NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **310961** (13) B1

(51) Int Cl[7] A 61 M 11/00, 15/00, 15/02, A 62 B 7/10

Patentstyret

| | | | |
|---|---|---|---|
| (21) Søknadsnr | 19943349 | (86) Int. inng. dag og søknadsnummer | 1993.03.08, PCT/US93/02518 |
| (22) Inng. dag | 1994.09.09 | (85) Videreføringsdag | 1994.09.09 |
| (24) Løpedag | 1993.03.08 | (30) Prioritet | 1992.03.11, US, 850383 |
| (41) Alm. tilgj. | 1994.11.10 | | |
| (45) Meddelt dato | 2001.09.24 | | |

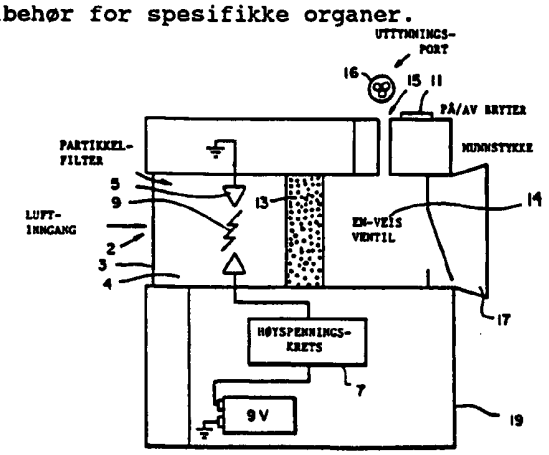
(71) Patenthaver The General Hospital Corp, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, US
(72) Oppfinner Warren M. Zapol, Concord, MA, US
(74) Fullmektig Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Inhalator som produserer en blanding bestående av luft og nitrogenoksid for åndedrettsterapi, samt system og fremgangsmåte for denne produksjonen**

(56) Anførte publikasjoner IND. ENG. CHEM. FUNDEN., 1977, VOL., NR. 2 (DONOHOE ET AL.)
US 4336798

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen angår et system for å produsere en blanding bestående av nitrogenoksid og luft for behandling av medisinske tilstander. Oppfinnelsen muliggjør ubegrenset produksjon av nitrogenoksid på et hvilket som helst sted ved bruk av bare luft og en kilde for elektrisitet. Et elektrisk gnistkammer (4) er utstyrt med elektroder (5) adskilt ved et luftgap (9). En elektrisk krets (7) leverer en høy spenning til elektrodene (5) og induserer en elektrisk gnistutladning over elektrodene (5). Den elektriske gnistutladning produserer nitrogenoksid blandet med luft. Blandingen av nitrogenoksid og luft blir videre renset og blandet med andre gasser og/eller pulmonal-terapeutiske agenser, og den terapeutisk-virkende gassblanding leveres til forskjellige organer i en menneskekropp ved bruk av tilbehør for spesifikke organer.



Denne oppfinnelsen angår en fremgangsmåte og et system for å produsere nitrogenoksid blandet med luft eller andre gasser for bruk i medisin.

Nitrogenoksid er av avgjørende betydning for mange biologiske systemer (G. Kolada, The New York Times, 2. juli 1991, side C1). Kolada indikerer at nitrogenoksid medierer styringen av blodtrykk, hjelper immunsystemet til å drepe invaderende parasitter som entrer cellene, stopper kreftceller fra å dele seg, overfører signaler mellom hjerneceller, og bidrar til massedød av hjerneceller som kan svekke mennesker med et slag eller Huntington's sykdom.

Det ble vist at nitrogensyre medierer avslapping av glattmuskel i magen (K.M. Desai m.fl., Nature, Vol. 351, 6, juni 1991, side 477. Desa m.fl. demonstrerte at adaptiv avslapping i isolert mave på marsvin blir mediert med et ikke-adrenerg, ikke kolinerg (NANC) nerve-transportmedium. Videre viste de at dette NANC nevro-transportmedium ikke kan skjelnes fra nitrogenoksid utledet fra L-arginin. Forfatterne konkluderte at det er sannsynlig at nitrogenoksid er en endelig felles mediator for glattmuskelavslapping.

Glattmuskel finnes, for eksempel, i veggene i blodkarene, bronkia, mave/tarm-kanaler og urinveiene. Administrasjon av nitrogenoksidgass i lungene ved inhalasjon kunne produsere lokalisert glattmuskel-avslapping uten sideeffekter. Denne karakteristikken kan brukes i medisin til å behandle bronkial konstriksjon og høyt blodtrykk i lungene, lungebetennelse osv.

Nitrogenoksid er nå kjent for å være en viktig naturlig forekommende lokal cellehormon, den såkalte endotel-utledede avslappingsfaktor. Denne faktor blir produsert i mange celler (for eksempel endotelceller som forer blodkarene, bronkia, tarmer, blære, livmor og andre hule organer) ved enzymet nitrogenoksidsyntetase (nå kjent for å være en familie på minst seks enzymer) fra arginin. Så snart NO er utløst, binder den seg raskt til enzymet glanilatsyklase i glattmuskel-celler, øker syklisk goanilatmonofosfat (syklisk GMP), reduserer kalsiumnivået mellom cellene, og forårsaker dermed glattmuskel-avslapping.

Inhalert nitrogenoksid, som demonstrert ved et antall pilotstudier i dyr og mennesker, er en virksom lokal pulmonal vasodilator og bronkodilator uten systemeffekt. NO har en bemerkelsesverdig evne til å forbedre tilpasningen av ventilasjon med perfusjon, og dermed øke den skadede lunges oksygen-transporteffektivitet og å heve arterienes oksygenspenning. Til dato er NO den eneste pulmonalvasoaktiv gen som er kjent med slike selektive egenskaper, og har således et en-

ormt potensiale i behandling av akutte og kroniske lunge-sykdommer med pulmonal bronko-konstriksjon og vaso-konstriksjon.

Bronko-dilatorer er medisiner som brukes til å redusere luftveienes reaktivitet og til å reversere bronkial krampe forårsaket av forskjellige sykdommer, så som astma, forverring av kroniske pulmonalblokkerende sykdommer, allergiske og anafilaktiske reaksjoner og andre. Flere klasser av bronko-dilatorer har vært benyttet, hver med sin egen virkningsmodus, toleranse og uønskede sideeffekter.

Beta-agonister, representert ved epinefrin og isoproterenol, induserer bronko-dilasjon ved å stimulere reseptorer som øker adenylsyklase-konsentrasjoner og produksjon av intracelle syklisk adenosinmonofosfat (AMP). De kan tilføres ved aerosol, gjennom munnen eller gjennom huden. Administrasjon av disse agensene forårsaker betydelige uheldige hjerteeffekter, så som hurtig puls, hjertebank, endringer i blodtrykk og andre sideeffekter, deriblant angst, skjelving, kvalmhet og hodepine. Nyere, $beta_2$-selektive agonister, for eksempel albuterol, har færre sideeffekter og en noe langsommere begynnelse av virkningen.

*Teofyllin-preparater er mindre virksomme bronko-dilatorer enn betaagonister*, og har et smalere terapeutisk toksisk vindu. Den mekanismen som er ansvarlig for bronko-dilatoreffekten av teofyllin er sannsynlig via syklisk AMP. Sideeffekter som ofte forårsakes av teofyllin er nervøshet, kvalmhet, oppkasting, anorexia og hodepine. Videre, at med høye nivåer kan teofyllin forårsaker hjerteforstyrrelser.

Antikolinerge medisiner så som atrofin, metylnitrat og ipratrobiumbromid administrert ved aerosol er effektive bronkodilatorer med forholdsvis små sideeffekter. De har imidlertid en langsom startvirkning, og 60 til 90 minutter kan være nødvendig for å oppnå topp bronkodilasjon.

Nitrogenoksid er unik idet den kombinerer rask virkning som oppstår innen noen få sekunder, med fravær av systemiske effekter. Så snart den er inhalert, diffunderer den gjennom porene i lungene og inn i blodstrømmen, hvor den blir raskt inaktivert ved kombinasjon med hemoglobin. Bronkodilator-effekten av inhalert nitrogenoksid er således begrenset til luftveiene, og vasodilator-effekten av inhalert nitrogenoksid er begrenset til lungeårene.

Denne unike evne av nitrogenoksid til å dilatere årene i lungene selektivt, kan også brukes til behandling av enten akutt eller kronisk høyt blodtrykk i lungene. Høyt blodtrykk i lungene er definert som en forhøyning av midlere lunge-arterietrykk over det normale nivå på 12 til 15 mm Hg.

