRC 미만으로 정확하고 신뢰성 있게 제어한 TLV는 불완전한 초기 탈기에도 불구하고 새롭고 안전한 방식으로 TLV의 완전한 잠재력을 제공할 수 있음이 입증되었다. 이는 부분적으로 충전된 폐의 "일회"액체 환기를 통한 패러다임 전환을 구성하며, 이는 이전에 알려진 TLV 접근 방식과 크게 다르며

안전한 임상적 변환에 대한 유망한 관점을 열어준다.

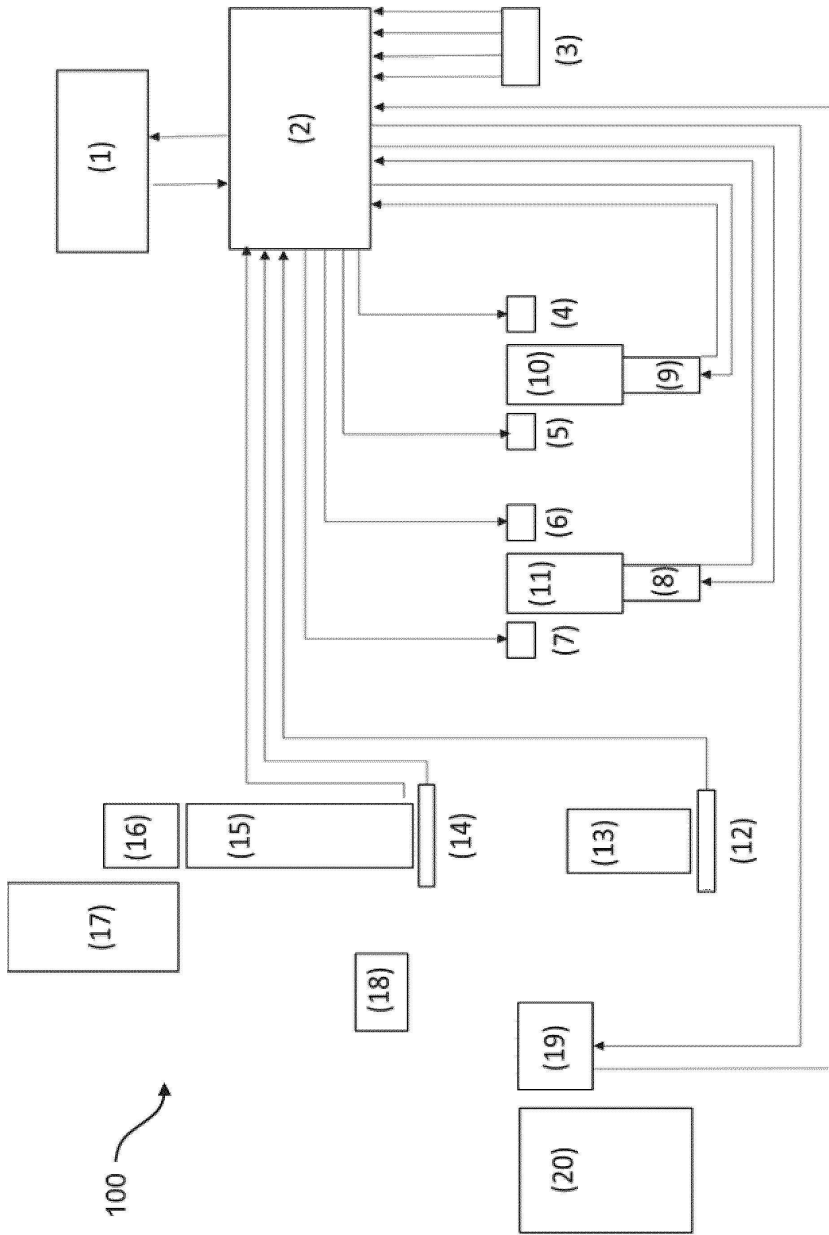
- [0182] 당분야의 통상의 지식을 갖는 자는 저체온을 유도하기 위한 방법, 환기장치 및 장치의 설명이 단지 예시일 뿐이며 어떤 식으로든 제한하려는 의도가 없음을 인식할 것이다. 다른 실시양태는 본 발명의 이점을 갖는 당분야의 통상의 기술을 갖는 자에게 그 자체로 용이하게 제안할 것이다.
- [0183] 또한, 저체온을 유도하기 위한 개시된 방법, 환기장치 및 장치는 현재 액체 환기 기술의 완성도 부족과 관련된 기존 요구 및 문제에 대한 유용한 솔루션을 제공하도록 맞춰질 수 있다.
- [0184] 명확성을 위해, 저체온을 유도하기 위한 방법, 환기장치 및 장치를 구현하는 통상적인 특징의 전부가 제시 및 기재되지는 않는다. 물론, 저체온을 유도하기 위한 방법, 환기장치 및 장치의 실제 구현을 개발할 때, 응용-, 시스템- 및 비즈니스-관련 제약 조건 준수와 같은 개발자의 특정 목표를 달성하기 위해 수많은 구현에 특이적인 결정을 내려야 할 수 있다는 것과 이러한 특정 목표는 구현마다, 개발자마다 다를 수 있다는 것을 이해할 것이다. 더욱이, 개발 노력은 복잡하고 시간 소모적일 수 있지만 그럼에도 불구하고 본 발명의 이점을 갖는 인공 환기장치 분야의 통상의 기술자에게는 통상적인 엔지니어링 작업이 될 것임을 이해할 것이다.
- [0185] 다양한 네트워크 링크가 본 발명의 맥락에서 암시적으로 또는 명시적으로 사용될 수 있다. 링크는 무선 링크로 표시 될 수 있지만 동축 케이블, 광섬유, 카테고리 5 케이블 등을 사용하는 유선 링크로 구현될 수도 있다. 유선 또는 무선 액세스 포인트(도시되지 않음)가 링크 사이에 존재할 수 있다. 마찬가지로, 임의 개수의 라우터(도시되지 않음)가 존재할 수 있으며 링크의 일부가 인터넷을 추가로 통과할 수 있다.
- [0186] 본 발명은 상이한 모듈들이 상호간에 정보를 교환하는 방식에 영향을 받지 않는다. 예를 들어, 제어 유닛의 메모리 모듈 및 프로세서 모듈은 병렬 버스에 의해 연결될 수 있지만, 직렬 연결에 의해서도 연결될 수 있거나 본 발명의 교시에 영향을 주지 않으면서 중간 모듈(도시되지 않음)을 포함할 수 있다.
- [0187] 방법은 일반적으로 원하는 결과로 이어지는 단계들의 자체-일관된 시퀀스로 간주된다. 이러한 단계에는 물리적 양의 물리적 조작이 필요하다. 반드시 그런 것은 아니지만 일반적으로 이러한 양은 저장, 전송, 결합, 비교 및 기타 조작이 가능한 전기 또는 자기/전자기 신호의 형태를 취한다. 주로 일반적인 사용의 이유로 이러한 신호를 비트, 값, 매개 변수, 항목, 요소, 대상, 기호, 문자, 용어, 숫자 등으로 지칭하는 것이 때때로 편리하다. 그러나, 이러한 모든 용어 및 유사한 용어는 적절한 물리적 양과 연관되어야 하며 이러한 양에 적용되는 편리한 라벨에 불과함을 유의해야 한다.
- [0188] 본 발명의 설명은 예시의 목적으로 제시되었지만, 개시된 실시양태에 한정되거나 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 당분야의 통상의 기술자에게는 많은 변경 및 변화가 명백할 것이다. 실시양태는 본 발명의 원리 및 그 실제 적용을 설명하고 다른 고려된 용도에 적합할 수 있는 다양한 변경이 이루어진 다양한 실시양태를 구현하기 위해 당분야의 통상의 기술자가 본 발명을 이해할 수 있도록 선택되었다.

