



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0072293  
(43) 공개일자 2017년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61M 16/12 (2006.01) A61M 16/00 (2006.01)  
A61M 16/10 (2006.01) C01B 21/24 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61M 16/12 (2013.01)  
A61M 16/0003 (2015.01)  
(21) 출원번호 10-2017-7013677  
(22) 출원일자(국제) 2015년10월20일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2017년05월19일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/056443  
(87) 국제공개번호 WO 2016/064863  
국제공개일자 2016년04월28일  
(30) 우선권주장  
62/065,825 2014년10월20일 미국(US)  
62/077,806 2014년11월10일 미국(US)

(71) 출원인  
더 제너럴 하스피탈 코퍼레이션  
미국, 매사추세츠 02114, 보스턴 프룻트 스트리트 55  
(72) 발명자  
자폴, 위렌  
미국 02138 매사추세츠 캠브리지 셰퍼드 스트리트 30  
유, 빙란  
미국 02169 매사추세츠 퀸시 시 스트리트 353 아파트먼트 1  
(74) 대리인  
특허법인 남앤드남

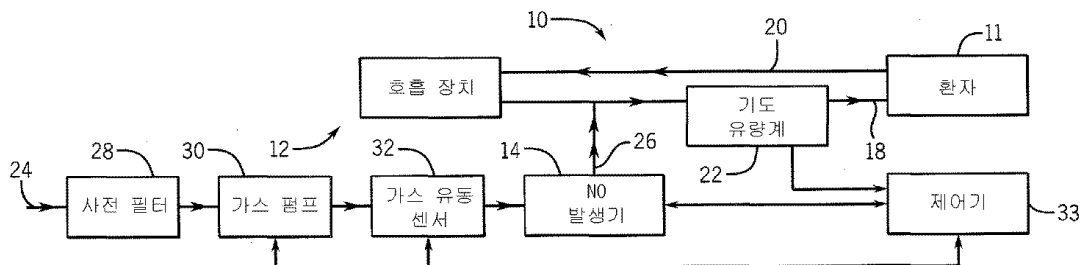
전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 산화질소의 합성을 위한 시스템 및 방법

(57) 요약

의료 용도로 사용될 산화질소(NO)를 생산하기 위한 시스템 및 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 시스템 및 방법은 환자에 의한 흡입을 위해 호흡기 시스템에 제공될 요망되는 농도의 NO를 발생시킬 수 있는 NO 발생기에 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

**A61M 16/009** (2013.01)

**A61M 16/1055** (2013.01)

**A61M 16/107** (2015.01)

**C01B 21/24** (2013.01)

**A61M 2016/0015** (2013.01)

**A61M 2016/0039** (2013.01)

**A61M 2016/1025** (2013.01)

**A61M 2016/1035** (2013.01)

**A61M 2202/0275** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

산화질소를 발생시키기 위한 장치로서,

한 쌍 이상의 전극;

전극의 하류에 배열된 필터(filter);

전극의 하류에 배열된 스캐빈저(scavenger);

가스의 유량, 전극 상류의 산소 농도, 스캐빈저 하류의 산화질소 농도, 및 스캐빈저 하류의 이산화질소 농도 중 하나 이상을 측정하도록 구성되는 하나 이상의 센서(sensor); 및

전극 및 하나 이상의 센서와 소통되고 전극의 타이밍(timing) 및 스파킹(sparking) 특징을 제어하며 전기 신호를 전극으로 공급하도록 구성되는 제어기를 포함하고,

전극의 스파킹(sparking) 특징이 전극에 의해 발생하는 산화질소의 농도를 결정하는 장치.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 전극이 텅스텐 카바이드, 탄소, 니켈, 이리듐, 티타늄, 레늄, 및 플래티넘 중 하나 이상을 포함하는 장치.

#### 청구항 3

제 1항에 있어서, 전극이 이리듐을 포함하는 장치.

#### 청구항 4

제 1항에 있어서, 스캐빈저가 칼슘 하이드록사이드로부터 제작되는 장치.

#### 청구항 5

제 1항에 있어서, 하나 이상의 센서가 전극의 하류에 배열된 기도 유량계, 전극의 상류에 배열된 산소 센서, 스캐빈저의 하류에 배열된 산화질소 센서, 및 스캐빈저의 하류에 배열된 이산화질소 센서를 포함하는 장치.

#### 청구항 6

제 1항에 있어서, 점화 코일이 제어기 및 전극과 소통되는 장치.

#### 청구항 7

제 6항에 있어서, 제어기가 추가로 점화 코일이 저장된 전기 에너지를 전극으로 공급하는 것을 지시하도록 구성되는 장치.

#### 청구항 8

제 1항에 있어서, 전극으로 공급되는 전기 신호가 초당 전극 스파크 그룹(electrode spark group)의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횟수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간(pulse duration) 중 하나 이상을 제어하는 장치.

#### 청구항 9

제 8항에 있어서, 제어기가 추가로 하나 이상의 센서로부터의 피드백(feedback)에 반응하여 초당 전극 스파크 그룹의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횟수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간 중 하나 이상을 변화시키도록 구성되는 장치.

#### 청구항 10

제 1항에 있어서, 전극의 상류에 배열된 가스 펌프(gas pump)를 추가로 포함하는 장치.

#### 청구항 11

제 1항에 있어서, 하나 이상의 센서가 흡기(inspiration)의 표시를 제공하는 장치.

#### 청구항 12

제 12항에 있어서, 제어기가 추가로 흡기를 검출하는데 반응하여 전기 신호를 전극으로 공급하도록 구성되는 장치.

#### 청구항 13

제 1항에 있어서, 필터가 약 0.22 마이크로미터 초과 직경을 지니는 전극의 하류로 유동하는 입자를 여과하도록 구성되는 장치.

#### 청구항 14

호흡 장치, 흡기 라인, 및 흡기 라인 상에 배열된 기도 유량계를 지니는 호흡기 시스템으로 통합될 산화질소를 발생시키기 위한 장치로서, 장치가

흡기 라인과 소통되는 한 쌍 이상의 전극;

전극의 하류에 배열된 필터;

전극의 하류에 배열된 스캐빈저;

전극 상류의 산소 농도, 기압, 스캐빈저 하류의 산화질소 농도, 및 스캐빈저 하류의 이산화질소 농도 중 하나 이상을 측정하도록 구성되는 하나 이상의 센서; 및

전극, 하나 이상의 센서, 및 기도 유량계와 소통되고 전극의 타이밍 및 스파킹 특징을 제어하며 전기 신호를 전극으로 공급하도록 구성되는 제어기를 포함하고,

전극의 스파킹 특징이 전극에 의해 발생하는 산화질소의 농도를 결정하는 장치.

#### 청구항 15

제 14항에 있어서, 전극이 입구와 출구 사이에 배열되고, 출구가 흡기 라인에 커플링되는 장치.

#### 청구항 16

제 14항에 있어서, 전극이 흡기 라인으로 일부 또는 전부 통합되는 장치.

#### 청구항 17

제 16항에 있어서, 필터가 흡기 라인 상에 배열되는 장치.

#### 청구항 18

제 16항에 있어서, 스캐빈저가 흡기 라인 상에 배열되는 장치.

#### 청구항 19

제 14항에 있어서, 전극이 텅스텐 카바이드, 탄소, 니켈, 이리듐, 티타늄, 레늄, 및 플래티늄 중 하나 이상을 포함하는 장치.

#### 청구항 20

제 14항에 있어서, 전극이 이리듐을 포함하는 장치.

#### 청구항 21

제 14항에 있어서, 스캐빈저가 칼슘 하이드록사이드로부터 제작되는 장치.

#### 청구항 22

제 14항에 있어서, 하나 이상의 센서가 전극의 상류에 배열된 산소 센서, 스캐빈저의 하류에 배열된 산화질소 센서, 및 스캐빈저의 하류에 배열된 이산화질소 센서를 포함하는 장치.

#### 청구항 23

제 14항에 있어서, 점화 코일이 제어기 및 전극과 소통되는 장치.

#### 청구항 24

제 23항에 있어서, 제어기가 추가로 점화 코일이 저장된 전기 에너지를 전극으로 공급하는 것을 지시하도록 구성되는 장치.

#### 청구항 25

제 14항에 있어서, 전극으로 공급되는 전기 신호가 초당 전극 스파크 그룹의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횟수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간 중 하나 이상을 제어하는 장치.

#### 청구항 26

제 25항에 있어서, 제어기가 추가로 하나 이상의 센서로부터의 피드백에 반응하여 초당 전극 스파크 그룹의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횟수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간 중 하나 이상을 변화시키도록 구성되는 장치.

#### 청구항 27

제 15항에 있어서, 전극의 상류에 배열된 가스 펌프를 추가로 포함하는 장치.

#### 청구항 28

제 16항에 있어서, 기도 유량계가 흡기의 표시를 제공하는 장치.

#### 청구항 29

제 28항에 있어서, 제어기가 추가로 흡기를 검출하는데 반응하여 전기 신호를 전극으로 공급하도록 구성되는 장치.