Akutt høyt blodtrykk i lungene blir produsert ved vaso-konstriksjon av pulmonalkar som følge av plutselig stopp av oksygentilførselen på grunn av for eksempel lungebetennelse, pulmonal embolus eller acidose. Akutt høyt blodtrykk er et potensielt reverserbart fenomen, og vellykket behandling av tilstanden fører til normalisering av lungetrykket. Vedvarende mangel på oksygentilførsel induserer imidlertid permanente strukturelle endringer i lungenes åresystem, med kronisk høyt blodtrykk i lungene som en følge. Hovedårsaken til kronisk høyt blodtrykk er kronisk obstruktiv pulmonal sykdom, gjentatte flere små emboli, hjertesykdom så som mitralstenose eller atrialseptaldefekt, og idiopatisk primær pulmonal høyt blodtrykk. Pulmonalt høyt blodtrykk har også vært implisert i flere andre livstruende tilstander så som åndenødsyndrom og vedvarende pulmonalt høyt blodtrykk hos nyfødte.

Til dato har behandling av pulmonal høyt blodtrykk vært forsøkt med flere vasodilator-medisiner, deriblant nitroprussid, hydralasin, nifedipin, kaptopril og andre. De største begrensninger for disse agensene har vært deres ikke-selektive reduksjon av både pulmonalt og systemisk blodtrykk. I motsetning til dette, vil inhalert nitrogenoksid produsere vasodilasjon begrenset til pulmonalkar, og vil således tilby en revolusjonerende terapeutisk fordel.

En inhalator, konstruert for å levere nitrogenoksid, er beskrevet i US-patentsøknad serienummer 07/767,234, inngitt 23. september 1991, og tilkjent samme søker som denne søknad, og tatt med her som referanse.

Den foreliggende oppfinnelse er et system for å produsere en blanding av nitrogenoksid og luft eller andre gasser for bruk i medisiner. Systemet genererer nitrogenoksid i en elektrisk gnist-utladning som benytter bare luft og en kilde for elektrisitet. Oppfinnelsen muliggjør ubegrenset produksjon av nitrogenoksid på hvilket som helst sted.

En pasient kan bære en transportabel inhalatorversjon av systemet ifølge oppfinnelsen hvor som helst han eller hun går, og bruke inhalatoren for behandling av astmaanfall eller andre former for bronko-konstriksjon, akutt åndedrettsfeil eller

reverserbar pulmonal vaso-konstriksjon. Pasienten kan dessuten variere den inhalerte mengde av nitrogenoksid etter hvert som hans eller hennes medisinske tilstand endrer seg.

Systemet ifølge oppfinnelsen kan brukes i anlegg for medisinsk behandling eller hurtighjelp av å generere nitrogenoksid og å levere en terapeutisk effektiv konsentrasjon av nitrogenoksid blandet med andre gasser til et spesielt organ i menneskekroppen. Nitrogenoksid avslapper glattmuskler nesten umiddelbart etter levering, og virkningen av nitrogenoksid er dessuten begrenset til det organ som gjennomgår behandlingen.

I et aspekt er oppfinnelsen en inhalator som produserer en blanding bestående av luft og nitrogenoksid for åndedrettsterapi, hvor inhalatoren benytter luft og en kilde for elektrisitet, kjennetegnet ved at den omfatter et elektrisk gnistkammer med et par elektroder adskilt ved et luftgap, for å produsere nitrogenoksid ved en gnistutladning mellom elektrodene, en elektrisk krets for å levere en høy spenning til de nevnte elektroder, hvor høyspenning-potensialet har en toppverdi som er tilstrekkelig til å indusere en elektrisk gnist over det nevnte luftgap, en gassinngangsport for kontinuerlig innføring av luft i det nevnte elektriske gnistkammer, og en utgangsport for å utlevere den produserte blanding for inhalering av en pasient.

Foretrukne utførelser av dette aspekt av oppfinnelsen kan omfatte elektroder laget av to aksielt innrettede metallstaver ved sine ender adskilt med et justerbart luftgap plassert i gnistkammeret. Kretsene for inhalatoren omfatter en høyspenning-transformator med primærspolen forbundet med en elektrisk kraftforsyning, og en parallell RCL-krets forbundet i parallelle med transformatorens sekundære eller høyspenning-spole. Motstandselementet i den parallelle RCL-krets omfatter høyspenning-elektrodene adskilt ved luftgapet. Luftinngangsporten for inhalatoren har et filter for å filtrere innført luft gjennom inngangsporten for å hindre at væskedråper eller faste partikler entrer gnistkammeret. Inhalatoren er av håndholdt størrelse, og veier mindre enn omkring 1 kg.

Foretrukne utførelser av dette aspekt av oppfinnelsen kan også omfatte en renseanordning for å fjerne lave nivåer av nitrogendioksid og ozon som blir produsert i gnistkammeret. Renseanordningen er plassert slik at gass som forlater gnistkammeret blir tvunget gjennom renseanordningen før den utløses fra inhalatoren. Utgangsporten har også et munnstykke for direkte inhalering av gassblandingen fra gnistkammeret som tvinges gjennom renseanordningen.

Foretrukne utførelser av dette aspekt av oppfinnelsen kan også omfatte en luftinngangsenhet med et sett selektivt begrensende åpninger for å innføre en styrt mengde luft til inhaleringsporten og å blande luften med gassblandingen fra gnistkammeret mens blandingen inhaleres gjennom munnstykket. Renseanordningen inneholder et fjernemiddel for $O_3$ og $NO_2$, så som natronkalk eller bariumkalk.

Foretrukne utførelser av dette aspekt av oppfinnelsen kan også omfatte en gasspumpe for å tvinge gassblandingen gjennom renseanordningen og ut av utgangsporten. Gassblandingen entrer så en oksygenmaske eller blir tvunget inn i et rom eller kammer, så som en inkubator.

I et annet aspekt er oppfinnelsen et system for kontinuerlig produksjon av en blanding av luft og nitrogenoksid for behandling av medisinske tilstander som krever direkte tilførsel av denne blandingen til et organ i menneskekroppen. Systemet har et elektrisk gnistkammer med et par elektroder adskilt ved et luftgap, for å produsere nitrogenoksid ved gnistutladning mellom elektrodene. Dette systemet har også en elektrisk krets for å tilføre en høy spenning til elektrodene. Denne høye spenningen har en toppverdi som er tilstrekkelig til å indusere en elektrisk gnist over luftgapet. En luftinngangsport i systemet brukes for kontinuerlig tilførsel av luft eller ventilasjonsgasser inn i gnistkammeret. Et gassleveringssystem brukes for å rense og dispensere den produserte nitrogenoksid blandet med luft eller andre gasser til et organ i menneskekroppen, for eksempel ved å administrere blandingen (til hvilken andre gasser, for eksempel anestesi kunne tilsettes) til lungene ved bruk av en mekanisk ventilator eller respirator.

Foretrukne utførelser av dette aspekt av oppfinnelsen kan også omfatte en gass-inngangsmanifold for å innføre valgte gasser til systemet, for nøyaktig blanding av de valgte gasser med den produserte blanding av nitrogenoksid og luft, og for å dispensere blandingen ved leveringssystemet.

Foretrukne utførelser av dette aspekt ved oppfinnelsen kan også omfatte en gassanalysator (for eksempel $NO_x$ kjemiluminescens-analysator) for å analysere konsentrasjonen av individuelle bestanddeler av den nevnte blanding av gasser som blir dispensert av leveringssystemet. Et regulatorsystem forbundet med analysatoren og gassinngangsmanifolden brukes for å styre konsentrasjonen av individuelle gassformige bestanddeler (for eksempel konsentrasjonen av inspirert oksygen) som blir innført i leveringssystemet ifølge en forut bestemt reseptplan.

I et tredje aspekt er oppfinnelsen en fremgangsmåte for å produsere en blanding bestående av luft og nitrogenoksid for åndedrettsterapi, hvor fremgangsmåten benytter luft og en kilde for elektrisitet, som kjennetegnes ved de følgende trinn: innføring av luft gjennom en luftinngangsport inn i et elektrisk gnistkammer i en inhalator, tilføring av en høy spenning til et sett elektroder som er adskilt med et luftgap og plassert i det elektriske gnistkammer, hvor spenningen har en toppverdi som er tilstrekkelig til å indusere en elektrisk gnist over det nevnte luftgap, produksjon av nitrogenoksid ved en gnistutladning mellom de nevnte elektroder som er ladet til den høye spenningen, og avlevering av den produserte blanding gjennom en utgangsport.

Oppfinnelsen er angitt i de vedføyde patentkrav.

Andre trekk og fordeler med oppfinnelsen vil fremgå fra kravene og fra den følgende beskrivelse, under henvisning til tegningene, hvor:

Fig. 1 er et diagrammatisk tverrsnittsriss av en transportabel inhalatorutførelse ifølge oppfinnelsen.