도면

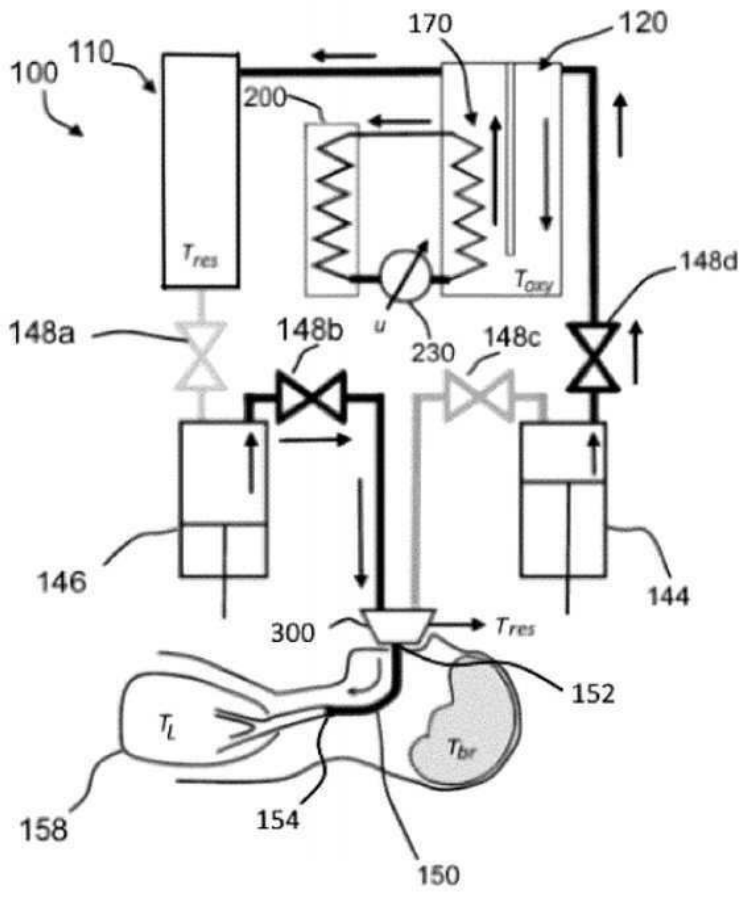
도면1



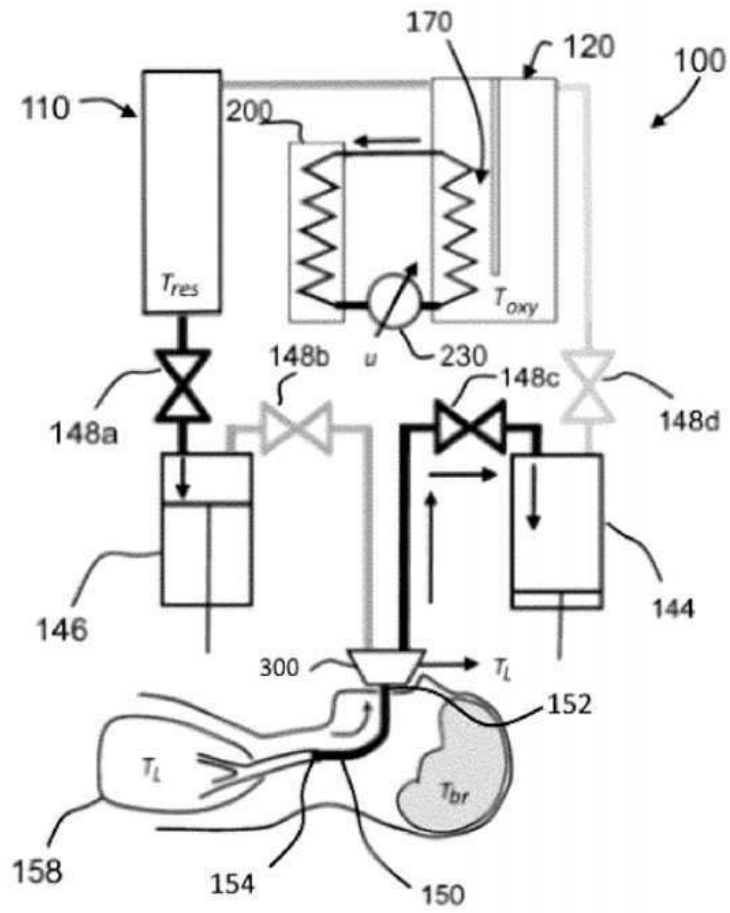
도면2



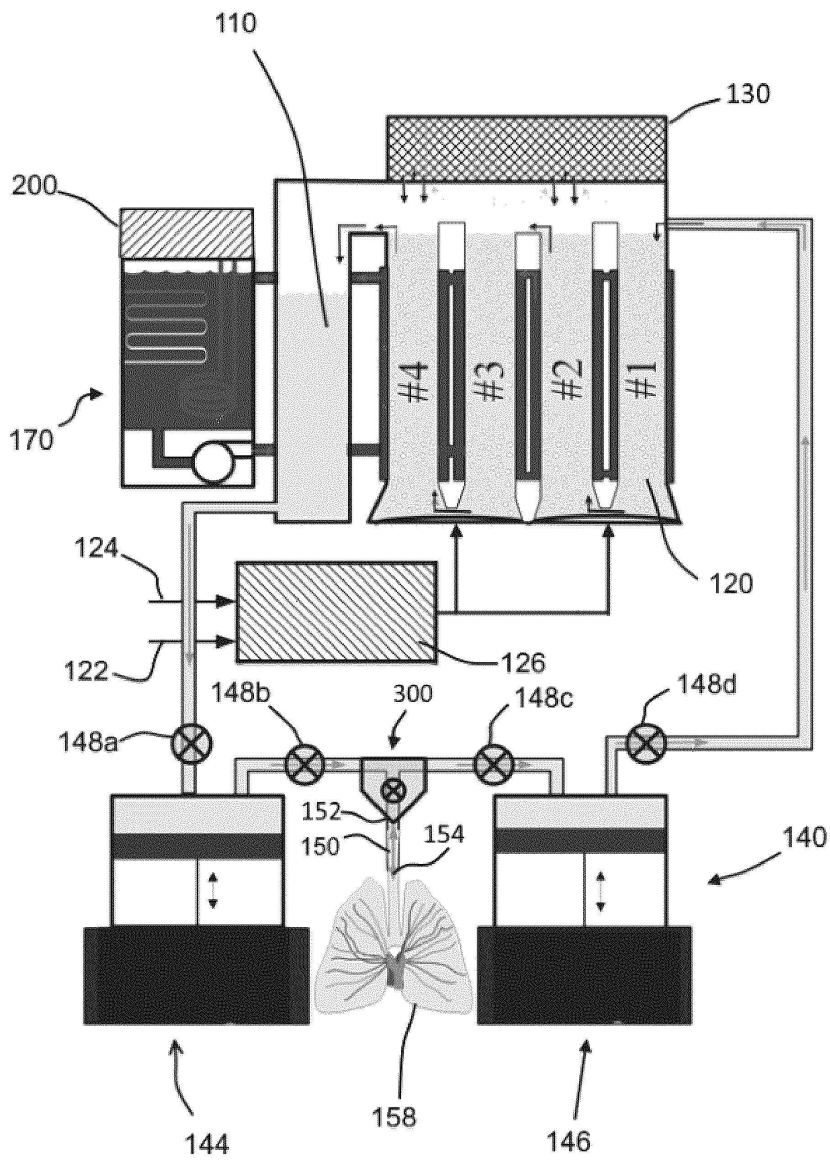
도면3