#### 청구항 30

제 14항에 있어서, 필터가 약 0.22 마이크로미터 초과와 직경을 지니는 전극의 하류에 유동하는 입자를 여과하도록 구성되는 장치.

#### 청구항 31

제 14항에 있어서, 호흡 장치가 환기 시스템, 지속성 기도 양압(continuous positive airway pressure: CPAP) 시스템, 고주파수 진동 벤틸레이터(high frequency oscillatory ventilator: HFOV), 안면 마스크(face mask), 비강 캐눌라(nasal cannula), 또는 흡입기 중 하나를 포함하는 장치.

#### 청구항 32

호흡 장치 및 흡기 라인을 지니는 호흡기 시스템으로 통합될 산화질소를 발생시키기 위한 장치로서, 장치가

챔버 입구, 및 챔버 내에 배열된 한 쌍 이상의 전극을 포함하는 챔버;

환자의 기도에 유체 경로를 제공하도록 구성되 메인 챔버;

전극의 하류에 배열된 필터;

전극의 하류에 배열된 스캐빈저;

전극 상류의 산소 농도, 기압, 스캐빈저 하류의 산화질소 농도, 및 스캐빈저 하류의 이산화질소 농도 중 하나 이상을 측정하도록 구성되는 하나 이상의 센서; 및

전극 및 하나 이상의 센서와 소통되고 전극의 스파킹 특징을 제어하며 전기 신호를 전극으로 공급하도록 구성되는 제어기를 포함하고,

챔버가 메인 챔버와 소통되고, 챔버 내 가스가 메인 챔버로 비-기계적으로 유도되는 장치.

### 청구항 33

제 32항에 있어서, 메인 챔버가 벤츄리(venturi)를 포함하는 장치.

### 청구항 34

제 33항에 있어서, 메인 챔버의 벤츄리에 챔버를 연결하는 통로를 추가로 포함하는 장치.

### 청구항 35

제 33항에 있어서, 벤츄리를 통하는 가스의 유동이 챔버 상에 진공을 유도하도록 구성되는 장치.

### 청구항 36

제 32항에 있어서, 챔버 입구의 상류에 배열된 사전-스캐빈저(pre-scavenger)를 추가로 포함하는 장치.

### 청구항 37

제 32항에 있어서, 챔버 입구의 상류에 배열된 사전-필터(pre-filter)를 추가로 포함하는 장치.

### 청구항 38

제 32항에 있어서, 메인 챔버 및 챔버가 평행한 경로를 형성하는 장치.

### 청구항 39

환자의 기도와 소통되는 호흡 장치를 지니는 호흡기 시스템에서 산화질소를 발생시키는 방법으로서, 방법이

한 쌍의 전극을 포함하는 산화질소 발생기를 환자의 기도에 커플링시키고;

요망되는 농도의 산화질소 가스를 생성시키도록 산화질소 발생기를 작동시키고;

전극의 요망되는 스파킹 특징을 결정하여 요망되는 농도의 산화질소 가스를 생성시키고;

스파킹 특징이 결정되면 전기 신호를 전극으로 공급하고, 이것이 전극간 요망되는 스파킹 특징을 개시하여 환자의 기도에 제공되는 가스의 유동 중에 요망되는 농도의 산화질소 가스를 발생시킴을 포함하는 방법.

### 청구항 40

제 39항에 있어서, 호흡 장치가 환기 시스템, 지속성 기도 양압(CPAP) 시스템, 고주파수 진동 벤틸레이터(HFOV), 안면 마스크, 비강 캐놀라, 또는 흡입기 중 하나를 포함하는 방법.

### 청구항 41

제 39항에 있어서, 요망되는 농도의 산화질소 가스를 생성시키도록 산화질소 발생기를 작동시키는 것이

환자에게 제공되는 가스 유량, 환자에게 제공되는 가스의 온도, 및 환자에게 제공되는 가스의 압력 중 하나 이상을 모니터링하고;

환자에게 제공되는 가스 유량, 환자에게 제공되는 가스의 온도, 및 환자에게 제공되는 가스의 압력 중 하나 이상의 변화를 검출하고;

검출되는 변화가 흡기 발생의 표시인지를 확인함을 포함하는 방법.

### 청구항 42

제 39항에 있어서, 환자에게 제공되는 가스 유동 중에 미립자를 여과함을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 43

제 39항에 있어서, 환자에게 제공되는 가스 유동 중에 이산화질소 및 오존 중 하나 이상을 스캐빈징함을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 44

제 39항에 있어서, 전극의 요망되는 스파킹 특징을 결정하는 것이 대기압을 측정하고;

초당 전극 스파크 그룹의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횟수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간을 결정함을 포함하는 방법.

#### 청구항 45

제 39항에 있어서,

전극 하류의 산화질소 농도 및 전극 하류의 이산화질소 농도 중 하나 이상을 모니터링하고;

산화질소 농도 및 이산화질소 농도 중 하나 이상이 요망되는 농도와 같지 않음을 확인하고;

전극 하류의 산화질소 농도가 요망되는 농도와 같지 않음을 확인하는 것에 반응하여, 전기 신호를 통해, 초당 전극 스파크 그룹의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횟수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간 중 하나 이상을 변화시킴을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 46

제 39항에 있어서,

전극 하류의 이산화질소 농도를 모니터링하고;

이산화질소 농도가 사전-규정된 최대 농도 초과임을 확인하고;

전극 하류의 이산화질소 농도가 사전-규정된 최대 농도보다 높음을 확인하면, 전기 신호를 전극으로 공급하는 것을 중지함을 추가로 포함하는 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호-참조

[0002]

본 출원은 2014년 10월 20일자 출원되고 발명의 명칭이 "Producing Nitric Oxide for Inhalation by Electric Discharge in Air"인 미국 가특허 출원 제62/065,825호 및 2014년 11월 10일자 출원되고 발명의 명칭이 "Synthesis of Nitric Oxide"인 미국 가특허 출원 제62/077,806호를 기초로 하고, 이들의 우선권을 주장하며, 상기 출원들의 전체를 본원에 참조로 포함한다.

[0003]

연방 정부 후원 연구에 관한 진술

[0004]

해당 없음

#### 배경 기술

[0005]

본 개시 내용은 일반적으로 기체로부터 산화질소(nitric oxide: NO)의 전기적 플라즈마 합성, 더욱 특히, 의료 용도로 사용될 안전한 NO를 생산하기 위한 시스템 및 방법에 관한 것이다.

[0006]

NO는, 다른 것들 중에서, 많은 생물학적 시스템의 필수적인 매개체이고, 전신 및 폐동맥 혈압 수준을 제어하고, 면역 시스템이 세포에 유입되는 침입 기생충을 사멸시키는 것을 돕고, 암세포의 분열을 억제하고, 뇌세포들 간에 신호를 전달하고, 뇌졸중 또는 심장 마비에 걸린 사람들을 악화시키는 뇌세포의 사망에 기여하는 것으로 알려져 있다. NO는, 예를 들어, 혈관, 기관지, 위장관 및 비뇨 생식관의 벽에 존재하는 평활근의 이완을 매개한

다. 흡입에 의한 폐로의 NO 가스의 투여는 폐 혈관 내에서 국소화된 평활근 이완을 일으키는 것으로 밝혀졌고, 전신적 부작용을 일으키지 않으면서 폐고혈압, 폐렴, 신생아의 저산소증 호흡 부전 등을 치료하는데 광범위하게 사용된다.

[0007] NO를 흡입하는 것은 환기의 관류와의 매칭(matching)을 향상시킴으로써 손상된 폐 산소 수송 효율을 증가시키는 강력하고 선택적인 폐 혈관확장(pulmonary vasodilation)을 즉각적으로 일으킬 수 있고, NO를 호흡하는 것은 동맥혈산소 분압(arterial oxygen tension)을 상승시킬 수 있다. NO를 호흡하는 것은 전신 혈관확장의 부재로 시작 호흡의 수초 내에 발생하는 폐 혈관확장 작용의 신속한 개시를 일으킨다. 흡입되면, NO는 폐 혈관구조를 통해 혈류로 확산되고, 혈류에서 헤모글로빈과의 조합에 의해 빠르게 불활성화된다(NO 이산화 반응). 그러므로, 흡입된 NO의 혈관확장 효과는 급성 및 만성 폐고혈압의 치료에서 이러한 폐의 치료적 이점으로 제한된다. 흡입된 NO는 또한 심장 발작이 있는 성인의 관상 동맥 중재술(percutaneous coronary intervention) 후 허혈성 재관류 손상을 예방하는데 사용될 수 있다. 또한, 흡입된 NO는 순환되는 NO 생체대사산물(biometabolite)의 수준의 증가에 의해 그리고 혈장체중 철함유 헤모글로빈을 순환시키는 산화와 같은 그 밖의 메카니즘에 의해 전신 항-염증성 및 항-혈소판 효과를 일으킬 수 있다. 마지막으로, NO는 공지된 항균 활성을 지닌다.