Fig. 2 viser et skjematisk diagram for en høyspenning generatorkrets for utførelsene.

Fig. 3 er et diagrammatisk tverrsnittsriss av en større inhalatorutførelse for bruk hjemme.

Fig. 4 er et diagrammatisk tverrsnittsriss av en inhalatorsystem-utførelse for bruk på medisinske behandlingssteder.

Fig. 5 er et diagrammatisk tverrsnittsriss av en annen utførelse, for å levere nitrogenoksid til forskjellige organer i menneskekroppen, deriblant en mekanisk ventilator for åndedretts-understøttelse.

Fig. 6 er en grafisk fremstilling som viser avhengigheten av effluentgassens nitrogenoksid-konsentrasjon på den gjennomsnittlige strøm i primærspolen i høyspenning-transformatoren og strømningsmengden for luft gjennom gnistkammeret, for et 3 mm gap mellom elektrodene, hvor V er strømmen av luft i liter pr. minutt, og NO-nivået er i deler pr. million volum (ppm).

Fig. 7 er en grafisk fremstilling som viser avhengigheten av effluentgassens nitrogenoksid-konsentrasjon av strømmen i primærspolen og høyspenningstransformatoren og strømmen av luft gjennom gnistkammeret, for et 5 mm gap mellom elektrodene, hvor V er luftstrømmen i liter pr. minutt og NO er nivået i deler pr. million volum (ppm).

Fig. 8 er en grafisk fremstilling som viser avhengigheten av lungenes arterietrykk under forskjellige trinn av en NO-inhalasjonsprøve på en våken sau med akutt høyt blodtrykk i lungene på grunn av innføring av U46619. NO-gassen ble produsert ved elektrisk utlading, og viser markerte pulmonale vasodilator-egenskaper.

Figur 1 viser en transportabel inhalator med en inngangsport 2 for å lede luft inn i et elektrisk gnistkammer 4. Inngangsporten 2 inneholder en enveis ventil og et 0,22 mikron filter 3 laget av Millipore Corporation. Filteret fjerner bakterier og uønskede bestanddeler som kan være til stede i den innførte luft. Gnistkammeret 4, laget av et elektrisk isolerende materiale, har to aksielt plasserte elektroder 5 adskilt ved et luftgap 9. En høyspenning generatorkrets 7 er forbundet med elektrodene 5. Gnistkammeret 4 er koplet til et natronkalk-filter 13 som er festet på en inhaleringsport 14. Inhaleringsporten 14 har et munnstykke 17 og en luftinngangsenhet 15 bestående av et sett valgbare begrensningsåpninger 16. Hver åpning har et filter 16 for å filtrere væskedråper og faste partikler som finnes i luften. Gasspassasjesystemet (omfattende inngangsporten 2, filtrene 3, 13 og inhaleringsporten 14) er konstruert for å tillate lett, forholdsvis ubegrenset inhalasjon av pasienten. Forskjellige typer filtere kan benyttes i henhold til omgivelsesforholdene hvor inhalatoren blir brukt. Inhalatoren er innelukket i et hus 19 laget av teflon eller annen høyspenningsisolator. En bryter 11 med et pilotlys kontrollerer operasjonen av inhalatoren.

Det henvises nå til figur 2, hvor en høyspenning generatorkrets 7 består av en opp-transformator 24 med primære og sekundære spoler. Primærspolen er forbundet med en kraftforsyningskrets 21, og sekundærspolen eller høyspenningspolen 25 er forbundet med en parallell RCL-krets. Spenning fra kraftforsyningen 21 kan reguleres med en variak 23 og transformert til en høyere verdi i sekundærspolen 25. Andre kretser for å generer høyspenning, så som en tesla spole, kunne også brukes. Den elektriske energi blir midlertidig lagret i en kondensator 26 som lades opp til en nedbrytingsspenning og senere utlades over luftgapet 9. Luftgapet 9, som er definert ved to elektroder 5, bestemmer motstanden i elektrodeanordningen. Nedbrytingsspenningen (omkring 20 kilovolt) er proporsjonal med bredden av luftgapet og formen av elektrodene 5.

Den elektriske gnistutladning produserer plasma lokalt over luftgapet. I plasma blir molekyler av oksygen og nitrogen brutt ned, og atomene ionisert for å danne ozon og nitrogenoksid. En liten del av nitrogenoksid blir så oksidert til høyere oksideringstilstand, og danner nitrogendioksid $NO_2$. Denne prosessen er imidlertid av betydning bare ved høyere temperaturer. Konsentrasjonene av NO, $NO_2$ og $O_3$ varierer, avhengig av bredden av luftgapet og varigheten av den elektriske gnist, og uttrykkes som deler pr. million ved volum (ppm).

I operasjon av inhalatoren, blir gassene trukket ut av gnistkammeret 4, gjennom natronkalkfilteret 13 og ut av inhalasjonsporten 14 av en pasient som inhalerer gassblandingen gjennom munnstykket 17. Natronkalkfilteret 13 fjerner toksisk $NO_2$ og $O_3$ fra gassblandingen, og hindrer dem fra å nå inhaleringsporten, slik at den inneholder primært luft og NO. Samtidig entrer ytterligere luft inhalatoren gjennom inngangsporten 2, og blir trukket inn i gnistkammeret 4. Senere gnistutladninger ioniserer $N_2$ og $O_2$ molekyler som danner NO, $NO_2$ og $NO_3$ og prosessen blir gjentatt. Konsentrasjonen av nitrogenoksid produsert i gnistutladningskammeret varierer fra 10 til 250 ppm, avhengig av motstanden i luftgapet 9 og effekten som leveres til elektrodene 5. Det terapeutisk gunstige området av NO-konsentrasjon (for en transportabel inhalator) er fra omkring 1 ppm til 180 ppm. For å oppnå disse verdier av NO-konsentrasjon i den inhalerte gass, bruker man en ytterligere luftblandingsport 15 med settet med begrensningsåpninger 16 av forskjellige størrelser som en luftinntaksport. En pasient som puster inn gassene fra inhalatoren gjennom munnstykket 17 vil automatisk blande gassene fra gnistkammeret med luft som entret inngangsporten 15. For å variere NO-konsentrasjonen, kan pasienten velge en annen størrelse av åpning for å øke eller redusere mengden av luft som trekkes inn i inhaleringsporten 14 gjennom luftinngangsporten 15. I en annen utførelse, hvor en pasient ikke er i stand til å inhalere, er en gasspumpe eller annen trykk-kilde (for eksempel ventilator) inkludert inhaleringsporten 14 for å tvinge gassblandingen ut av inhalatoren. Munnstykket kunne da festes på et endotrakial rør eller trakoistomirør. Denne elektriske NO-generator kan festes på en standard gassdrevet flerdose inhalator (MDI), som utgir en kjemisk bronkodilator (for eksempel terbutalin, kortikosteroid, osv.) inn i porten 15. Etter flere sekunder med inhalering av elektrisk produsert NO for å produsere umiddelbar bronkodilasjon, blir MDI aktivert for å produsere bronkodilasjon av lengre varighet. Dette vil øke effektiviteten av MDI ved å forbedre leveringen av medisin til de NO-utvidede

bronkia. Det er også mulig å injisere andre inhalerte medisiner med elektrisk produsert NO (enten NO før eller med NO) så som overflateaktive stoffer, mukolytter osv.

I den foretrukne utførelse er inhalatoren en transportabel, lettvekt, håndholdt batteridrevet enhet med en størrelse på mindre enn omkring 20 x 20 x 10 cm. En pasient som lider av astma eller høyt blodtrykk i lungene, kan bære inhalatoren og bruke den i henhold til sitt behov. Fra begynnelsen kan pasienten trenge å inhalere store doser av nitrogenoksid, for eksempel i en konsentrasjon på 150 ppm av nitrogenoksid i luften. Dette kan gjøres ved å stenge luftinngangsporten 15. Etter hvert som pasientens bronkia og/eller pulmonalkar utvides, kan han eller hun redusere denne konsentrasjonen ved å velge en større åpning. Den håndholdte inhalator gir en ubegrenset tilførsel av NO.

I en annen foretrukket utførelse er inhalatoren et større system for bruk hjemme. Den henvises nå til figur 3, hvor en luftpumpe 32 pumper luft til et elektrisk gnistkammer 35. Et filter 31 plassert ved en inngangsport 30 fjerner uønskede bestanddeler som finnes i den innførte luften. På lignende måte som i den transportable inhalator, har gnistkammeret som er laget av et elektrisk isolerende materiale, to elektroder 36, skilt ved et luftgap. Elektrodene 36 er forbundet med en høyspenningskrets 34 som drives fra en standard 110 volt, 60 Hz (eller 220 volt, 50 Hz) stikkontakt. Nitrogenoksid, nitrogendioksid og ozon som produseres i gnistutladingen blir tvunget gjennom et natronkalkfilter 38. Filteret 38 absorberer en $O_2$ og $O_3$ fra gassblandingen. Nitrogenoksid blandet med luft eller andre gasser (for eksempel $O_2$) blir pumpet ut av en utgangsport 39 som kan være forbundet med en ansiktsmaske. I en annen foretrukken utførelse, blir den produserte gass pumpet inn i en inkubator eller et rom gjennom utgangsporten 39.