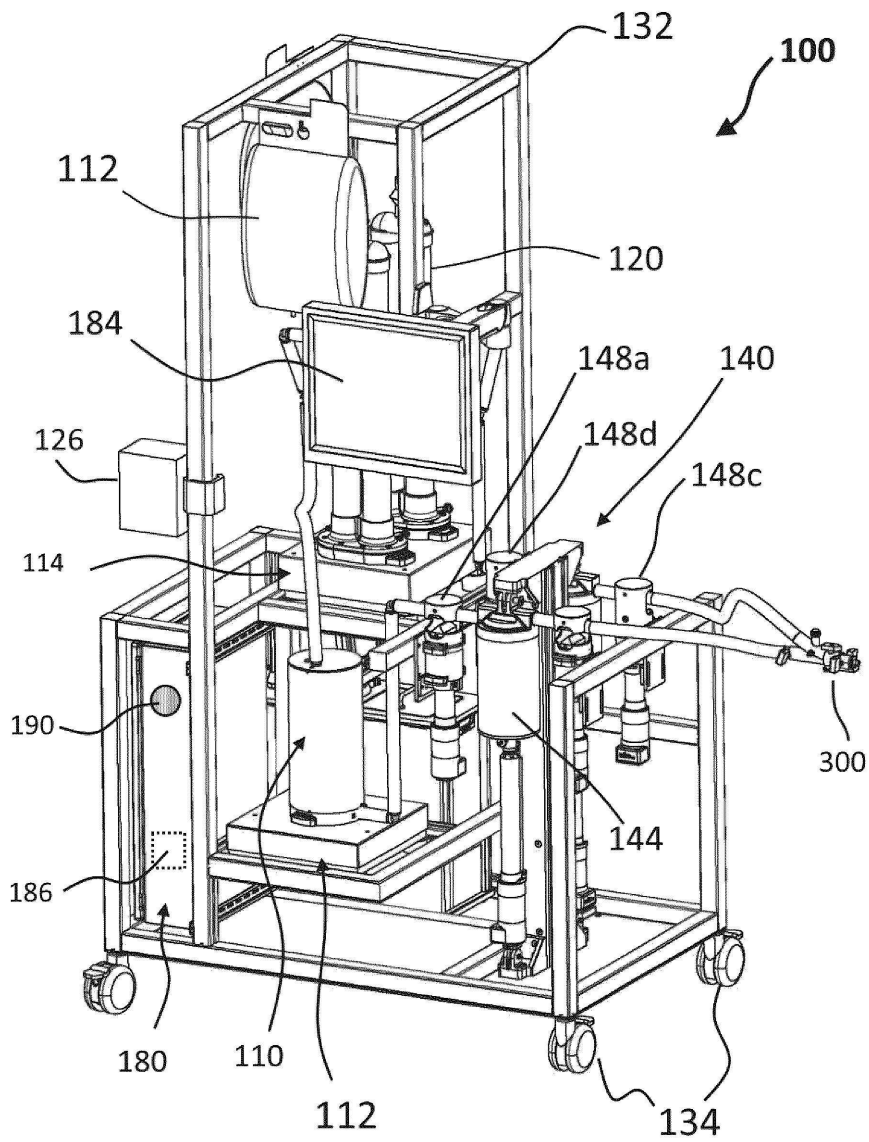
도면4



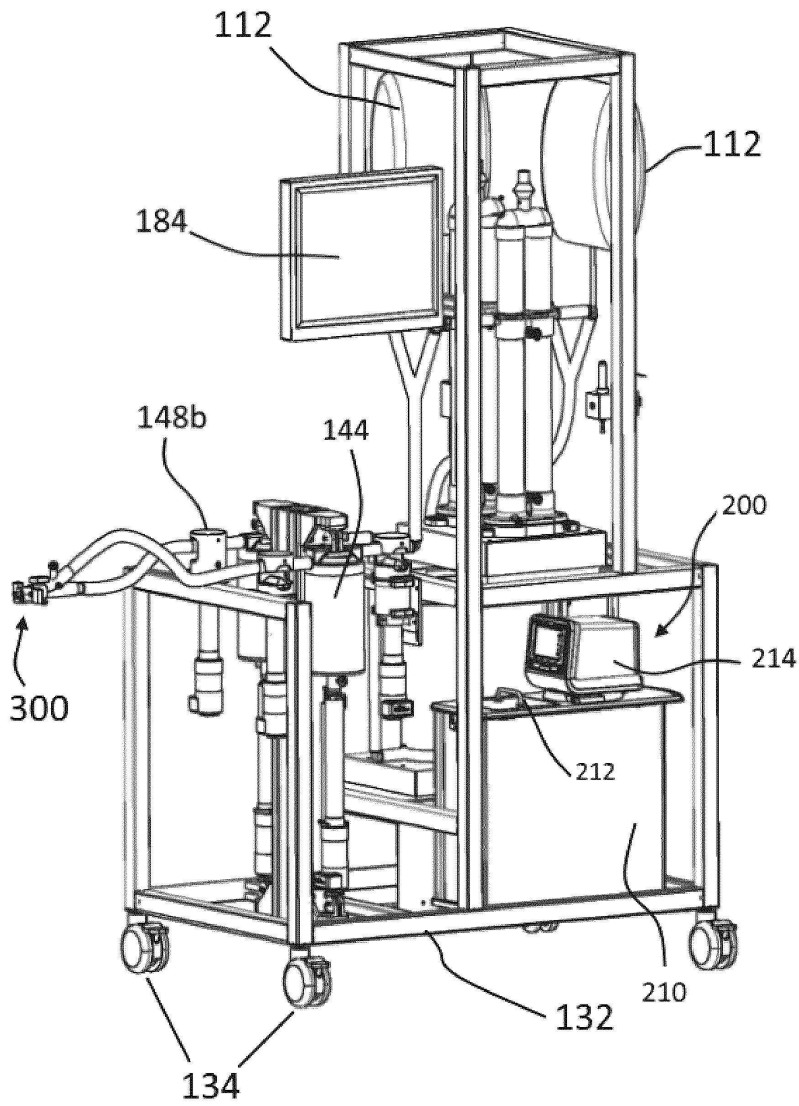
도면5



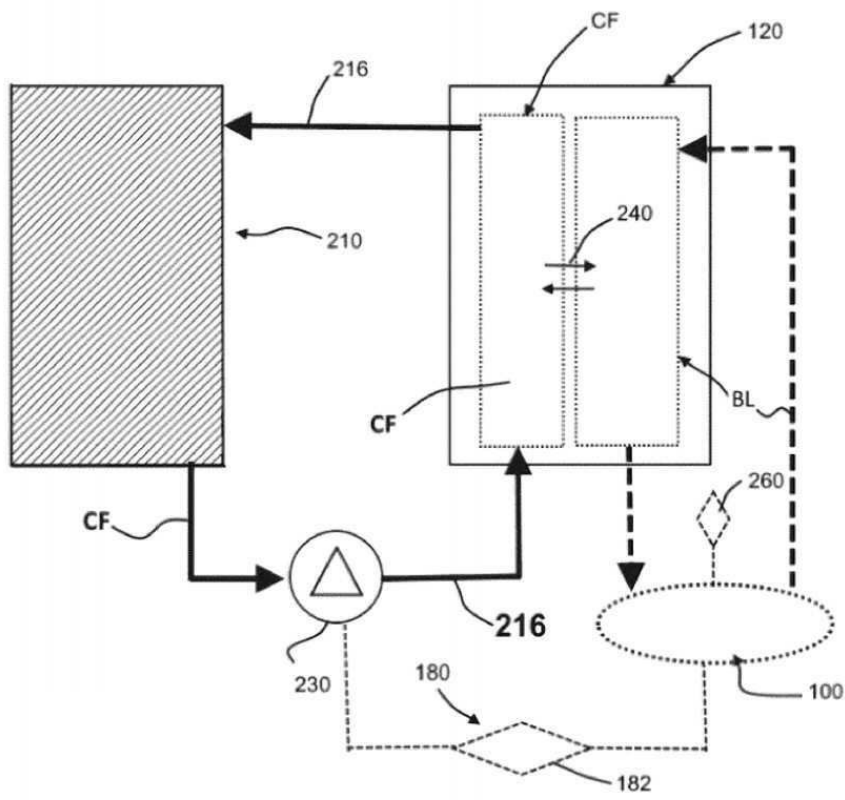
도면6a