### 발명의 내용

[0008] 본 개시 내용은 의료 용도로 사용될 산화질소(NO)를 생산하기 위한 시스템 및 방법을 제공한다. 특히, 이러한 시스템 및 방법은 환자에 의한 흡입을 위해 호흡기 시스템에 제공될 요망되는 농도의 순수하고 안전한 NO를 발생시킬 수 있는 NO 발생기를 위해 제공된다.

[0009] 한 가지 양태에서, 본 개시 내용은 한 쌍의 전극, 전극의 하류에 배열된 필터(filter), 및 전극의 하류에 배열된 스캐빈저(scavenger)를 포함하는 산화질소를 발생시키기 위한 장치를 제공한다. 이러한 장치는 추가로 가스의 유량, 전극 상류의 산소 농도, 스캐빈저 하류의 산화질소 농도, 및 스캐빈저 하류의 이산화질소 농도 중 적어도 하나를 측정하도록 구성된 하나 이상의 센서(sensor); 및 전극 및 하나 이상의 센서와 소통되고 전극의 타이밍(timing) 및 스파킹(sparking) 특징을 제어하며 전기 신호를 전극으로 공급하도록 구성된 제어기를 포함한다. 전극의 스파킹 특징으로 전극에 의해 발생하는 산화질소의 농도가 결정된다.

[0010] 일부 구체예에서, 전극은 텅스텐 카바이드, 탄소, 니켈, 이리듐, 티타늄, 레늄, 및 플래티넘 중 적어도 하나를 포함한다.

[0011] 일부 구체예에서, 전극은 이리듐을 포함한다.

[0012] 일부 구체예에서, 스캐빈저는 칼슘 하이드록사이드로부터 제작된다.

[0013] 일부 구체예에서, 하나 이상의 센서는 전극의 하류에 배열된 기도 유량계, 전극의 상류에 배열된 산소 센서, 스캐빈저의 하류에 배열된 산화질소 센서, 및 스캐빈저의 하류에 배열된 이산화질소 센서를 포함한다.

[0014] 일부 구체예에서, 점화 코일은 제어기 및 전극과 소통된다.

[0015] 일부 구체예에서, 제어기는 추가로 점화 코일이 저장된 전기 에너지를 전극으로 공급하는 것을 지시하도록 구성된다.

[0016] 일부 구체예에서, 전극에 공급된 전기 신호는 초당 전극 스파크 그룹(electrode spark group)의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횟수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간(pulse duration) 중 적어도 하나를 제어한다.

[0017] 일부 구체예에서, 제어기는 하나 이상의 센서로부터의 피드백(feedback)에 반응하여 초당 전극 스파크 그룹의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횟수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간(pulse duration) 중 적어도 하나를 변화시키도록 구성된다.

[0018] 일부 구체예에서, 장치는 추가로 전극의 상류에 배열된 가스 펌프(gas pump)를 포함한다.

[0019] 일부 구체예에서, 하나 이상의 센서는 흡기(inspiration)의 지시를 제공한다.

[0020] 일부 구체예에서, 제어기는 추가로 흡기의 검출에 반응하여 전기 신호를 전극으로 공급하도록 구성된다.

[0021] 일부 구체예에서, 필터는 약 0.22 마이크로미터 초과 직경을 지니는 전극의 하류로 유동하는 입자를 여과하도록 구성된다.

- [0022] 또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 호흡 장치, 흡기 라인, 및 흡기 라인 상에 배열된 기도 유량계를 지나는 호흡기 시스템으로 통합될 산화질소를 발생시키기 위한 장치를 제공한다. 장치는 흡기 라인과 기체 소통되는 한 쌍 이상의 전극, 전극의 하류에 배열된 필터, 및 전극의 하류에 배열된 스캐빈저를 포함한다. 장치는 추가로 전극 상류의 산소 농도, 기압, 스캐빈저 하류의 산화질소 농도, 및 스캐빈저 하류의 이산화질소 농도 중 적어도 하나를 측정하도록 구성된 하나 이상의 센서; 및 전극, 하나 이상의 센서, 및 기도 유량계와 소통되고, 전극의 타이밍 및 스파킹 특징을 제어하며 전기 신호를 전극으로 공급하도록 구성되는 제어기를 포함한다. 전극의 스파킹 특징으로 전극에 의해 발생하는 산화질소의 농도가 측정된다.
- [0023] 일부 구체예에서, 전극은 입구와 출구 사이에 배열되고, 출구는 흡기 라인에 커플링된다.
- [0024] 일부 구체예에서, 전극은 흡기 라인으로 적어도 부분적으로 통합된다.
- [0025] 일부 구체예에서, 필터는 흡기 라인 상에 배열된다.
- [0026] 일부 구체예에서, 스캐빈저는 흡기 라인 상에 배열된다.
- [0027] 일부 구체예에서, 전극은 텅스텐 카바이드, 탄소, 니켈, 이리듐, 티타늄, 레늄, 및 플래티넘 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0028] 일부 구체예에서, 전극은 이리듐을 포함한다.
- [0029] 일부 구체예에서, 스캐빈저는 칼슘 하이드록사이드로부터 제작된다.
- [0030] 일부 구체예에서, 하나 이상의 센서는 전극의 상류에 배열된 산소 센서, 스캐빈저의 하류에 배열된 산화질소 센서, 및 스캐빈저의 하류에 배열된 이산화질소 센서를 포함한다.
- [0031] 일부 구체예에서, 점화 코일은 제어기 및 전극과 소통된다.
- [0032] 일부 구체예에서, 제어기는 추가로 점화 코일이 저장된 전기 에너지를 전극으로 공급하는 것을 지시하도록 구성된다.
- [0033] 일부 구체예에서, 전극으로 공급되는 전기 신호는 초당 전극 스파크 그룹의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횟수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간 중 적어도 하나를 제어한다.
- [0034] 일부 구체예에서, 제어기는 추가로 하나 이상의 센서로부터의 피드백에 반응하여 초당 전극 스파크 그룹의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횟수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간 중 적어도 하나를 변화시키도록 구성된다.
- [0035] 일부 구체예에서, 장치는 추가로 전극의 상류에 배열된 가스 펌프를 포함한다.
- [0036] 일부 구체예에서, 기도 유량계는 흡기의 지시를 제공한다.
- [0037] 일부 구체예에서, 제어기는 추가로 흡기의 검출에 반응하여 전기 신호를 전극으로 공급하도록 구성된다.
- [0038] 일부 구체예에서, 필터는 약 0.22 마이크로미터 초과와 직경을 지나는 전극의 하류로 유동하는 입자를 여과하도록 구성된다.
- [0039] 일부 구체예에서, 호흡 장치는 환기 시스템, 지속성 기도 양압 (continuous positive airway pressure: CPAP), 고주파수 진동 벤틸레이터(high frequency oscillatory ventilator: HFOV), 안면 마스크(face mask), 비강 캐눌라(nasal cannula), 또는 흡입기 중 하나를 포함한다.
- [0040] 추가의 또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 호흡 장치, 흡기 라인, 및 흡기 라인 상에 배열된 기도 유량계를 지나는 호흡기 시스템으로 통합될 산화질소를 발생시키기 위한 장치를 제공한다. 장치는 챔버 입구를 지나는 챔버, 및 상기 챔버 내에 배열된 적어도 한 쌍의 전극, 환자의 기도에 유체 경로를 제공하도록 구성된 메인 챔버(main chamber)를 포함한다. 장치는 추가로 전극의 하류에 배열된 필터; 전극의 하류에 배열된 스캐빈저; 및 전극 상류의 산소 농도, 기압, 스캐빈저 하류의 산화질소 농도, 및 스캐빈저 하류의 이산화질소 농도 중 적어도 하나를 측정하도록 구성된 하나 이상의 센서를 포함한다. 장치는 추가로 전극 및 하나 이상의 센서와 소통되는 제어기를 포함한다. 제어기는 전극의 타이밍 및 스파킹 특징을 제어하며 전기 신호를 전극으로 공급하도록 구성된다. 챔버는 메인 챔버와 소통되고, 챔버 내 가스는 메인 챔버로 비-기계적으로 도입된다.
- [0041] 일부 구체예에서, 메인 챔버는 벤츄리(venturi)를 포함한다.