I en annen foretrukket utførelse er inhalatoren en enhet som brukes til medisinsk- og nødbehandling. Størrelsen av inhalatoren avhenger av den spesielle bruk. En stor enhet blir drevet av standard 110 volt, 60 Hz (220 volt, 50 Hz) og en transportabel enhet av et ni volts batteri. Det henvises nå til figur 4, hvor en lufttank og regulator 40 brukes til å levere luft til et trykk på 1,2 kg pr. $cm^2$ til NO-genereringssystemet. På lignende måte som i de øvrige utførelser, har systemet en inngangsport 42, et gnistkammer 44 med elektroder 46, og et natronkalkfilter 48. Blandingen av nitrogenoksid og luft blir generert på samme måte som beskrevet tidligere. I tillegg har dette systemet en femliters blandepose 50 forbundet med en

utgangsport 58. Blandeposen 50 blir brukt til å blande luft tilført gjennom en port 59 og oksygen eller oksygenrik $N_2$ blanding levert gjennom en port 52. Blandingen av luft, oksygen og nitrogenoksid blir ført gjennom utgangsporten 58 til en ventilator eller en oksygenmaske. En ($FiO_2$) måler 56 for inspirert oksygenfraksjon er festet på utgangsporten 58 for å måle proporsjonen av $O_2$ gass, etter volum.

I en annen foretrukket utførelse, er oppfinnelsen et system som brukes i medisinske fasiliteter så som en enhet for intensiv behandling eller et nødmottakelsesrom. Det henvises nå til figur 5, hvor en kilde 60 får luft under et trykk på nær 3.5 kg pr $cm^2$ blir brukt i dette systemet. Gnistkammeret i denne større enhet kunne inneholde mer enn et par elektroder for å øke mengden av produsert nitrogenoksid. Anordningen av denne enhet er lik den som er vist på figurene 1, 3 og 4. Trykkluften blir ført inn gjennom en regulator 62 til et gnistkammer 64 hvor elektrodene 66 er plassert. Et natronkalkfilter 68 absorberer de uønskede biprodukter av gnistutladnings-prosessen (dvs. $NO_2$ og $O_3$). Blandingen av luft og nitrogenoksid blir blandet av en Bird blender 70 med oksygen tilført gjennom en port 72. En $FiO_2$ måler 74 festet på en utgangsport 76 måler proporsjonen av $O_2$. Dette systemet blir drevet av en standard 110 volt, 60 Hz kraftkilde. I tillegg kan enheten ha et automatisk regulatorsystem og en gassanalysator forbundet med luftinntaksporten og gasspumpen. Gassanalysatoren overvåker mengdene av nitrogenoksid og andre gasser i blandingen av gasser som leveres til et organ i en menneskekropp; i tillegg styrer analysatoren det automatiske regulatorsystem for å opprettholde en spesifikk konsentrasjon av nitrogenoksid i henhold til en forut bestemt plan. Denne utførelsen kunne festes på en mekanisk ventilator og brukes til å frembringe nitrogenoksid gassblandinger for ventilatorterapi.

Forskjellige tilbehør (ikke vist på figur 5) kunne festes på utgangsporten 76 for å levere blandinger av forskjellige gasser og nitrogenoksid til spesifikke organer. For eksempel kan utgangsporten 76 utstyres med en innretning som leverer NO til spissen på et foliekateter for å muliggjøre en lett innføring av kateteret i urinblæren.

Eksempel 1

Virkningen av en testenhet er vist på figurene 6 og 7 for henholdsvis 3 mm og 5 mm åpning mellom elektrodene. Forskjellige strømningsnivåer V av luft i området fra 1 liter pr. minutt (l/m) til 10 l/m blir ført inn i gnistkammeret. Strøm i primærspolen i høyspenningstransformatoren varieres fra 250 mikroamper til

1,25 milliamper for å øke effekten som leveres til høyspenningsgenereringskretsen. Utgangen fra gnistkammeret blir trukket inn i en $NO_x$ kjemiluminescerende gassanalysator for å etablere konsentrasjonen av de forskjellige oksider av nitrogen.

Figur 6 viser at konsentrasjonen av NO, uttrykt i deler pr million, øker monotont med defekten som tilføres elektrodene, som har tre mm avstand. Den høyeste konsentrasjon av nitrogenoksid er oppnådd for en luftstrøm V på 1 liter pr minutt; ytterligere økning i strømningsmengden av luft reduserer NO-konsentrasjonen.

Omtrent samme tendens er observert for en åpning på 5 mm, vist på figur 7. På grunn av den større luftåpning, er imidlertid produksjonen av plasma i gniståpningen større, og gnistutladningen produserer således høyere konsentrasjon av nitrogenoksid. Den spenning som er nødvendig for å bryte ned dielektrikum og skape en gnist over elektrodene er omkring 20 kilovolt. Ytterligere adskillelse av elektrodene ville kreve en større nedbrytningsspenning.

Ozonnivået som produseres i den elektriske gnistutladning ble målt med en ultrafiolett fotometrisk ozonanalysator. NO-genereringssystemet med et gnistgap på 3 mm med en luftstrøm på 2 liter pr. minutt produserte 0,01 ppm av ozon i gnistutladningskammeret. Dette nivå av $O_3$ er betydelig under det eksponeringsnivå av ozon som er etablert av USA's arbeidsdepartement, sikkerhet- og helseadministrasjonen. $NO_2$ nivåene ble målt på lignende måte med meget lave nivåer (mindre enn 2 % av NO-nivåene).

Det optimale driftsområdet er omkring 1.1 milliamper med luftstrøm på omkring 1,5 liter pr. minutt. Disse parametrene er imidlertid avhengig av formen av elektrodene, fuktigheten i luften og andre faktorer.

Eksempel 2

En Dorset hann-sau på 30 kg med trakeostomi ble instrumentert med et 7 Fr pulmonal arterie Swan-Ganz kateter og femoral arterielinje for konstant overvåking av pulmonale og systemiske arterietrykk. Den våkne sauen ble gitt en kontinuerlig infusjon av 0,6 mikrogram pr. kilo pr. minutt av U46619 (Upjohn Pharmaceuticals), en stabil tromboksan analog som er i stand til å produsere akutt pulmonal vasokonstriksjon og høyt blodtrykk. Infusjonen av U46619 forårsaket at det pulmonale arterietrykk (PAP) økte 79 % fra den midlere baselinjeverdi på 19 mm Hg til 33 mm Hg. En elektrisk gnist og en krets i likhet med figur 4 blir brukt til å generere en blanding av luft og nitrogenoksid. Umiddelbart etter inhalering av

10 ppm nitrogenoksid i luft, ble PAP redusert 25 % til 25 mm Hg, hvilket bekrefter vasodilateringseffekten av nitrogenoksid som genereres elektrisk av en høyspenningsgnist over et 5 mm luftrom. Figur 8 viser avhengigheten av den midlere PAP på forskjellige nivåer av inhalert nitrogenoksid, målt kontinuerlig ved kjemiluminescens. Når man øker gniststrømmen for å oppnå 15 ppm inhalert NO-konsentrasjon, blir PAP redusert til et nivå på 23 mm Hg. Ytterligere økning av inhalert nitrogenoksid til 40 ppm reduserer PAP ytterligere til dets basisnivå, uten U46619 infusjon, på 18 mm Hg. Senere ble bare luft levert til sauens lunger, og forårsaket en rask økning i PAP til 34 mm Hg på grunn av umotvirket effekt av den infuserte U46619. Det systemiske arterietrykk (SAP) holdt seg konstant ved 94 mm Hg under hele denne testen av nitrogenoksid inhalasjon. Det faktum at SAP holdt seg konstant beviser at inhalert NO virker bare som en lokal vasodilator på pulmonal sirkulasjonen.

Når det henvises til "luft" i kravene, er dette også ment å omfatte vanlig luft såvel som andre blandinger av gass omfattende $N_2$ og $O_2$. Forskjellige andre gasser, for eksempel anestesigasser, ytterligere $O_2$, andre bronkodilaterende medisiner (for eksempel flerdoseinhalatorer), eller andre medisiner for pulmonal terapi (for eksempel overflateaktive stoffer, mukolytter, antiinflamasjonsagenser) osv. kan tilsettes til blandingen av nitrogenoksid og luft produsert med utførelser av oppfinnelsen.