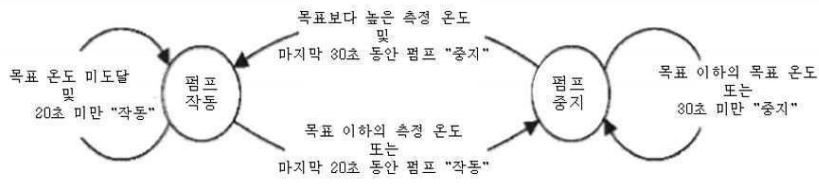
도면6b



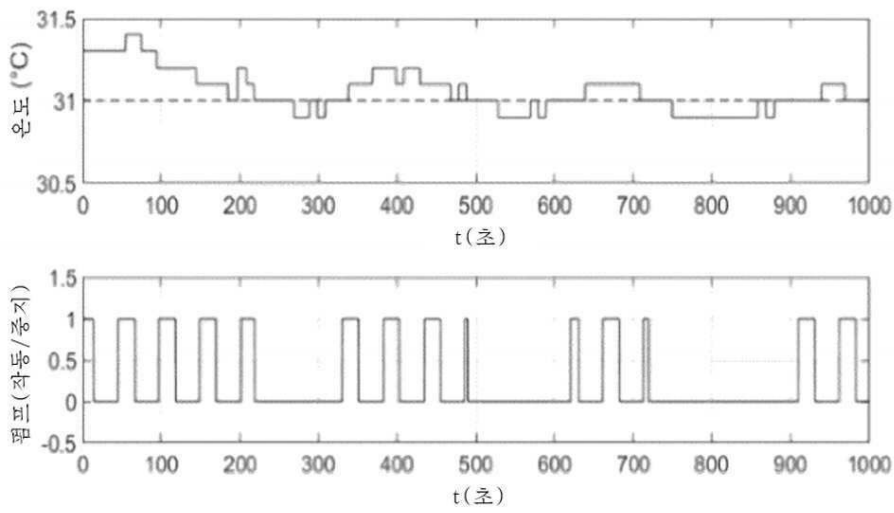
도면7



도면8

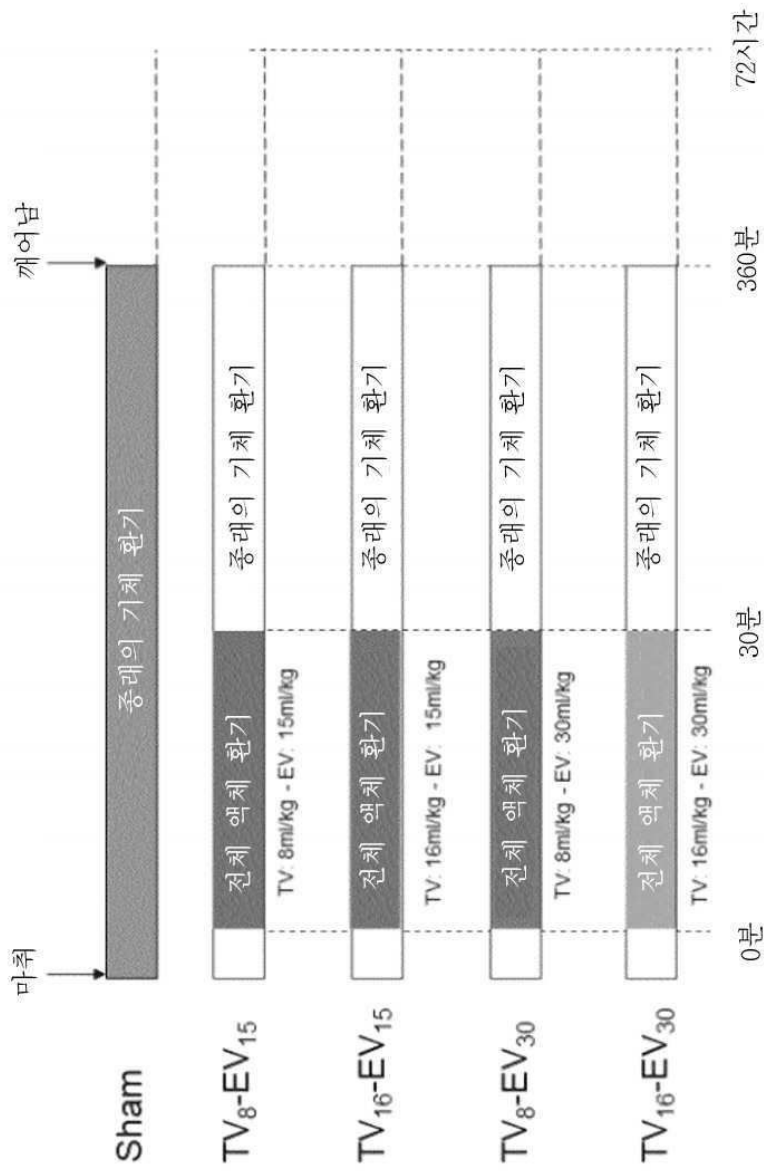


(A)