- [0042] 일부 구체예에서, 장치는 추가로 챔버를 메인 챔버의 벤츄리로 연결시키는 통로를 포함한다.
- [0043] 일부 구체예에서, 벤츄리를 통한 가스의 유동은 챔버상에서 진공을 유도하도록 구성된다.
- [0044] 일부 구체예에서, 장치는 추가로 챔버 입구의 상류에 배열된 사전-스캐빈저를 포함한다.
- [0045] 일부 구체예에서, 장치는 추가로 챔버 입구의 상류에 배열된 사전-필터를 포함한다.
- [0046] 일부 구체예에서, 메인 챔버 및 챔버는 평행한 통로를 형성한다.
- [0047] 추가의 또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 환자의 기도와 소통되는 호흡 장치를 지니는 호흡기 시스템에서 산화 질소를 발생시키는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 한 쌍의 전극을 지니는 산화질소 발생기를 환자의 기도에 커플링시키고, 요망되는 농도의 산화질소 가스를 생성시키도록 산화질소 발생기를 작동시키고, 전극의 요망되는 스파킹 특징을 결정하여 요망되는 농도의 산화질소 가스를 생성시킴을 포함한다. 이러한 방법은 추가로 스파킹 특징이 결정되면 전기 신호를 전극으로 공급함을 포함하는데, 이는 전극간 요망되는 스파킹 특징을 개시하여 환자의 기도에 제공되는 가스의 유동 중에 요망되는 농도의 산화질소 가스를 발생시킨다.
- [0048] 일부 구체예에서, 요망되는 농도의 산화질소 가스를 생성시키도록 산화질소 발생기를 작동시키는 것은 환자에게 제공되는 가스 유량, 환자에게 제공되는 가스의 온도, 및 환자에게 제공되는 가스의 압력 중 적어도 하나를 모니터링하고; 환자에게 제공되는 가스 유량, 환자에게 제공되는 가스의 온도, 및 환자에게 제공되는 가스의 압력 중 적어도 하나의 변화를 검출하고; 검출되는 변화가 흡기 발생의 표시인지를 확인함을 포함한다.
- [0049] 일부 구체예에서, 이러한 방법은 추가로 환자에게 제공되는 가스의 유동에서 미립자를 여과함을 포함한다.
- [0050] 일부 구체예에서, 이러한 방법은 추가로 환자에게 제공되는 가스의 유동 중에 이산화질소 및 오존 중 적어도 하나를 스캐빈징(scavenging)함을 포함한다.
- [0051] 일부 구체예에서, 전극의 요망되는 스파킹 특징을 결정하는 것이 대기압을 측정하고; 초당 전극 스파크 그룹의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횡수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간을 결정함을 포함한다.
- [0052] 일부 구체예에서, 방법은 추가로 전극 하류의 산화질소 농도를 모니터링하고; 산화질소 농도가 산화질소의 요망되는 농도와 같지 않음을 확인하고; 전극 하류의 산화질소 농도가 요망되는 산화질소 농도와 같지 않음을 확인하는 것에 반응하여, 전기 신호를 통해, 초당 전극 스파크 그룹의 갯수, 스파크 그룹 당 개별적인 전극 스파크의 횡수, 개별적인 전극 스파크 간 시간, 및 펄스 기간 중 적어도 하나를 변화시킴을 포함한다.
- [0053] 일부 구체예에서, 이러한 방법은 추가로 전극 하류의 이산화질소 농도를 검출하고, 이산화질소 농도가 사전-규정된 최대 농도 초과임을 확인하고, 전극 하류의 이산화질소 농도가 사전-규정된 최대 농도보다 높음을 확인하면 전기 신호를 전극으로 공급하는 것을 중지함을 포함한다.
- [0054] 본 발명의 그 밖의 특징 및 이점은 하기 설명으로부터 명백해질 것이다. 설명에서, 설명의 일부를 형성하고 본 발명의 바람직한 구체예가 예로서 도시되는 첨부 도면들이 언급된다. 그러나, 그러한 구체예는 반드시 본 발명의 전범위를 나타내는 것이 아니므로, 본 발명의 범위를 해석하기 위해 본원 및 청구항들이 참조된다.

### 도면의 간단한 설명

- [0055] 본 발명은 본 발명의 하기 상세한 설명을 고려할 때에 보다 우수하게 이해될 것이며, 상술된 것들이 아닌 특징, 양태 및 이점이 명백해질 것이다. 그러한 상세한 설명에는 하기 도면이 참조된다.
- 도 1은 본 발명의 한 가지 양태에 따른 호흡기 시스템의 개략적 도식을 보여주는 것이다.
- 도 2는 본 개시 내용의 한 가지 구체예에 따른 도 1의 호흡기 시스템에서 산화질소 발생기의 구체적인 개략도를 보여주는 것이다.
- 도 3은 본 개시 내용의 한 가지 구체예에 따른 도 2의 산화질소 발생기의 전극에 가해지는 전기 신호를 보여주는 것이다.
- 도 4는 본 발명의 또 다른 구체예에 따른 호흡기 시스템의 개략적 도식을 보여주는 것이다.
- 도 5는 본 개시 내용의 또 다른 구체예에 따른 도 4의 호흡기 시스템에서 산화질소 발생기의 구체적인 개략도를 보여주는 것이다.

도 6은 본 개시 내용의 한 가지 구체예에 따른 도 5의 산화질소 발생기의 한 가지 구현을 보여주는 것이다.

도 7은 본 개시 내용의 추가의 또 다른 구체예에 따른 호흡기 시스템을 보여주는 것이다.

도 8은 본 개시 내용의 추가의 또 다른 구체예에 따른 호흡기 시스템을 보여주는 것이다.

도 9는 본 개시 내용의 한 가지 구체예에 따른 산화질소 발생기를 시험하는데 사용되는 개략도를 보여주는 것이다.

도 10은 도 2의 산화질소 발생기를 시험하는 동안 발생된 NO 및 NO<sub>2</sub>의 농도를 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 11은 10일의 시험에 걸쳐 도 2의 산화질소 발생기에 의해 발생된 NO 및 NO<sub>2</sub>의 농도를 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 12는 도 2의 산화질소 발생기의 전극에 대한 전기 신호를 변화시킨 영향을 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 13은 다양한 대기압에서 도 2의 산화질소 발생기에 의해 발생된 NO 및 NO<sub>2</sub>의 농도를 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 14는 도 2의 산화질소 발생기 후에 그리고 이와 동시에 스캐빈저에서 유입되고 배출된 NO 및 NO<sub>2</sub>의 농도를 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 15는 도 5의 산화질소 발생기의 스캐빈저에서 유입되고 배출된 NO 및 NO<sub>2</sub>의 농도를 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 16은 도 2의 산화질소 발생기의 스캐빈저에서 유입되고 배출된 오존 (O<sub>3</sub>) 농도를 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 17a는 미사용된 전극 팁의 확대도를 보여주는 것이다.

도 17b는 10일 동안의 연속 스파킹 후의 도 17a의 전극 팁의 확대도를 보여주는 것이다.

도 18a는 미사용된 필터의 확대도를 보여주는 것이다.

도 18b는 10일 동안 연속적으로 스파킹되는 전극의 하류에 배열된 후의 도 18a의 필터의 확대도를 보여주는 것이다.

도 19a는 도 18a의 필터의 에너지-분산형 X-선(energy-dispersive X-ray: EDX) 분광기를 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 19b는 도 18b의 필터의 에너지-분산형 X-선(EDX) 분광기를 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 20은 다양한 금속으로부터 제작된 전극에 의해 발생된 NO<sub>2</sub>/NO 비율을 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 21은 도 5의 산화질소 발생기를 덮는 미세다공성 막(microporous membrane)의 존재 및 부재하에 발생된 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도를 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 22a는 도 1의 호흡기 시스템을 사용하여 발생된 산화질소의 흡입 후에 U46619 주입으로 인해 급성 폐 동맥압에 걸린 마취된 새끼양의 평균 폐 동맥압(pulmonary artery pressure: PAP)을 압축된 NO/N<sub>2</sub> 가스 실린더로부터 전달된 산화질소와 비교하여 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 22b는 도 1의 호흡기 시스템을 사용하여 발생된 산화질소의 흡입 후 급성 폐 동맥압에 걸린 마취된 새끼양의 폐혈관 내성 지수(pulmonary vascular resistance index: PVRI)를 압축된 NO/N<sub>2</sub> 가스 실린더로부터 전달된 산화질소와 비교하여 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 23a는 연속적으로 스파킹되는 산화질소 발생기를 지나는 도 4의 호흡기 시스템을 사용하여 발생된 산화질소의 흡입 후에 급성 폐 동맥압에 걸린 마취된 새끼양의 평균 폐 동맥압(PAP)을 압축된 가스 실린더로부터 전달된 산화질소와 비교하여 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 23b는 연속적으로 스파킹되는 산화질소 발생기를 지니는 도 4의 호흡기 시스템을 사용하여 발생된 산화질소의 흡입 후 급성 폐 동맥압에 걸린 마취된 새끼양의 폐혈관 내성 지수(PVRI)를 압축된 가스 실린더로부터 전달된 산화질소와 비교하여 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 24a는 간헐적으로 스파킹되는 산화질소 발생기를 지니는 도 4의 호흡기 시스템을 사용하여 발생된 산화질소의 흡입 후 급성 폐 동맥압에 걸린 마취된 새끼양의 평균 폐 동맥압(PAP)을 압축된 가스 실린더로부터 전달된 산화질소와 비교하여 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