# PATENTKRAV

1. Inhalator som produserer en blanding bestående av luft og nitrogenoksid for åndedrettsterapi, hvor inhalatoren benytter luft og en kilde for elektrisitet,
karakterisert ved at den omfatter

et elektrisk gnistkammer (4) med et par elektroder (5) adskilt ved et luftgap (9), for å produsere nitrogenoksid ved en gnistutladning mellom elektrodene,

en elektrisk krets (7) for å levere en høy spenning til de nevnte elektroder, hvor høyspenning-potensialet har en toppverdi som er tilstrekkelig til å indusere en elektrisk gnist over det nevnte luftgap,

en gassinngangsport (2) for kontinuerlig innføring av luft i det nevnte elektriske gnistkammer, og

en utgangsport (14) for å utlevere den produserte blanding for inhalering av en pasient.

2. Inhalator ifølge krav 1,
karakterisert ved at elektrodene (5) i gnistkammeret (4) er to aksielt innrettede metallstenger med sine ender adskilt med det nevnte luftgap.

3. Inhalator ifølge krav 2,
karakterisert ved at kretsen omfatter

en høyspenning-transformator (24) med primærsiden forbundet med en elektrisk krafttilførsel,

en parallell RCL-krets forbundet i parallell med sekundær- eller høyspentsiden (25) av høyspenning-transformatoren, hvor motstandselementet i det nevnte parallelle RCL-krets omfatter de nevnte høyspenningselektroder adskilt med det nevnte luftgap.

4. Inhalator ifølge 1, 2 eller 3,
karakterisert ved at luftinngangsporten (2) omfatter et filter (16) for å filtrere den nevnte innførte luft gjennom inngangsporten for å hindre væskedråper eller faste partikler fra å entre gnistkammeret.

5. Inhalator ifølge krav 4,
karakterisert ved at inhalatoren er mindre enn omkring 20 x 20 x 10 cm i størrelse, og har en vekt på under omkring 1 kg.

6. Inhalator ifølge krav 4,
karakterisert ved at den videre omfatter
en renseanordning (13) for å fjerne nitrogendioksid og ozon som produseres i gnistkammeret, hvor renseanordningen er plassert slik at gass som forlater gnistkammeret blir tvunget gjennom renseanordningen før den blir frigitt fra inhalatoren, og
et munnstykke (17) på utgangsporten for direkte inhalasjon av gassblandingen fra gnistkammeret gjennom den nevnte renseanordning.

7. Inhalator ifølge krav 6,
karakterisert ved at den videre omfatter en luftinngangsenhet som har et sett valgbare begrensningsåpninger for å innføre styrte mengder av luft til inhaleringsporten og blanding av den nevnte luft med gassblandingen fra gnistkammeret mens den nevnte blanding blir inhalert gjennom munnstykket.

8. Inhalator ifølge krav 6,
karakterisert ved at renseanordningen inneholder et middel (13) som absorberer $O_3$ og $NO_2$.

9. Inhalator ifølge krav 1 eller krav 2,
karakterisert ved at den videre omfatter
en renseanordning (13) for å fjerne nitrogendioksid og ozon som produseres i det nevnte gnistkammer, hvor renseanordningen er plassert slik at gassblandingen som forlater gnistkammeret blir tvunget gjennom renseanordningen, og
en gasspumpe (32) for å tvinge gassblandingen ut den nevnte utgangsport.

10. System for kontinuerlig produksjon av en blanding bestående av luft og nitrogenoksid for behandling av medisinske tilstander som krever direkte tilførsel av den nevnte blanding til et organ i menneskekroppen,
karakterisert ved at det omfatter

et elektrisk gnistkammer (35) med et par elektroder (36) adskilt ved et luftgap, for å produsere nitrogenoksid ved gnistutladning mellom de nevnte elektroder,

en elektrisk krets (34) for å levere en høy spenning til de nevnte elektroder, hvor høyspenningen har en toppverdi som er tilstrekkelig til å indusere en elektrisk gnist over det nevnte luftgap,

en gassinngangsport (30) for kontinuerlig innføring av luft eller ventilasjonsgasser i det nevnte elektriske gnistkammer, og

et leveringssystem (39) for å avlevere den produserte blanding til et organ i menneskekroppen.

11. System ifølge krav 10,
karakterisert ved at leveringssystemet er utformet for å avlevere den nevnte blanding direkte til et spesifikt organ.

12. System ifølge krav 11,
karakterisert ved at det videre omfatter en gassinngangs-manifold (52, 54) for å innføre utvalgte gasser i det nevnte leveringssystem, blande sammen de valgte gasser med blandingen og avlevere sammenblandingen med det nevnte leveringssystem.

13. System ifølge krav 12,
karakterisert ved at det videre omfatter

en gassanalysator (56) for å analysere konsentrasjonen av individuelle bestanddeler av den nevnte sammenblanding av gasser som blir avlevert med leveringssystemet, og

et regulatorsystem forbundet med analysatoren og den nevnte gass-inngangsmanifold for å kontrollere konsentrasjonen av individuelle bestanddeler som blir innført i leveringssystemet i henhold til en forut bestemt reseptplan.

14. Fremgangsmåte for å produsere en blanding bestående av luft og nitrogenoksid for åndedrettsterapi, hvor fremgangsmåten benytter luft og en kilde for elektrisitet,
karakterisert ved de følgende trinn:

innføring av luft gjennom en luftinngangsport (2) inn i et elektrisk gnistkammer (4) i en inhalator,

tilføring av en høy spenning til et sett elektroder (5) som er adskilt med et luftgap og plassert i det elektriske gnistkammer, hvor spenningen har en toppverdi som er tilstrekkelig til å indusere en elektrisk gnist over det nevnte luftgap,

produksjon av nitrogenoksid ved en gnistutladning mellom de nevnte elektroder som er ladet til den høye spenningen, og

avlevering av den produserte blanding gjennom en utgangsport (14).

15. Fremgangsmåte ifølge krav 14,
karakterisert ved at den videre omfatter et trinn med filtrering av den innførte luft gjennom inngangsporten for å hindre væskedråper og faste partikler fra å entre gnistkammeret.

16. Fremgangsmåte ifølge krav 14,
karakterisert ved at den videre omfatter et trinn med å rense gass trukket fra det nevnte gnistkammer (4) for å fjerne nitrogendioksid og ozon som blir produsert under gnistutladningen.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 14,
karakterisert ved at den videre omfatter et trinn med å blande den nevnte blanding av nitrogenoksid og luft trukket fra det nevnte gnistkammer med luft som innføres gjennom en luftinntaksenhet som har et sett av selektivt begrensende åpninger.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 14,
karakterisert ved at den videre omfatter et trinn for rensing av gass trukket inn fra det nevnte gnistkammer for å fjerne nitrogendioksid og ozon som blir produsert under gnistutladningen.

19. Fremgangsmåte ifølge krav 14,
karakterisert ved at den videre omfatter et trinn med å tvinge gassblandingen ut av utgangsporten ved bruk av en gasspumpe (32).

20. Fremgangsmåte ifølge krav 14,
karakterisert ved at den videre omfatter et trinn med å innføre valgte gasser gjennom en gassinngangsmanifold (52, 54) inn i et leveringssystem, sammenblanding av de valgte gasser med den produserte blanding av nitrogenoksid og luft, og avlevering av sammenblandingen med det nevnte leveringssystem (58).

21. Fremgangsmåte ifølge krav 20,
karakterisert ved at den videre omfatter de følgende trinn
analysering av konsentrasjonen av individuelle bestanddeler i sammenblandingen av gasser som blir avlevert med leveringssystemet, og
regulering av konsentrasjonen av individuelle bestanddeler som blir innført i leveringssystemet ved bruk av et reguleringssystem forbundet med en gassanalysator og den nevnte gassinngangsmanifold i henhold til en forut bestemt reseptplan.

22. Anordning ifølge krav 1 eller 10,
karakterisert ved at den videre omfatter en anordning for å tilsette ytterligere gasser til blandingen.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 14,
karakterisert ved at den videre omfatter et trinn med å tilsette ytterligere gasser til blandingen.