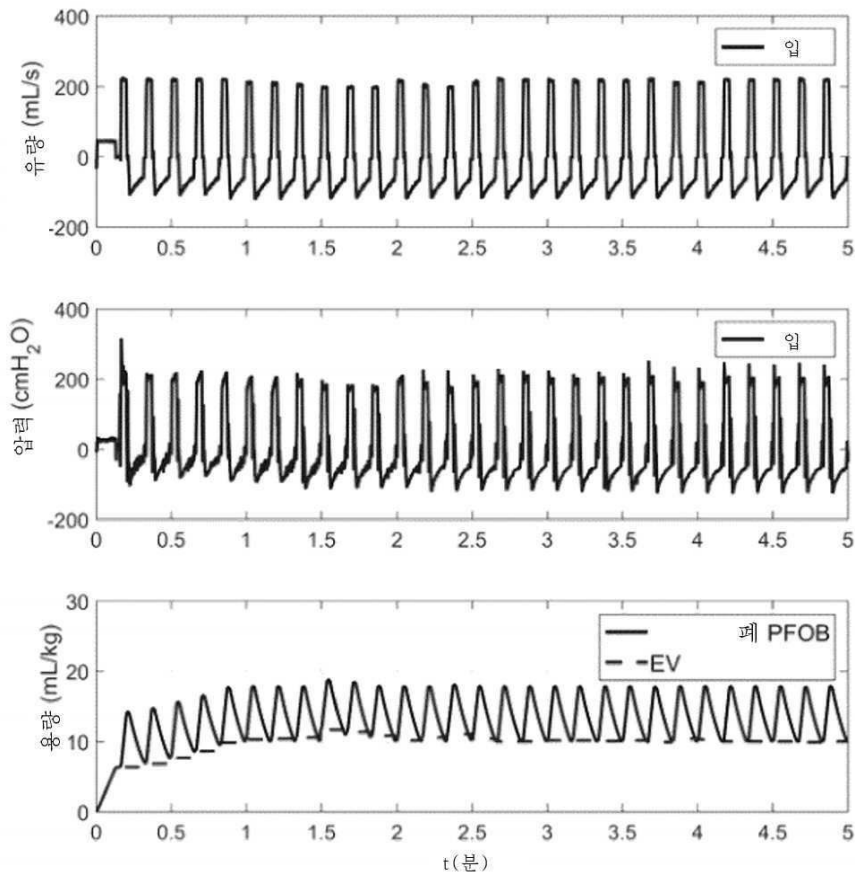


(B)