도 24b는 간헐적으로 스파킹되는 산화질소 발생기를 지니는 도 2의 호흡기 시스템을 사용하여 발생된 산화질소의 흡입 후 급성 폐 동맥압에 걸린 마취된 새끼양의 폐혈관 내성 지수(PVRI)를 압축된 가스 실린더로부터 전달된 산화질소와 비교하여 도시하는 그래프를 보여주는 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0056] 본원에서 용어 "하류" 및 "상류"의 사용은 가스 유동에 대한 방향을 나타내는 용어이다. 용어 "하류"는 가스 유동 방향에 상응하지만, 용어 "상류"는 가스 유동 방향의 반대 또는 이에 대항하는 방향을 나타낸다.
- [0057] 현재, 흡입용 산화질소(NO) 치료제의 투여에는 무거운 압축 가스 실린더, 가스 실린더 분배 네트워크, 복잡한 전달 장치, 가스 모니터링 및 보정 장치, 및 숙련된 호흡기 치료 요원이 필요하다. NO 치료제를 투여하기 위한 이러한 요건은 NO 치료제를 투여하는 기관(예, 병원)에, 그에 따라서 NO 치료제가 제공되는 환자에게 비용이 많이 들게 한다. 다수 기관의 경우, 흡입용 NO 치료제는 신생아 약제에서 사용되는 가장 비용이 많이 드는 약물들 중 하나이다. 큰 가스 실린더의 사용 및 흡입용 NO 치료제의 비용으로 인해 대부분의 나라에서는 흡입용 NO 치료제가 이용가능하지 않으며, 외래환자용으로 이용가능하지가 않다.
- [0058] 항상화제로의 고가의 스캐빈징을 필요로 하는  $N_2O_4$ 로부터 NO를 화학적으로 제조하는 것과 같은 여러 방법들이 생의학적 목적으로 NO를 생산하려고 시도해왔다. 펄스 아크(pulsed arc), 글라이딩 아크(gliding arc), 유전체 배리어(dielectric barrier), 마이크로파(microwave), 코로나(corona), 무선 주파수 유도 커플링된 방전(radio frequency induced coupled discharge), 및 비-열적 대기압 고주파수 플라즈마 방전(non-thermal atmospheric pressure high-frequency plasma discharge)과 같은 다양한 전기 시스템이 또한 시도되었다. 그러나, 이러한 시스템 및 방법들은 다량의 해로운 부산물(예, 이산화질소( $NO_2$ ) 및 오존( $O_3$ ))을 생성시키며, 복잡한 정제 시스템을 필요로 한다.
- [0059] 흡입 치료용으로 NO를 투입하고 발생시키는 것이 현재 어렵기 때문에, 환자의 베드사이드(bedside)에서 또는 휴대용 적용에서 NO 흡입 치료를 위해 사용될 수 있는 경량이고 저렴한 NO 발생기를 지니는 것이 요망된다. 또한, 현재 환기 시스템에 용이하게 커플링되거나 이로 통합되는 NO 발생기를 지니는 것이 요망된다. 안전성 관점에서는 스캐빈저가 고장나거나 소모되는 경우에도 환자에게 전달되는 NO가  $NO_2$  또는  $O_3$ 로 오염되지 않도록 가능한 깨끗하게 발생되는 NO를 지니는 것이 유리하다.
- [0060] 도 1은 본 개시 내용의 한 가지 비-제한적 예에 따른 환자(11)에게 NO를 투입하기 위한 호흡기 시스템(10)을 보여주는 것이다. 호흡기 시스템(10)은 호흡 장치(12) 및 NO 발생기(14)를 포함한다. 일부 비-제한적 예에서, 호흡 장치(12)는 환기 시스템, 지속성 기도 양압(CPAP) 시스템, 고주파수 진동 벤틸레이터(HFOV), 안면 마스크(face mask), 비강 캐놀라, 또는 흡입기일 수 있다. 호흡 장치(12)는 환자(11)의 기도로 그리고 기도로부터 가스의 통과가 가능하도록 구성된다. 일부 비-제한적 예에서, 호흡기 시스템(12)은 환자에게 기계적 환기(즉, 환자(11)의 폐를 부풀리는 양압)를 제공할 수 있다. 다른 비-제한적 예에서, 환자(11)는 스스로 호흡할 수 있고, 호흡기 시스템(12)이 환자(11)의 기도로 유동 경로를 제공할 수 있다. 예시된 호흡기 시스템(12)은 흡기 라인(18), 호기 라인(20), 및 흡기 라인(18)에 커플링된 기도 유량계(22)를 포함한다. 벤틸레이터(16)는 생의학적 적용(예, 흡입 치료)에 사용되는 상업적으로 입수가능한 기계적 벤틸레이터일 수 있다. 당해 기술 분야에 알려져 있는 바와 같이, 기계적 벤틸레이터(16)는 환자(11)의 호흡 기관에 흡기 라인(18)을 통해 가스(예, 공기 또는 질소/산소 가스 혼합물)의 유동을 제공하도록 구성된다. 후속적으로, 벤틸레이터(16)는 환자(11)의 호흡 기관으로부터 호기 라인(20)을 통해 가스(예, 내원 가스)의 유동을 제거하도록 구성된다. 이러한 방식으로, 벤틸레이터(16)는 환자(11)를 위한 호흡 과정을 시뮬레이션(simulation)할 수 있다. 기도 유량계(22)는 흡기 라인(18)에서 가스의 유량을 측정한다. 한 가지 비-제한적 예에서, 기도 유량계(22)는 NO 발생기(14)에서 스파크 플라즈마 방전으로부터 합성된 NO의 타이밍 및 양을 제어할 수 있다.
- [0061] NO 발생기(14)는 입구(24)와 출구(26) 사이에 배열된다. 가스(예, 공기 또는 질소/산소 가스 혼합물)는 입구

(24)에서 NO 발생기(14)로 유도된다. NO 발생기(14)는, 하기에서 상세하게 기술될 바와 같이, 환자(11)에 의해 흡입될 소정 농도의 NO를 발생시키도록 구성된다. NO 함유 가스는 NO 발생기(14)로부터 출구(26)로 공급된다. 출구(26)는 기도 유량계(22)의 상류로 호흡 장치(12)의 흡기 라인(18)과 소통된다.

[0062] 호흡기 시스템(10)은, 모두 NO 발생기(14)의 상류에 배열된 사전-필터(28), 가스 펌프(30), 가스 유동 센서(32)를 포함한다. 사전-필터(28)는 입구(24)의 하류와 가스 펌프(30)의 상류에 배열된다. 가스 유동 센서(32)는 가스 펌프(30)의 하류와 NO 발생기(14)의 상류에 배열된다. 한 가지 비-제한적 예에서, 사전-필터(28)는 약 0.22 마이크로미터 ( $\mu\text{m}$ ) 초과 직경을 지니는 입자, 물방울 및 세균을 여과하도록 구성될 수 있다. 사전-필터(28)에 의해 여과되는 입자 크기는 어떠한 방식으로 제한되는 것으로 의미되지 않고 상이한 입자 크기를 여과하는 대안적인 사전-필터가 본 개시 내용의 범위 내에 있음이 인지되어야 한다. 다른 비-제한적 예에서, 사전-필터(28)는 입구(24)에서 제공되는 유체가 사전-처리되는(즉, 여과되고 건조되는) 경우에 제거될 수 있다. 일부 구체예에서, 사전-스캐빈저(미도시)는, 예를 들어, 입구 가스로부터  $\text{CO}_2$ 를 제거하기 위해 사전-필터(28)의 상류에 배열될 수 있다. 입구 가스로부터  $\text{CO}_2$ 를 제거하는 것은 NO 발생기(14)로부터의 가스 출구에서  $\text{CO}_2$ 를 스캐빈징하는 것에 대한 필요성을 없앤다.

[0063] 가스 펌프(30)는, 입구(24)로부터 가스를 유도하고, NO 발생기(14)를 향해 출구(26)를 통해 증가된 압력하에 가스를 공급하도록 구성된다. 다른 비-제한적 예에서, 가스 펌프(30)는 팬(fan) 또는 벨로우(bellow) 유형 장치로 대체될 수 있음이 인지되어야 한다. 가스 유동 센서(32)는 가스 펌프(30)로부터 NO 발생기(14)로 유도하는 가스의 유량을 측정하도록 구성된다. 제어기(33)는 NO 발생기(14), 가스 펌프(30), 가스 유동 센서(32) 및 기도 유량계(22)와 소통된다. 제어기(33)는, 이하에서 상세하게 기술될 바와 같이, NO 발생기(14) 및 가스 펌프(30)의 작동을 제어하도록 구성된다.

[0064] 도 2에 도시된 바와 같이, NO 발생기(14)는 전극(36)의 상류에 배열된 산소 센서(34)를 포함한다. 산소 센서(34)는 가스 펌프(30)를 통해 전극(36)으로 공급되는 가스 중의 산소 농도를 측정한다. 일부 비-제한적 예에서, 전극(36)은 텅스텐 카바이드, 탄소, 니켈, 이리듐, 티타늄, 플래티넘, 레늄, 또는 상기 언급된 물질들의 합금으로부터 제작되거나 이로 도금될 수 있는 한 쌍 이상의 개별적인 전극들을 포함할 수 있다. 한 가지 예시적인 비-제한적 예에서, 전극(36)은 이리듐으로부터 제작되거나 이로 도금될 수 있는데, 그 이유는, 후술되는 바와 같이, 이리듐이, NO 발생기(14)의 중요한 안전성 요인인 발생하는 NO의 농도에 비해 더 낮은 농도의  $\text{NO}_2$ 를 생성시킬 수 있기 때문이다.