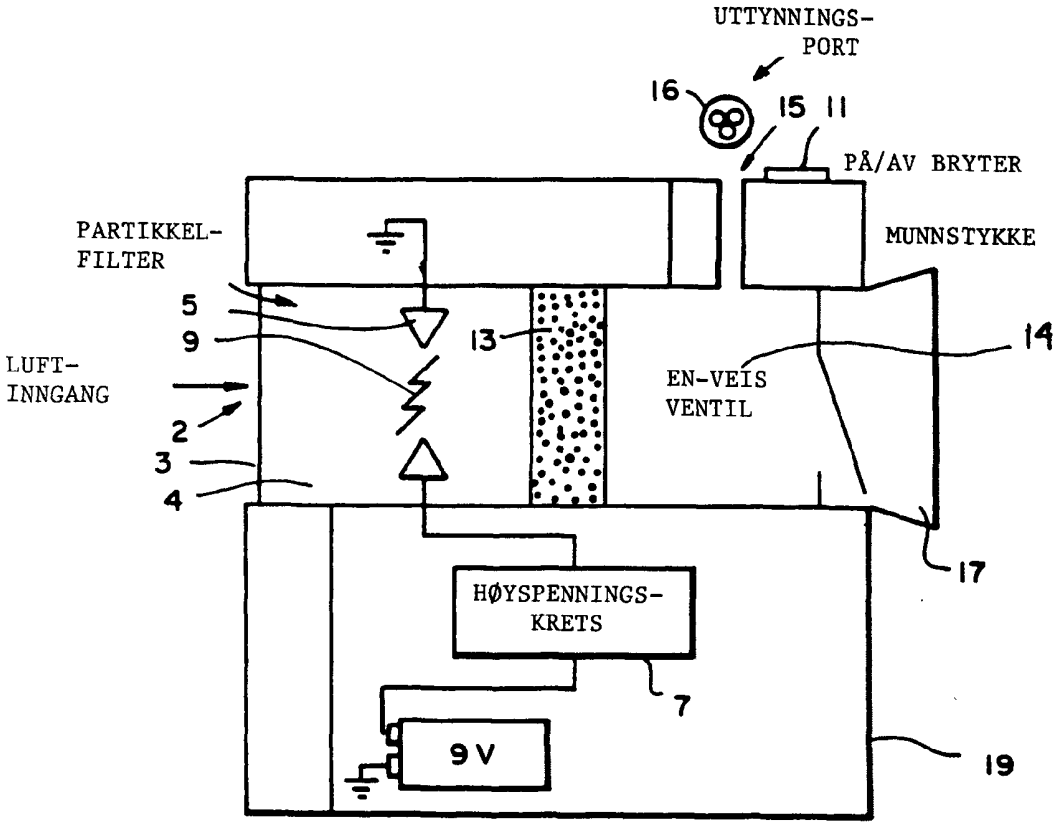
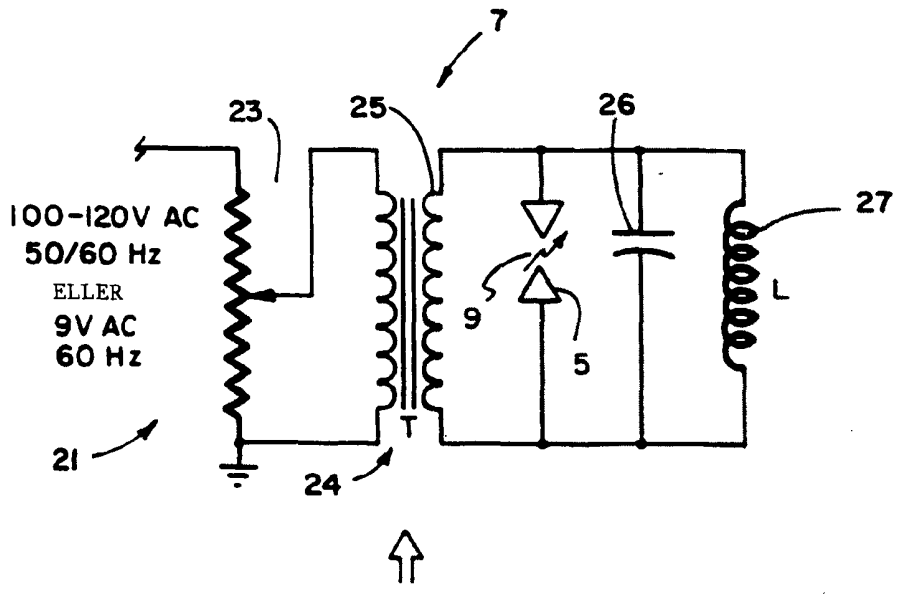
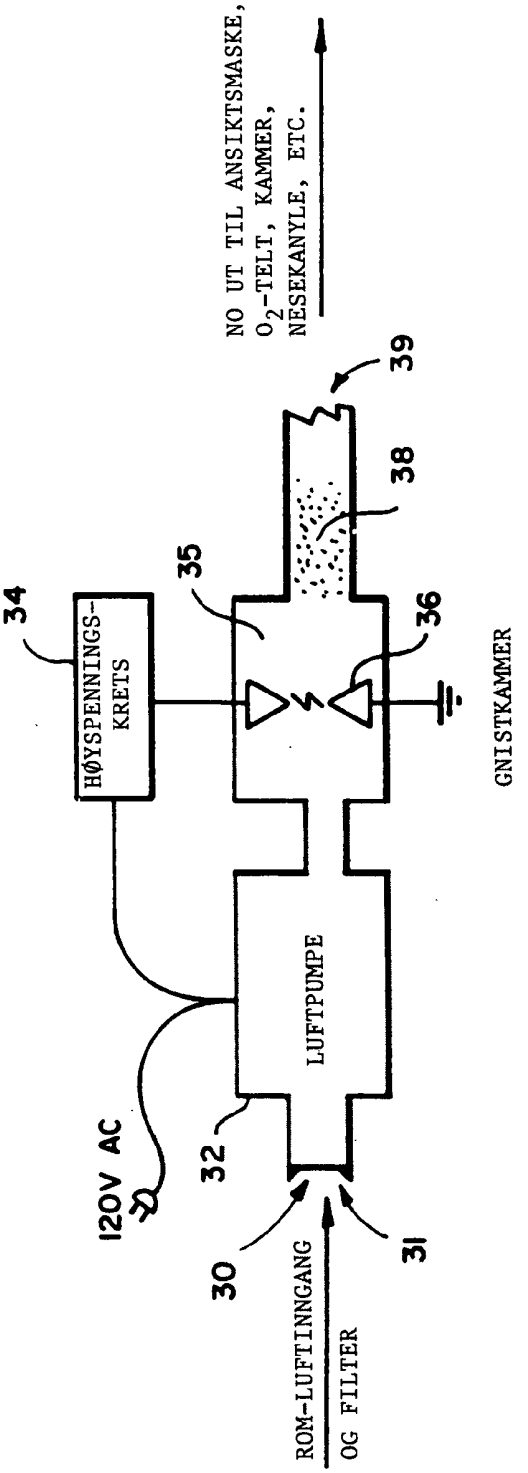