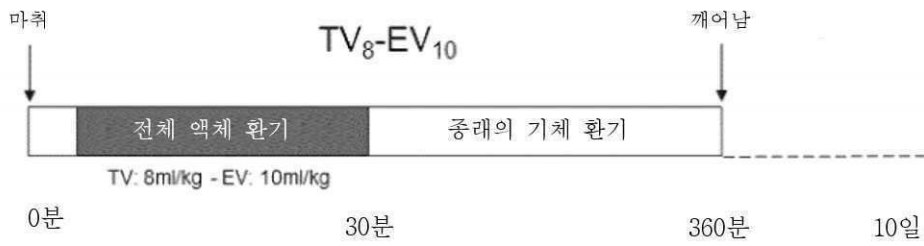
도면9



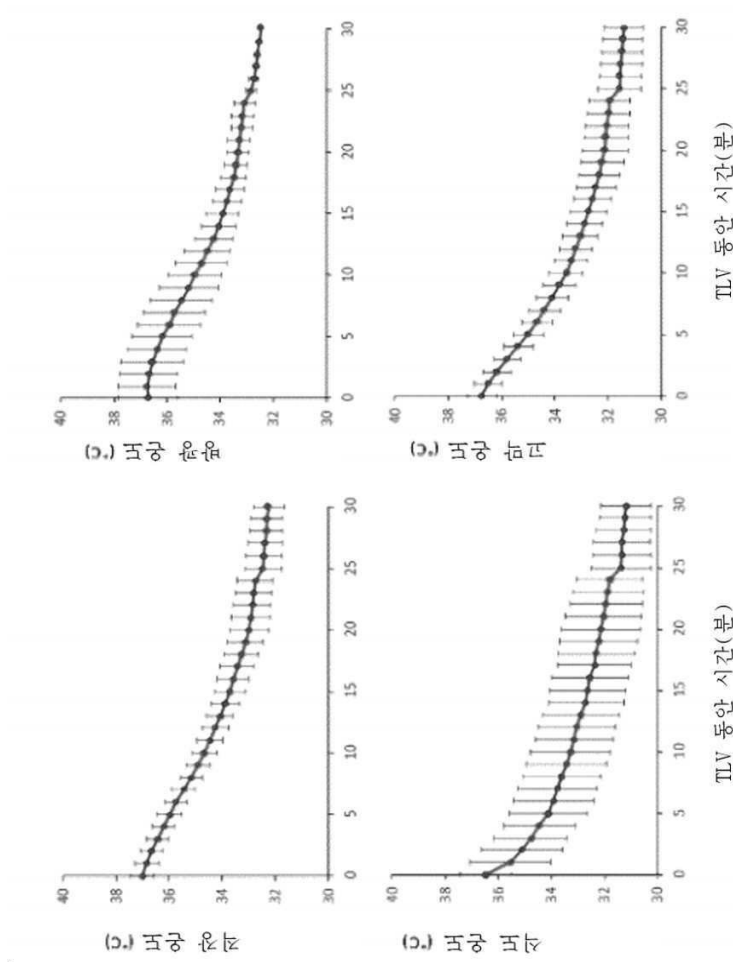
도면10



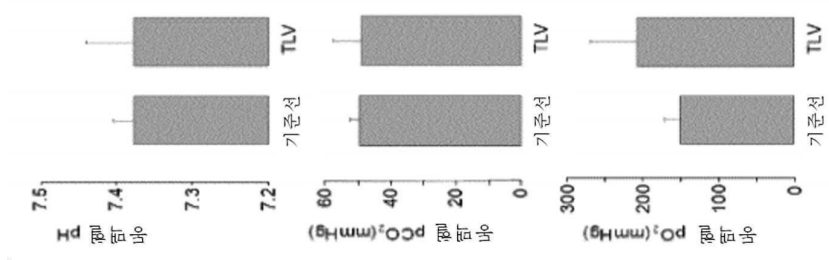
도면11



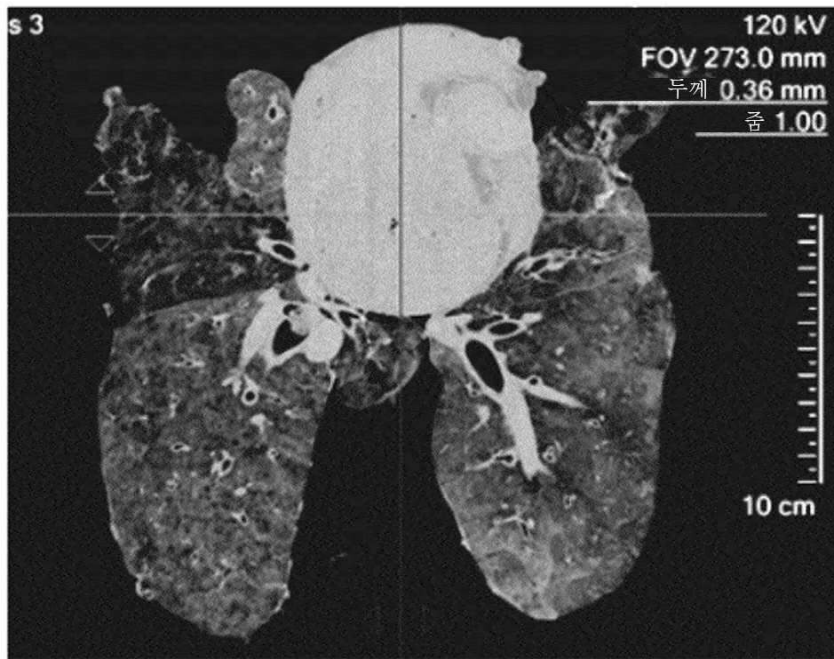
도면12



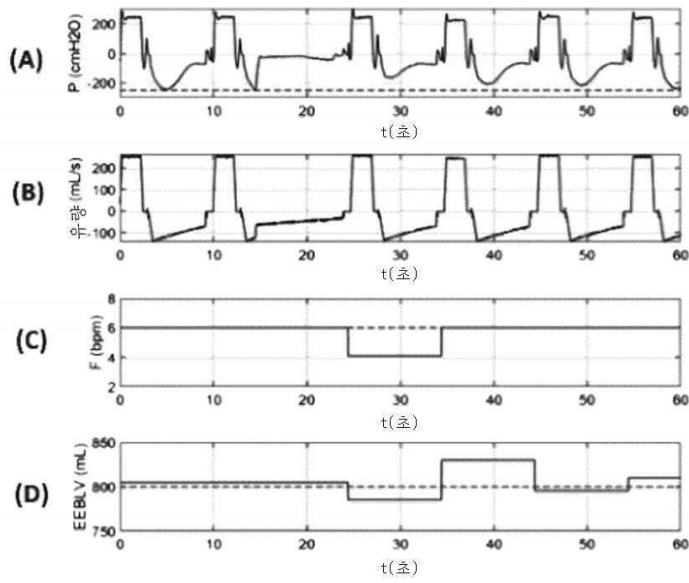
도면13