[0065] 점화 코일(38)은 전극(36)과 소통되고, 전기 에너지를 저장하고 방출하도록 구성된다. 점화 코일(38)에 의해 저장되는 에너지는 전극(36)으로 전달되어 전극(36) 간의 갭(gap)에서 플라즈마를 형성시킨다. 전극(36) 간에 발생하는 플라즈마는, 전극(36)에 공급되는 가스 중에 질소 및 산소가 존재하기만 한다면, NO를 발생시킨다. 제어기(33)는 점화 코일(38)과 소통되고, 점화 코일(38)은 저장된 에너지를 전달하는 경우에 제어하도록, 그에 따라서, 전극(36)이 스파킹되는(즉, 플라즈마를 생성시키고 NO를 발생시키는) 경우에 제어하도록 구성된다. 일부 비-제한적 예에서, 제어기(33)는 단일의 휴대용 유닛으로 NO 발생기(14)와 조합될 수 있음이 인지되어야 한다.

[0066] 전극(36)의 하류에서 NO 발생기(14)는 스캐빈저(42), 후속-필터(44), NO 센서(46), 및  $\text{NO}_2$  센서(48)를 포함한다. 후속-필터(44)는 NO 및  $\text{NO}_2$  센서(46 및 48)의 상류에, 그리고 스캐빈저(42)의 하류에 배열된다. 스캐빈저(42)는 전극(36)을 스파킹함으로써 형성되는 플라즈마에서 생성되는 해로운 부산물(예,  $\text{NO}_2$  및  $\text{O}_3$ )을 제거하도록 구성된다. 한 가지 비-제한적 예에서, 스캐빈저(42)는 칼슘 하이드록사이드 ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ )로부터 제작될 수 있다. 후속-필터(44)는 전극(36)으로부터 출구(26)로 유도하는 유체 중의 입자(예를 들어, 스캐빈저(42)로부터의 단편 및/또는 스파킹 동안 전극(36)으로부터 파쇄된 입자)를 여과하도록 구성된다. 이는 환자(11)가 입자-풍부 가스, 및 스파킹 동안 고온으로 인해 비등하는 흡입되는 전극 입자를 흡입하는 것을 방지할 수 있다. 한 가지 비-제한적 예에서, 후속-필터(44)는 약 0.22  $\mu\text{m}$  초과 또는 그 미만의 직경을 지니는 입자를 여과하도록 구성될 수 있다. 후속-필터(44)에 의해 여과되는 입자 크기는 어떠한 방식으로 제한되는 것으로 의미되지 않고 상이한 입자 크기를 여과하는 대안적인 후속-필터(44)가 본 개시 내용의 범위 내에 있음이 인지되어야 한다. 그러나, 후속-필터(44)에 의해 여과되는 입자 크기는 환자(11)의 안전성 및 건강을 유지하기에 충분히 작아야 한다.

[0067] NO 센서(46)는 전극(36)으로부터 출구(26)로 유도하는 가스 중 NO의 농도를 측정하고,  $\text{NO}_2$  센서(48)는 전극(3

6)으로부터 출구(26)로 유동하는 유체 중 NO<sub>2</sub> 농도를 측정한다.

- [0068] 도 2를 계속 참조하면, 제어기(33)는 전력 공급부(50)로부터의 입력 전극을 수용한다. 한 가지 비-제한적 예에서, 전력 공급부(50)는 NO 발생기(14)의 외부에 있을 수 있다(예, 벽 전력(wall power)). 또 다른 비-제한적 예에서, 전력 공급부(50)는 NO 발생기(14)로 통합될 수 있다. 이러한 비-제한적 예에서, 전력 공급부(50)는 배터리 또는 재충전가능한 배터리의 형태일 수 있다. 제어기(33)는 트랜시버(transceiver: 52) 및 소통 포트(54)를 포함한다. 제어기(33)는 트랜시버(52)를 통해 Bluetooth®, WiFi, 또는 당해 기술 분야에 공지되거나 추후 개발되는 어떠한 무선 통신 프로토콜을 사용하여 외부 프로세서(미도시) 및/또는 디스플레이(미도시)와 무선으로 통신하도록 구성될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제어기(33)는 통신 포트(54)를 통해 범용 직렬 버스(universal serial bus: USB) 연결, 이더넷(Ethernet) 연결, 또는 당해 기술 분야에 공지되거나 추후 개발되는 어떠한 무선 통신 프로토콜을 사용하여 외부 프로세서(미도시) 및/또는 디스플레이(미도시)와 통신하도록 구성될 수 있다.
- [0069] 제어기(33)는 가스 펌프(30), 가스 유동 센서(32), 산소 센서(34), NO 센서(46) 및 NO<sub>2</sub> 센서(48)와 소통된다. 작동 시에, 제어기(33)는 가스 펌프(30)의 변위(즉, 입구(24)로부터 출구(26)로의 가스 유량)를 제어하도록 구성된다. 예를 들어, 5리터/분(L/min)의 요망되는 유량이 외부 프로세서에 의해 제어기(33)로 입력될 수 있다. 이러한 비-제한적 예에서, 제어기(33)는 약 5 L/min의 소정 차이 내로 유량을 유지하려고 가스 유동 센서(32)에 의해 측정되는 유량에 반응하여 가스 펌프(30)의 변위를 조절할 수 있다.
- [0070] 산소 센서(34), NO 센서(46), 및 NO<sub>2</sub> 센서(48)에 의해 측정되는 농도는 제어기(33)로 통신된다. 작동 시에, 제어기(33)는 산소 센서(34), NO 센서(46) 및 NO<sub>2</sub> 센서(48) 및 기도 유량계(22)의 측정에 반응하여 전극(36)의 타이밍 및 스파킹 특징을 변화시키도록 구성된다. 한 가지 비-제한적 예에서, 전극(36)의 타이밍은 환자(11)의 흡기과 관련될 수 있다. 도 3에 도시된 바와 같이, 제어기(33)는 전기 신호를 점화 코일(38)로 및 이에 의해서 복수의 직사각형파를 포함하는 전극(36)으로 공급하도록 구성된다. 도 3에 도시된 비-제한적 예에서, 제어기(33)에 의해 전극(36)으로 공급되는 전기 신호는 직사각형파의 그룹을 포함할 수 있는데, 여기서 각각의 그룹 중의 각각의 개별적인 직사각형파는 전극(36)의 스파킹을 나타낸다. 이러한 비-제한적 예에서, 제어기(33)는 초당 스파크 그룹의 갯수(B), 그룹당 개별적인 스파크의 횟수(N), 개별적인 스파크 간 시간(P), 및 그룹 중 각각의 개별적인 직사각형파의 펄스 기간(H)을 제어하도록 구성된다.
- [0071] B, N, P, 및 H의 값을 변화시키는 것은, 하기에 상세하게 기술될 바와 같이, NO 발생기(14)에 의해 발생하는 NO 및 NO<sub>2</sub>의 농도를 변경시킬 수 있다. B, N, P, 및 H를 변화시킴으로써 획득되는 데이터는 주어진 농도의 NO를 발생시키기 위한 이론적 모델을 개발하는데 사용될 수 있다. 이론적 모델은 상이한 산소 농도, 압력, 습도 및 온도에서 NO 발생기(14)를 시험함으로써 추가로 개선될 수 있다. 그 후에, 전극(36)으로 유동하는 유체의 산소 농도, 압력, 온도, 및/또는 습도를 알게 됨으로써, 제어기(33)는 요망되는 농도의 NO를 발생시키기 위한 이상적인 B, N, P, 및 H를 계산할 있다. NO 센서(46)는 생성되는 NO의 농도를 모니터링하고, 제어기(33)에 피드백을 제공하는데, 제어기(33)는 이에 따라서 요망되는 농도에서 벗어나 생성되는 NO의 농도에 반응하여 B, N, P, 및/또는 H의 값을 변경시킬 수 있다.
- [0072] 한 가지 비-제한적 예에서, 전극(36)에 제공되는 가스의 산소 농도는 제어기(33)로의 입력인 일정한 기지 값(예, 21% O<sub>2</sub>를 지니는 공기)일 수 있다. 이러한 비-제한적 예에서, 산소 센서(34)는 NO 발생기(14)로부터 생략될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 압력 센서(미도시)는 주위 압력을 측정하기 위해 전극(36)의 상류에 배열될 수 있다. 후술되는 바와 같이, NO 발생기(14)에 의해 생성되는 NO의 양은 대기압의 함수일 수 있다. 한 가지 비-제한적 예에서, 제어기(33)는 압력 센서에 의해 측정되는 압력에 반응하여 전극(36)의 스파킹 특징을 조절하도록 구성될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제어기(33)는 NO<sub>2</sub> 센서(48)에 의해 측정되는 NO<sub>2</sub>의 농도가 소정 값을 초과하는 경우를 확인함으로써 스캐빈저(42)의 조건 또는 건강을 모니터링하도록 구성될 수 있다. NO 농도가 소정 값을 초과하는 경우, 스캐빈저(42)는 배기될 수 있고, 제어기(33)는 전극(36)의 스파킹을 중지하고, NO 발생기(14)의 사용자에게 스캐빈저(42)를 교체하는 것을 지시할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 비색 pH 센서로 스캐빈저(42)의 배기가 추정될 수 있다.
- [0073] 작동 시에, NO 발생기(14)는 전극(36)의 펄스화된 스파킹에 의해 치료적 농도, 예를 들어, 약 5 내지 80 백만분율(parts per million: ppm)의 NO를 생성시키도록 구성된다. NO 발생기(14)에 의해 생성되는 치료적 농도의 NO는 흡기 라인(18), 및 이에 의해서 환자(11)에게 공급될 수 있다. 따라서, NO 발생기(14)는 환자(11)로의 NO