FIG. 1




HØYSPENNINGS GENERATOR 1-20 KV

FIG. 2




NETTSPENNING-DREVET NO-GENERATOR

FIG. 3

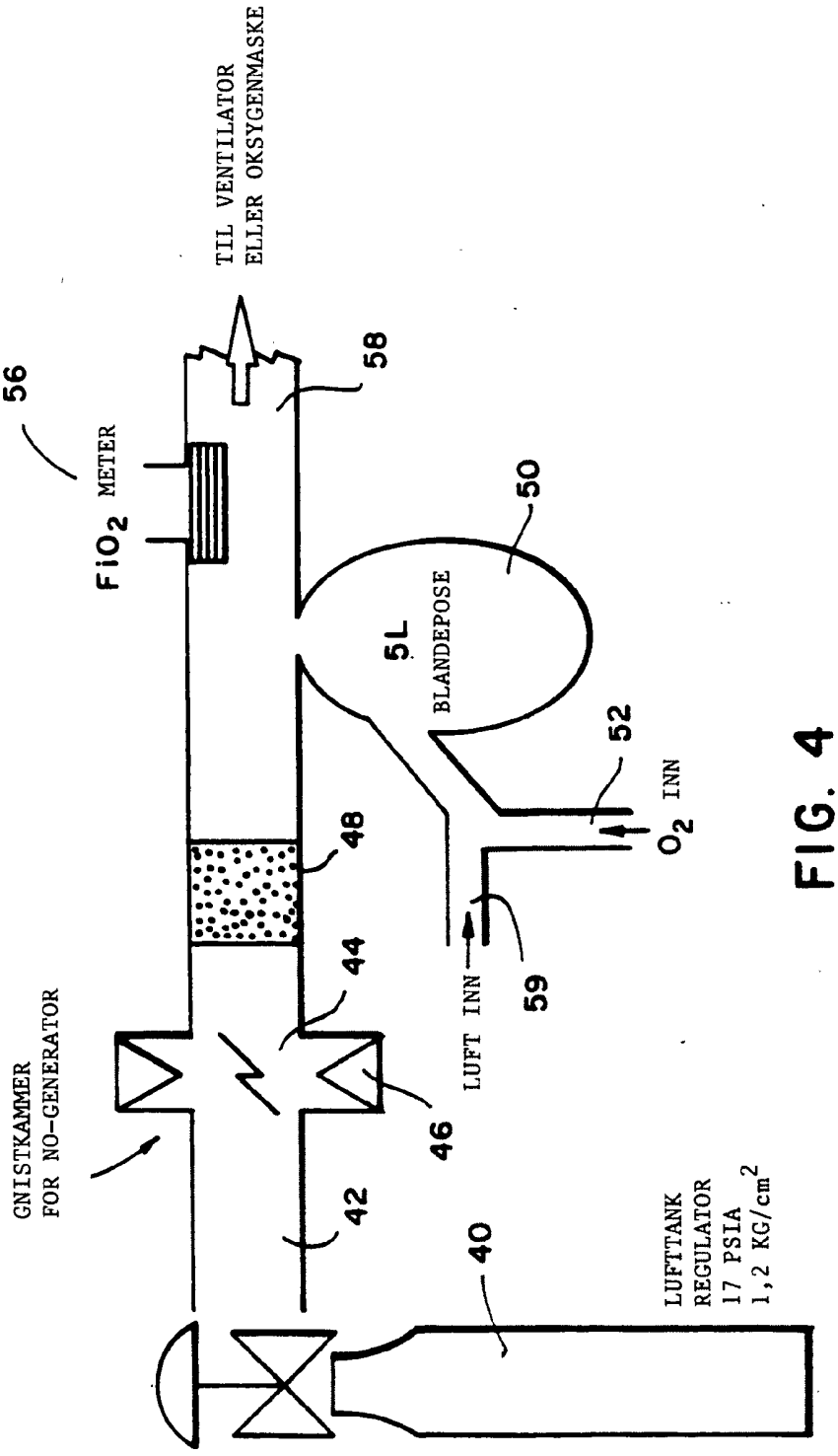

TIL VENTILATOR
ELLER OKSYGENMASKE
58
56
$FiO_2$ METER
50
5L
BLANDEPOSE
52
$O_2$ INN
48
44
LUFT INN
59
GNISTKAMMER
FOR NO-GENERATOR
46
42
40
LUFTTANK
REGULATOR
17 PSIA
1,2 KG/cm$^2$

FIG. 4

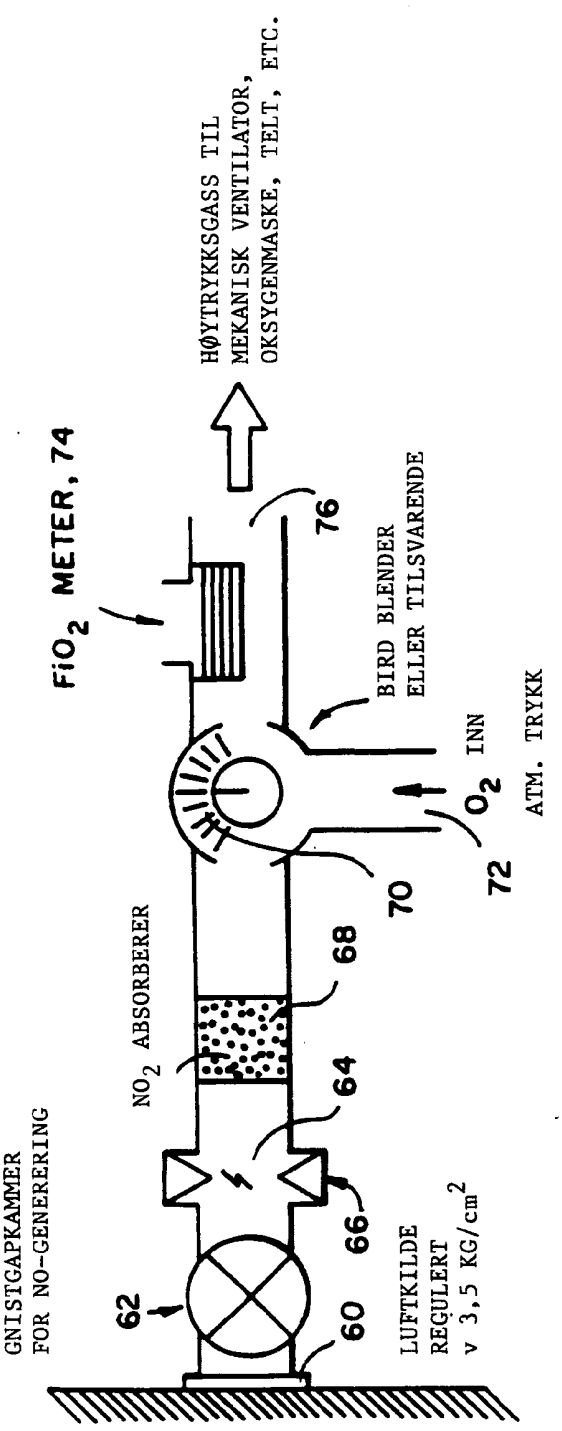

GNISTGAPKAMMER
FOR NO-GENERERING
LUFTKILDE
REGULERT
v 3,5 KG/cm2
NO2 ABSORBERER
FiO2 METER, 74
HØYTRYKKSGASS TIL
MEKANISK VENTILATOR,
OKSYGENMASKE, TELT, ETC.
BIRD BLENDER
ELLER TILSVARENDE
O2 INN
ATM. TRYKK
62
60
66
64
68
70
72
76

FIG. 5

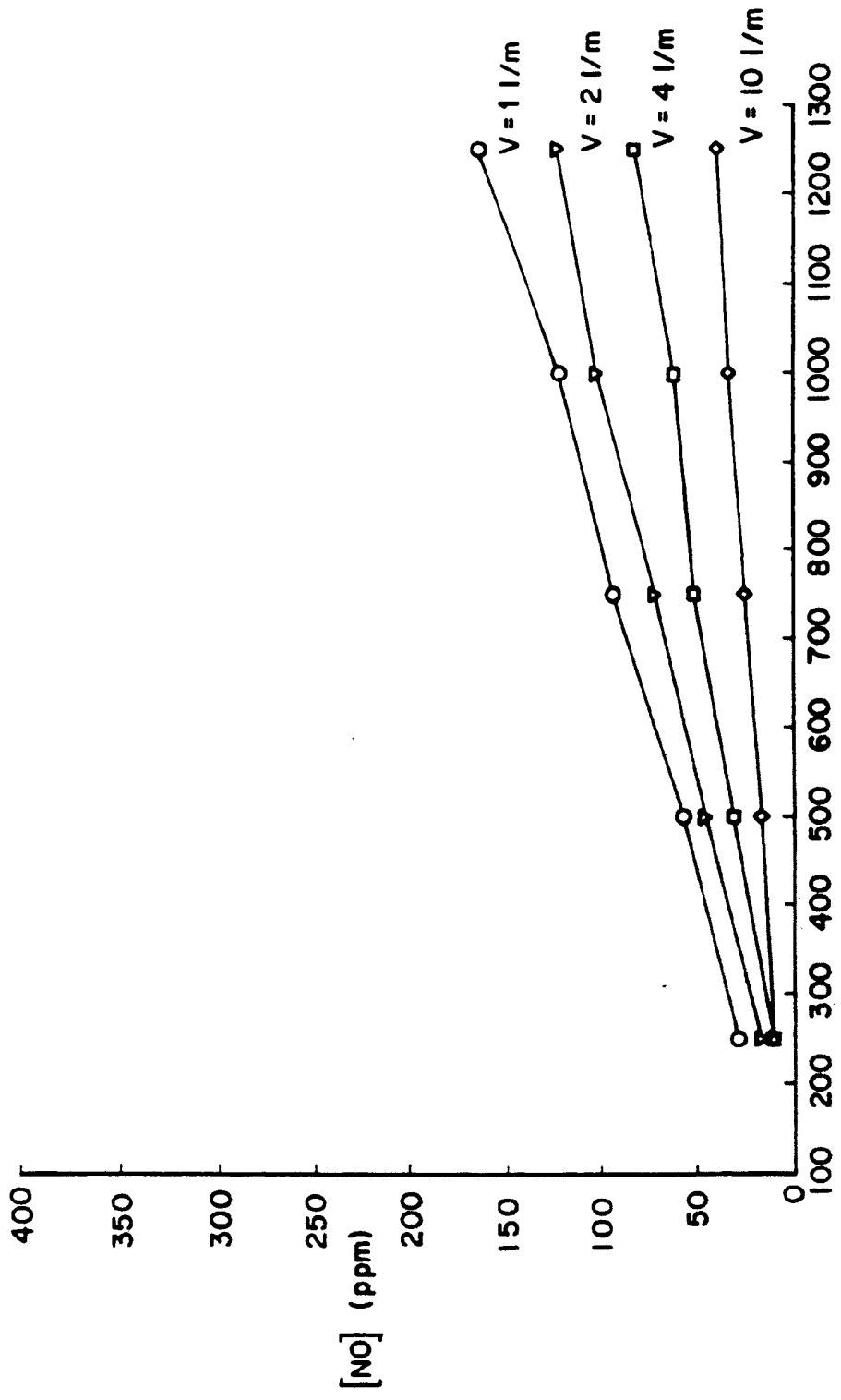

V = 1 l/m
V = 2 l/m
V = 4 l/m
V = 10 l/m
[NO] (ppm)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
STRØMSTYRKE (μA)