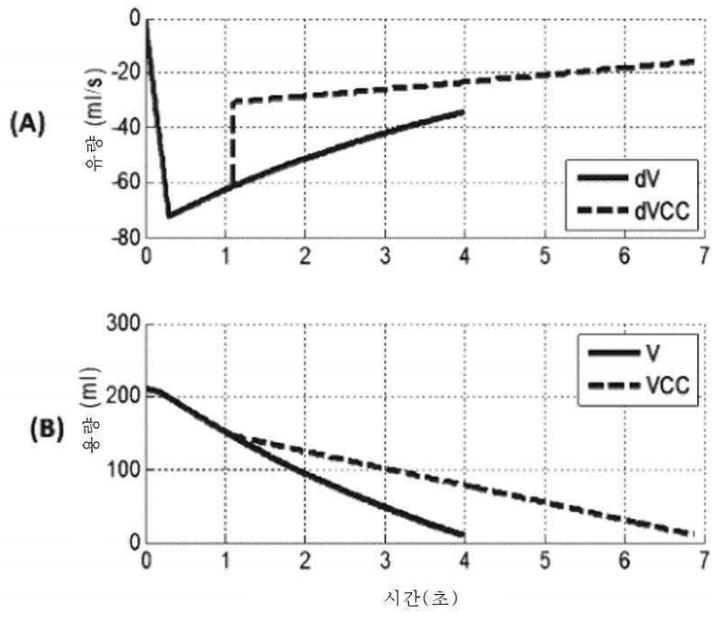
도면14



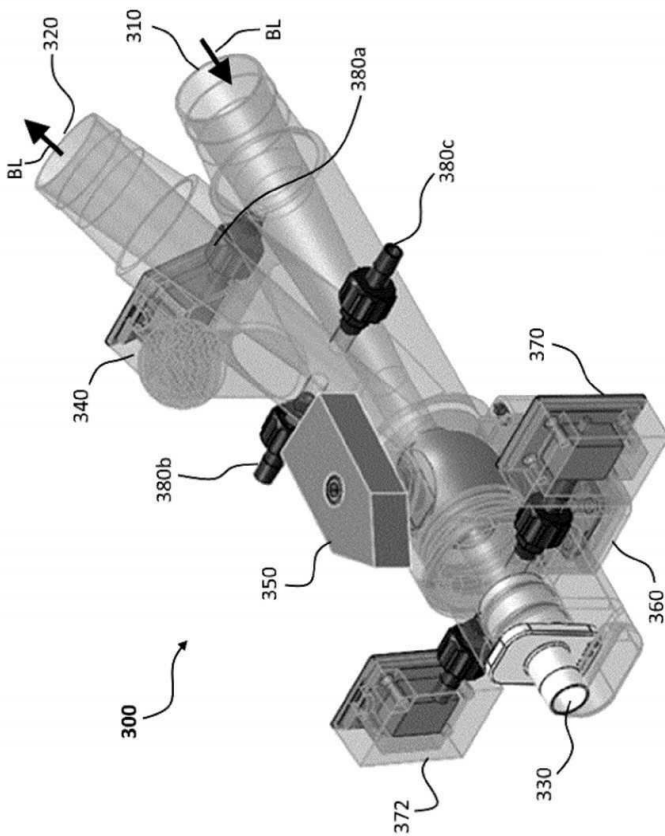
도면15



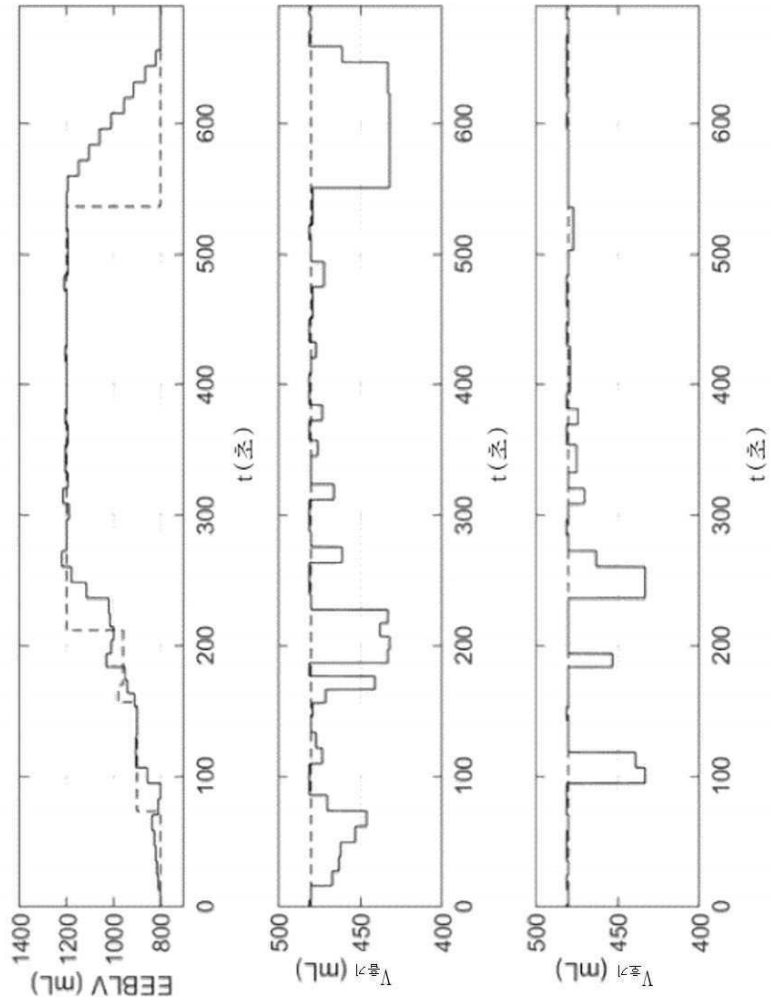
도면16



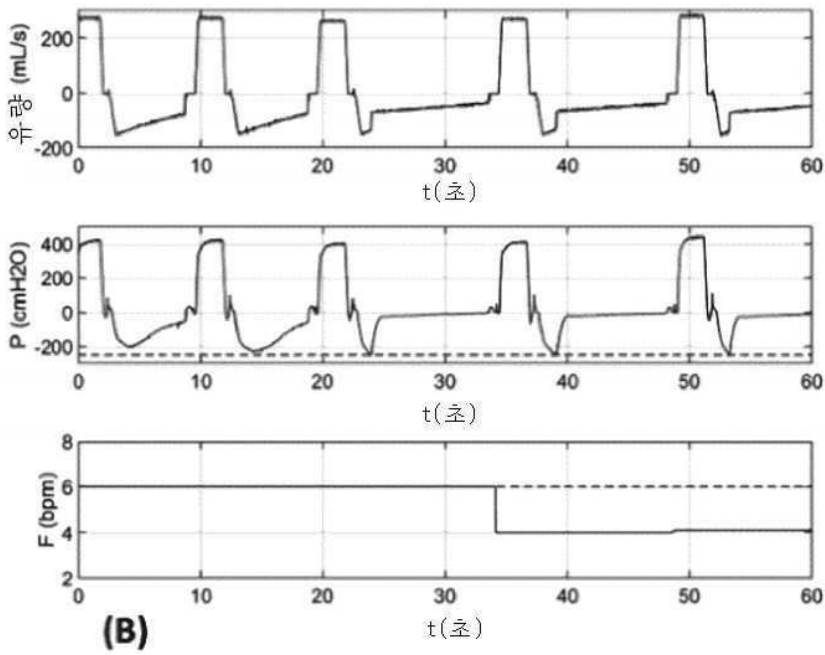
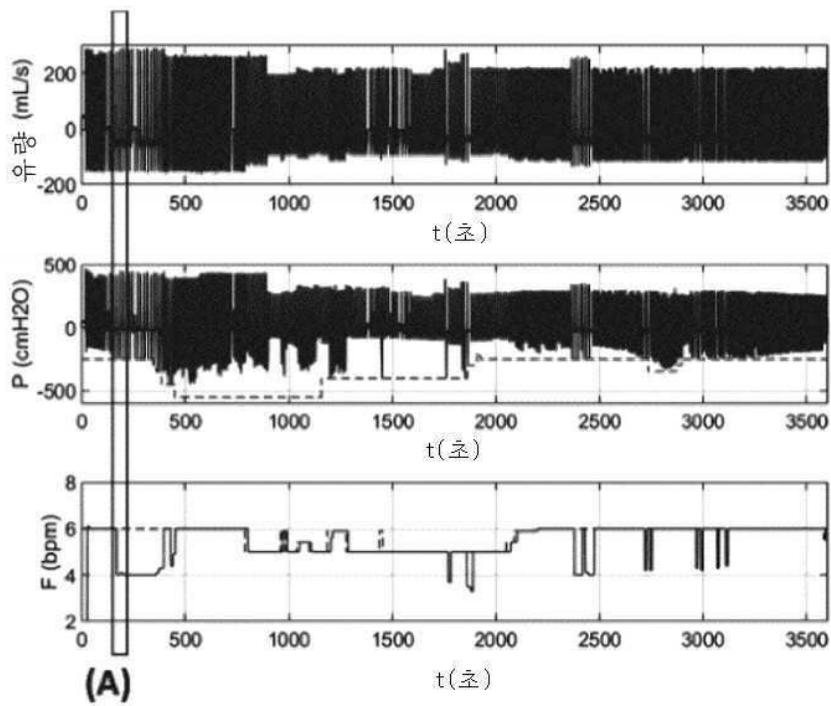
도면17