풍부 가스의 유동이 가능하게 하기 위해 밸브(valve)의 사용을 필요로 하지 않는다. 한 가지 비-제한적 예에서, NO 발생기(14)의 전극(36)은 제어기(33)에 의해 연속적으로 스파킹하도록 작동될 수 있다. 또 다른 비-제한적 예에서, NO 발생기(14)의 전극(36)은 제어기(33)에 의해 환자(11)의 흡기 동안 또는 그 전에 스파킹되는 것으로 작동될 수 있다. 흡기 동안 또는 그 전에 전극(36)을 작동시키는 것은 호기 동안 발생하는 NO의 낭비를 방지할 수 있고, NO 발생기(14)가 연속 작동에 비해 더 적은 전력을 요구하게 할 수 있다.

[0074] 제어기(33)는 기도 유량계(22)에 의해 측정되는 유량, 흡기 라인(18)의 온도, 호기 라인(20)의 온도, 흡기 라인(18)의 압력, 및/또는 호기 라인(20)의 압력을 기초로 하여 환자(11)의 흡기를 검출하도록 구성될 수 있다. 요망되는 NO 농도에 대한 B, N, P, 및 H의 값을 결정하기 위해 제어기(33)에 의해 실행되는 이론적 모델은 전극(36)이 연속적으로 또는 간헐적으로 스파킹되는지(즉, 흡기 동안 또는 그 전에 작동되는)에 관계없이 조절될 수 있다.

[0075] 도 4는 본 개시 내용의 또 다른 비-제한적 예에 따른 호흡기 시스템(100)의 개략적 도식을 보여주는 것이다. 도 4의 호흡기 시스템(100)은, 후술되는 것을 제외하고 도 1의 호흡기 시스템(10)과 유사하거나, 도 4로부터 분명해진다. 도 4에 나타나 있는 바와 같이, 호흡기 시스템(100)은 호흡 장치(12)의 흡기 라인(18)으로 통합되는 NO 발생기(102)를 포함한다. 흡기 라인(18)으로 통합되는 NO 발생기(102)로, 호흡기 시스템(100)은 사전-필터(28), 가스 펌프(30), 및 가스 유동 센서(32)를 포함하지 않을 수 있는데, 그 이유는 벤틸레이터(16)가 가스의 유동을 NO 발생기(102)로 제공하기 때문이다.

[0076] 도 5의 NO 발생기(102)는, 후술되는 것을 제외하고 도 1의 NO 발생기(14)와 유사하거나, 도 5로부터 분명해진다. 도 5에 나타나 있는 바와 같이, 스캐빈저(42), 후속-필터(44), NO 센서(46) 및 NO<sub>2</sub> 센서는 흡기 라인(18)으로 통합되고, NO 발생기(102)는 전극(36)을 둘러싸거나 덮고 있는 막(104)을 포함한다. 막(104)은 전극(36)을 흡기 라인(18)에서 어떠한 물방울 또는 점액으로부터 보호하면서 흡기 라인(18)을 통해 가스(예, 공기 또는 질소/산소 가스 혼합물)를 유동시켜 막(104)에 자유롭게 통과되게 한다. 한 가지 비-제한적 예에서, 막(104)은 미세다공성 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE) 막일 수 있다. 전극(36)은 흡기 라인(18)으로 완전히 통합될 필요가 없고, 전극(36)의 팁(tip)만이 흡기 라인(18)에 의해 형성되는 가스 통로에서 필요할 수 있음이 인지되어야 한다.

[0077] 작동 시에, 흡기 라인(18)에 따라 NO 발생기(102)를 위치시키는 것은 환자(11)의 폐로의 발생된 NO 가스의 체류 시간을 감소시킨다. 이는 환자(11)에게 도달하기 전에 발생된 NO가 NO<sub>2</sub>로 산화될 가능성을 감소시킨다. 또한, 흡기 라인(18)에 따라 NO 발생기(102)를 위치시키는 것은 환자(11)로의 NO 풍부 가스의 유동을 가능하게 하는 밸브에 대한 필요성을 없앤다. 한 가지 비-제한적 예에서, 제어기(33)는 환자(11)의 흡기 전에 또는 그 동안 NO 발생기(102)의 전극(36)을 간헐적으로 스파킹하도록 구성된다. 전극(36)의 연속적인 스파킹에 비해 흡기 동안 또는 그 후에만 NO를 발생시키는 것은 NO 발생기(102)가 환자(11)의 전체 호흡 순환 시간의 약 1/4 내지 1/8 동안에 NO를 발생시킬 수 있게 한다. 이는 NO 발생기(102)에 요구되는 전력을 감소시키고, 휴대용 적용을 유리하게 하고, 폐 NO의 발생을 방지하고, 스캐빈저(42)의 필수 크기를 감소시킬 수 있다.

[0078] 도 6은 NO 발생기(102)의 한 가지 비-제한적 구현을 보여주는 것인데, 여기서 제어기(33) 및 점화 코일(38)은 기저부(110)에 포함되어 있다. 기저부(110)는 호흡기 시스템, 또는 호흡 장치의 흡기 라인에 따라 위치되도록 구성된 튜브(112)에 커플링된다. 전극(36)은 전극(36)의 팁이 튜브(112)에 의해 형성되는 유체 통로 내에 있도록 기저부(110) 내에 부분적으로 배열된다. 도시된 NO 발생기(102)는 전력을 제어기(33) 및 전력 공급부(50)로 공급하는 기저부(102)에 부착된 전원 코드(114)를 포함한다. 전원 코드(114)는 NO 발생기(102)의 휴대성을 돕기 위해서 기저부(110)로부터 탈착가능하다.

[0079] 튜브(112)의 제 1 단부(116)는 카트리지 어셈블리(118)를 수용하도록 구성되고, 튜브(112)의 제 2 단부(117)는 흡기 라인(18)에 커플링되도록 구성된다. 카트리지 어셈블리(118)는 튜브(112)의 제 1 단부(116)에 커플링되도록 구성된 카트리지 입구(119), 후속-필터(44)의 상류에 배열되고 이에 커플링되는 카트리지(120), 및 흡기 라인(18)에 커플링되도록 구성된 카트리지 출구(122)를 포함한다. 한 가지 비-제한적 예에서, 카트리지(120)는 미세다공성 물질(예, 폼(foam))으로 충전될 수 있다. 스캐빈저(42)는 카트리지(120)와 후속 필터(44) 사이에 배열된다.

[0080] 도 7은 본 개시 내용의 또 다른 비-제한적 예에 따른 NO 발생기(201)를 지니는 호흡기 시스템(200)을 보여주는 것이다. 도 7에 나타나 있는 바와 같이, NO 발생기(201)는 전극(206)의 상류에 배열된 챔버 입구(204)를 지니는 챔버(202)를 포함한다. 상술된 전극(36)과 유사하게, 전극(206)은 에너지가 전극(206)으로 전달되는 때에

제어하고, 그에 따라서 전극(206)이 스파킹되는(즉, 플라즈마를 형성시키고 NO를 발생시키는) 때에 제어하도록 구성된 제어기(207)에 의해 작동될 수 있다. 챔버(202)는 통로(210)를 통해 메인 챔버(208)에 커플링된다. 메인 챔버(208)는 메인 입구(212), 메인 출구(214) 및 이들 사이에 배열된 벤츄리(216)를 포함한다. 메인 출구(214)는 환자의 호흡 기관과 기체 소통된다. 통로(210)는 메인 챔버(208)의 벤츄리(216)에 커플링되고, 후속 필터(218) 및 후속-스캐빈저(220)를 포함한다. 후속-필터(218)는 통로(210)를 통해 챔버(202)로부터 메인 챔버(208)로 유동하는 가스 중의 입자(예, 스파킹 동안 전극(36)으로부터 파쇄되거나 증발되는 입자)를 여과하도록 구성된다. 후속-스캐빈저(220)는 전극(206)을 스파킹함으로써 형성되는 플라즈마에서 생성되는 해로운 부산물(예, NO<sub>2</sub> 및 O<sub>3</sub>)을 제거하도록 구성된다. 다른 비-제한적 예에서, 후속-필터(218) 및/또는 후속-스캐빈저(220)는 벤츄리(216) 하류에서 메인 챔버(208)에 배열될 수 있다.