FIG. 6

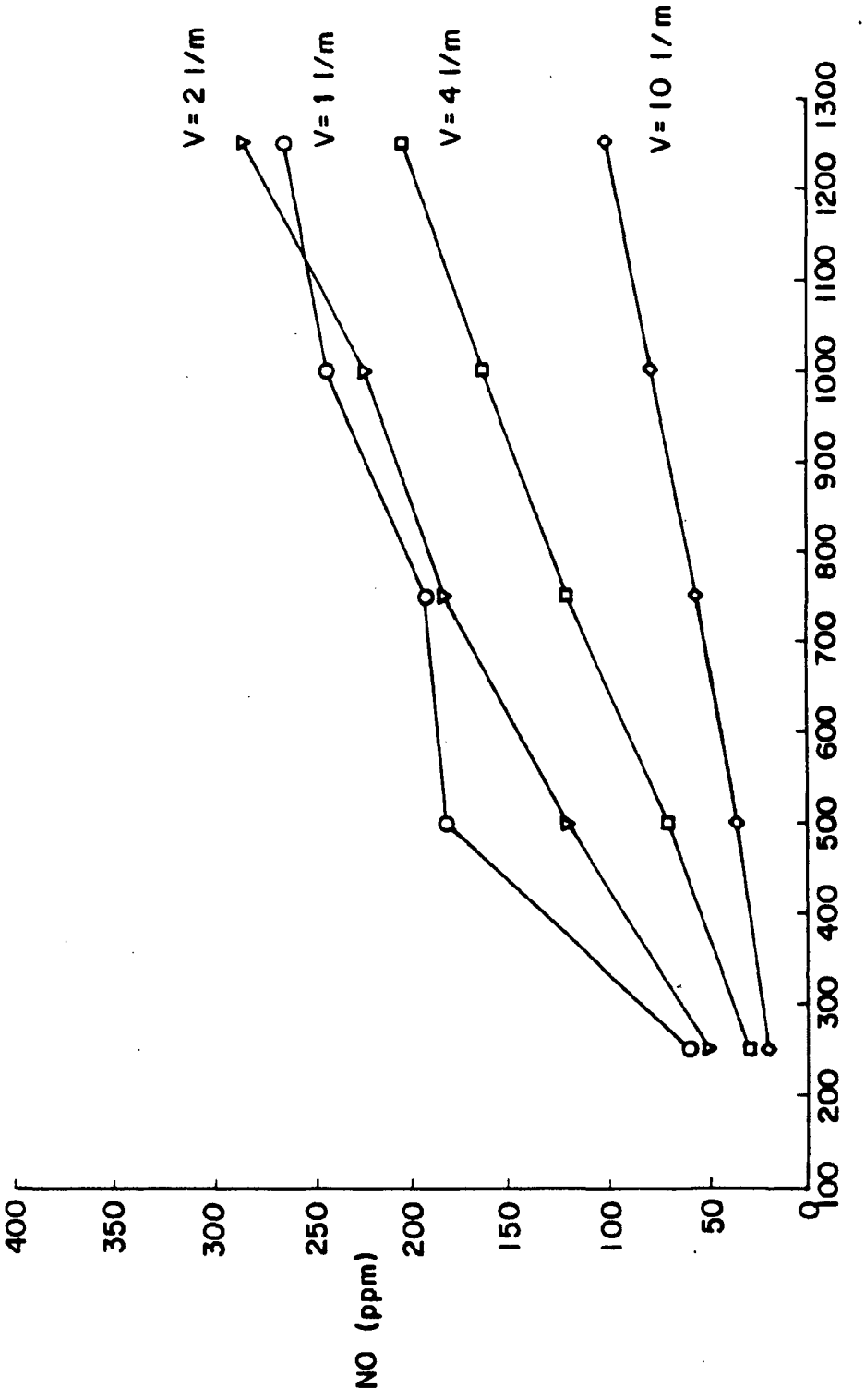

V= 2 l/m
V= 1 l/m
V= 4 l/m
V= 10 l/m
NO (ppm)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
STRØMSTYRKE ( μA)

FIG. 7

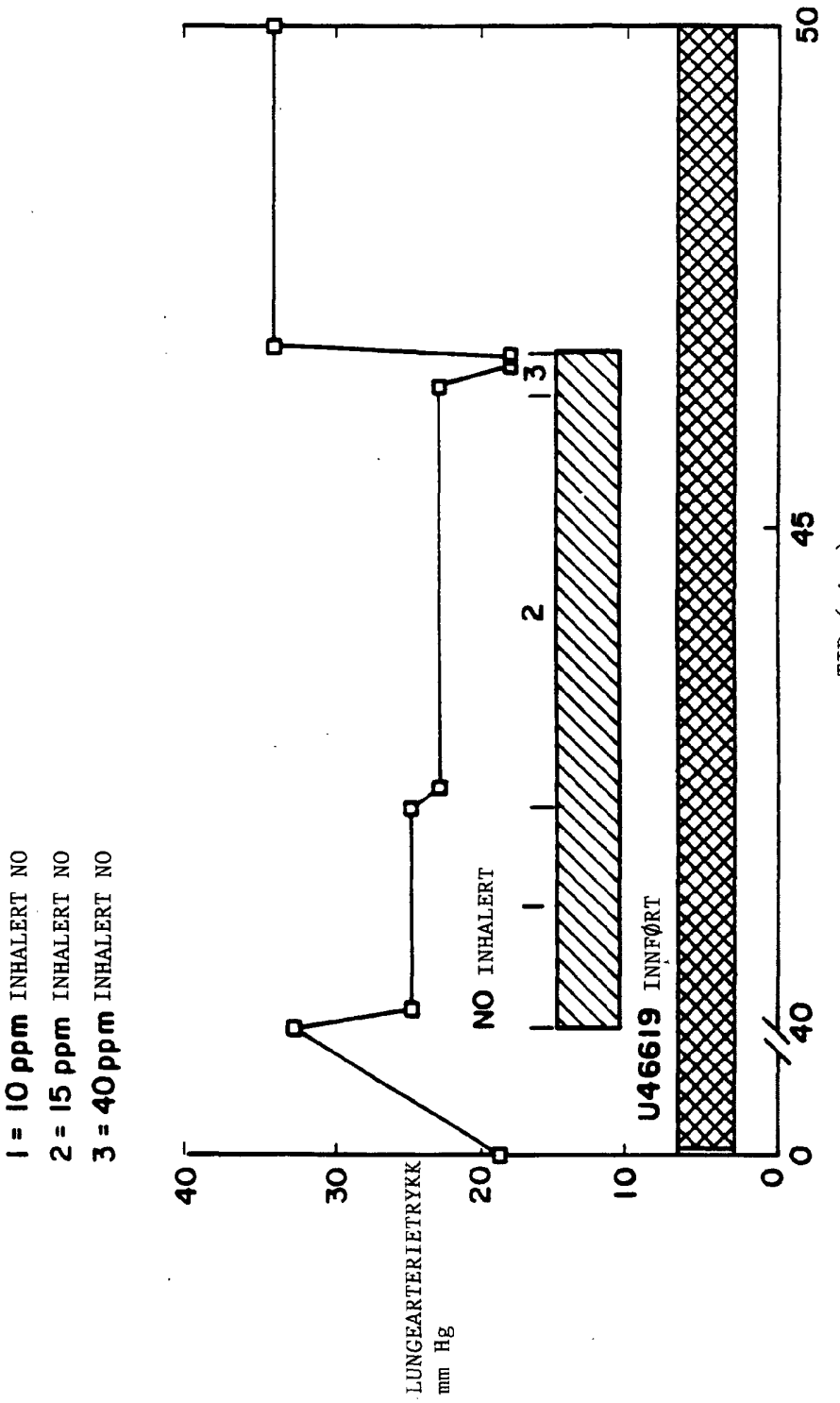

1 = 10 ppm INHALERT NO
2 = 15 ppm INHALERT NO
3 = 40 ppm INHALERT NO
LUNGEARTERIETRYKK
mm Hg
40
30
20
10
0
0
40
45
50
TID (min.)
U46619 INNFØRT
NO INHALERT
1
2
3

FIG. 8