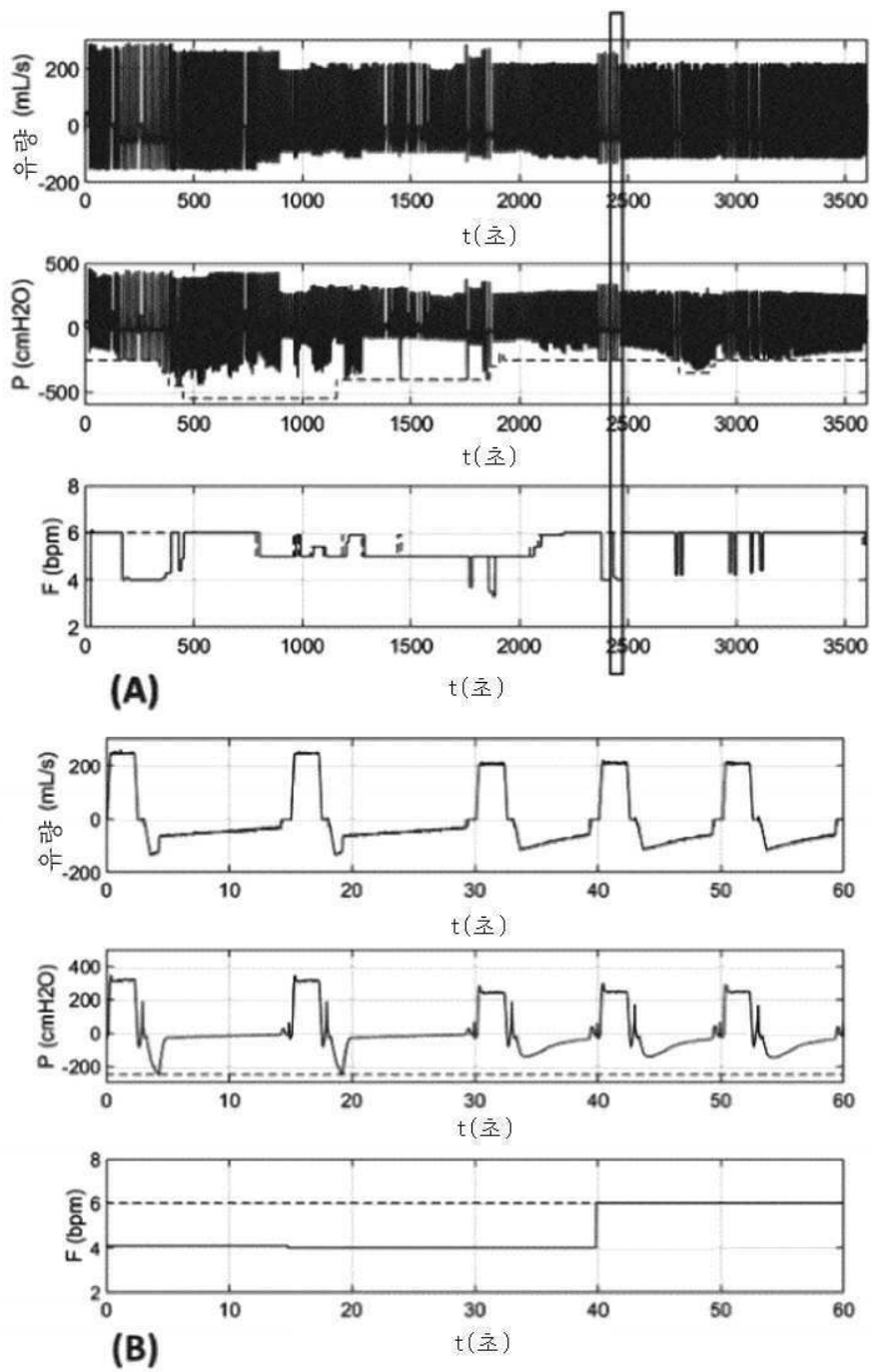
도면18



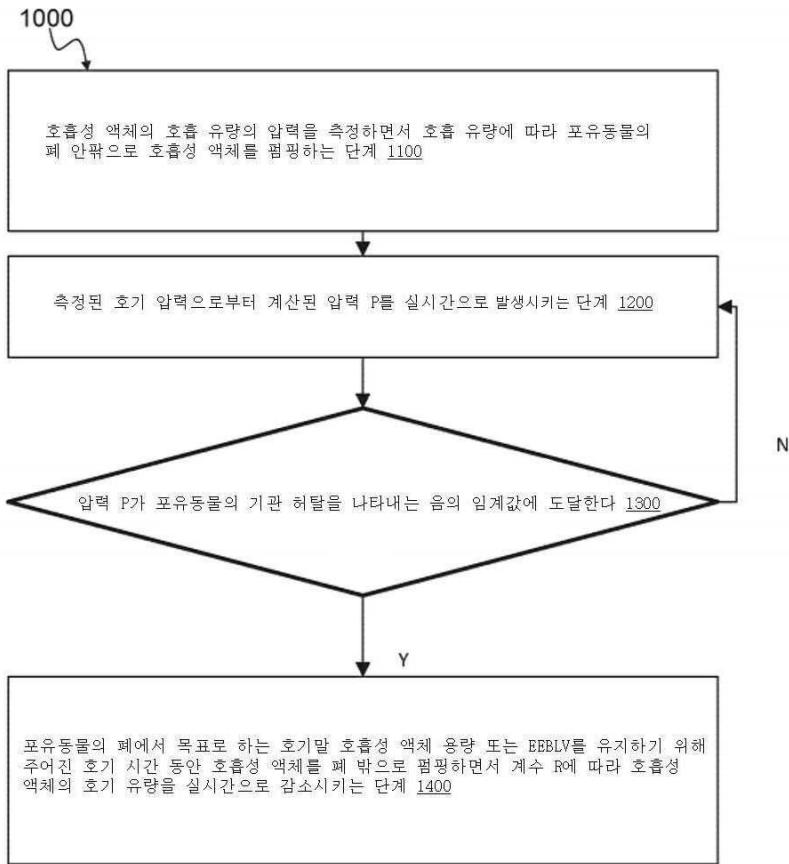
도면19



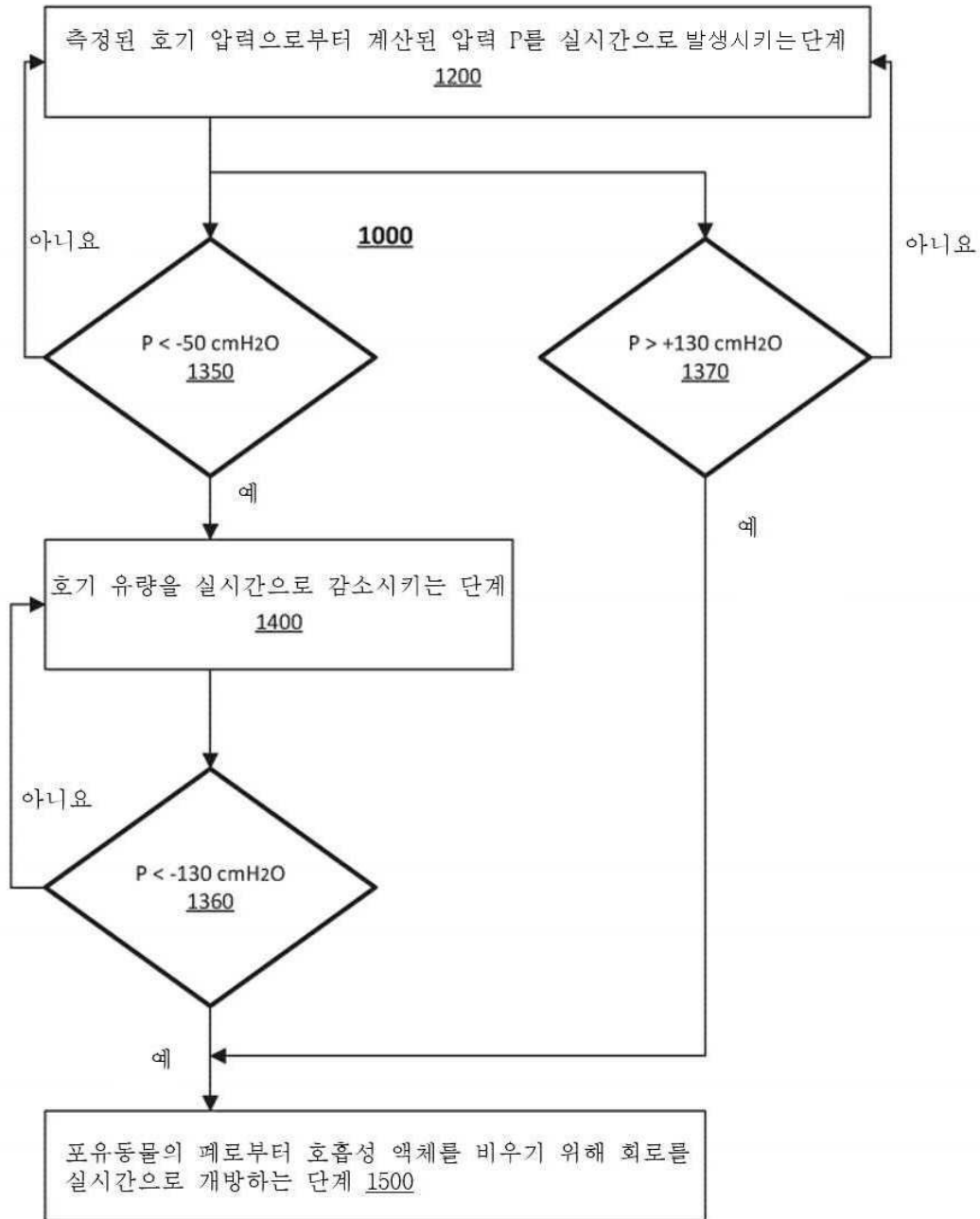
도면20



도면21



도면22



도면23