[0081] 한 가지 비-제한적 예에서, 사전-필터(222)는 챔버 입구(202)로 공급되는 유체 중의 입자 및/또는 물방울을 제거하기 위해 챔버 입구(202)의 상류에 배열될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 사전-스캐빈저(224)는 후속-스캐빈저(220)에 잠재적으로 해로운 화합물(예, 이산화탄소(CO<sub>2</sub>))를 제거하기 위해 챔버 입구(202)의 상류에 배열될 수 있다. 전극(206)으로 유동하는 가스를 사전-스캐빈징하는 것은 후속-스캐빈저(후속 필터 아님)(220)의 크기가 감소되게 할 수 있다. 사전-스캐빈징에 의해 후속-스캐빈저(220)의 크기를 감소시키는 것은, 한 가지 비-제한적 예에서, 후속-스캐빈저(220) 크기가 카리나(carina)에 가까워도 기도 내에서 NO를 생성시키기 위해 기관절개 튜브 또는 기관내 튜브 내 전극(206) 사이의 스파크 갭 위에 위치될 수 있게 한다.

[0082] 하나 이상의 센서(226)는 벤츄리(216)의 하류에 배열된다. 센서(226)는 메인 출구(214)의 벤츄리(216)로부터 유동하는 가스 중의 산소 농도, NO 농도, 및/또는 NO<sub>2</sub> 농도를 측정하도록 구성된다. 대안적으로 또는 추가로, 챔버(202)는 챔버(202) 중의 압력, 온도, 및 습도 중 적어도 하나를 측정하기 위해 하나 이상의 추가의 센서(미도시)를 포함할 수 있다.

[0083] 일부 비-제한적 예에서, 메인 챔버(208), 챔버(202), 및/또는 통로(210)는 하나 이상의 다른 통로 또는 모듈(module), 예컨대, 벤틸레이터 가스 스트림 또는 호흡 장치를 포함할 수 있다.

[0084] 작동 시에, 메인 입구(212) 및 챔버 입구(204)는 가스(예, 공기 또는 질소/산소 가스 혼합물)의 유동을 수용한다. 메인 입구(212)에 제공되는 가스의 유량은 챔버 입구(204)에 제공되는 가스의 유량보다 충분히 더 클 수 있는데, 이는 챔버(202) 상에 진공을 유도하기 위해 벤츄리(216)를 통한 유동을 중지시킨다. 챔버(202) 상에 유도되는 진공은 유체를 챔버(202)로부터 메인 챔버(208)로 유도할 수 있다. NO 발생기(201)의 이러한 작동은 하나 이상의 밸브로 메인 챔버(208)로 주입되는 NO 풍부 가스의 총량을 제어할 필요성을 없앨 수 있다. 또한, NO 발생기(201)는 NO 풍부 가스의 유동을 비-기계적으로(즉, 펌프 또는 밸브의 사용 없이) 환자에게 제공한다.

[0085] 제어기(207)의 작동은 상술된 제어기(33)와 유사하고, B, N, P, 및 H를 변화시킴으로써 전극(206)을 스파킹함으로써 발생하는 NO의 농도를 제어하도록 구성된다. 제어기(207)는 하나 이상의 센서(226)에 의한 측정에 반응하여 B, N, P, 및/또는 H를 조절할 수 있다. 한 가지 비-제한적 예에서, 특정 적용을 위해 발생하는 NO의 요망되는 농도는 메인 챔버(208)를 통한 가스의 질량 유량 및 챔버(202) 상에 유도되는 진공의 양을 기초로 하여 제어기(207)에 의해 계산될 수 있다. 일부 비-제한적 예에서, NO 발생기(201)는 NO의 적절한 흡기 발생이 가능하도록 제어기(207)와 소통되는 유동 센서(미도시)를 포함할 수 있다. 이러한 비-제한적 예에서, 제어기(207)는 환자의 흡기 동안 또는 그 전에 NO를 발생시키도록 전극(206)을 작동시키도록 구성될 수 있는데, 이는 전극(206)의 마모, NO의 NO<sub>2</sub>로의 산화, 및 NO 발생기(201)의 전력 요구를 감소시킬 수 있다.

[0086] 도 8은 본 개시 내용의 또 다른 비-제한적 예에 따른 NO 발생기(301)를 지니는 호흡기 시스템(300)을 보여주는 것이다. 도 8의 NO 발생기(301)는 후술되는 것을 제외하고 도 7의 NO 발생기(201)와 유사하거나, 도 8에서 분명하다. 도 8에 나타나 있는 바와 같이, NO 발생기(301)는 균형있는 평행 전달을 이용할 수 있다. 가스를 환자에게 전달되기 전에 혼합하기 보다는, 흡기는 평행 통로(302)로부터의 챔버(202)로부터 NO 풍부 가스 및 메인 챔버(208)로부터의 유체를 마실 수 있다. 즉, 환자는 생성된 NO 풍부 가스를 환자에게 공급하기 위해 밸브 또는 펌프의 사용을 필요로 하지 않으면서 평행 통로(302)로부터 직접적으로 출구 가스를 유도할 수 있다.

[0087] 상술된 바와 같이, NO 발생기(14, 102, 201, 및 301)는 안전하고 순수한 NO를 환자의 기도에 제공하기 위해 유사하게 작동될 수 있다. 호흡기 시스템(10, 100, 200, 및 300)에서 각각의 제어기(즉, 제어기(33 및 207))의 작동은 NO 발생기(14, 102, 201, 및 301)의 작동을 제어할 수 있다. 도 9는 임의의 상술된 호흡기 시스템(10, 100, 200, 및 300)의 작동의 한 가지 비-제한적 예를 보여주는 것이다. 도 9에 도시된 바와 같이, NO 발생기(예, NO 발생기(14, 102, 201, 및/또는 301))는 단계(304)에서 환자의 기도에 커플링된다. 상술된 바와 같이,

NO 발생기는, 예를 들어, 흡기 라인, 벤츄리, 평행 통로로의 연결을 통해 환자의 기도에 커플링될 수 있거나, NO 발생기는 환자의 기도를 따라 위치될 수 있다. 환자의 기도에 커플링된 NO 발생기에 의해서, 제어기(예, 제어기(33) 또는 제어기(207))는 단계(306)에서 환자에 대한 센서 입력을 모니터링한다. 일부 비-제한적 예에서, 제어기는 NO 발생기 하류의 산소 농도, 주위 압력, 환자에게 제공되는(기계적으로 또는 비-기계적으로) 가스 유량, NO 발생기 하류의 NO 농도, 및 NO 발생기 하류의 NO<sub>2</sub> 농도를 모니터링할 수 있다.

[0088] 그 후에, 제어기(예, 제어기(33) 또는 제어기(207))는 단계(308)에서 NO 발생기가 환자에 의해 흡입될 NO를 생성시키도록 작동되어야 하는지를 결정한다. 일부 비-제한적 예에서, 제어기는 흡기 발생 시에 또는 그 직전에 작동되도록 구성될 수 있다(예를 들어, 환자에게 제공되는 가스 유동, 흡기 라인의 압력, 흡기 라인의 온도 등을 모니터링함으로써). 다른 비-제한적 예에서, 제어기는 NO 발생기의 사용자에 의해 수동적으로 작동될 수 있다. NO 발생기가 단계(308)에서 제어기에 의해 작동되면, 제어기는 단계(310)에서 전극(예, 전극(36) 또는 전극(208))으로 보내지는 펄스화된 전기 신호에 의해 제공되는 요망되는 스파킹 특징을 결정할 수 있다. 제어기는 환자에 의해 흡입될 요망되는 농도의 순수하고 안전한 NO 가스를 생성시키도록 사전-구성될 수 있다. 한 가지 비-제한적 예에서, NO 가스의 사전-구성된 농도는 단계(310)에서 대기압 및/또는 상술된 B, N, P, 및 H 전극 스파크 특징의 함수로서 제어기에 의해 결정된다. 즉, 제어기는, 측정된 대기압을 기초로 하여, 사전-구성된 농도의 NO를 생성시키기 위해 전기 신호의 요망되는 B, N, P, 및 H를 결정할 수 있다.

[0089] 단계(310)에서 결정된 요망되는 스파킹 특징으로, 제어기는 전극에 상응하는 전기 신호를 보내고, NO 발생기는 단계(312)에서 환자의 기도에 제공되는 스파크 플라즈마 방전에 의해서 사전-구성된 농도의 순수하고 안전한 NO 가스를 생성시킨다. NO 발생기가 단계(312)에서 NO 가스를 생성시키는 동안, 제어기는 환자에 대한 센서로부터의 입력(예, NO 발생기 상류의 산소 농도, 주위 압력, 환자에게 제공되는(기계적으로 또는 비-기계적으로) 가스 유량), NO 발생기 하류의 NO 농도, 및 NO 발생기 하류의 NO<sub>2</sub> 농도를 모니터링한다. 센서로부터의 입력을 기초로 하여, 제어기는 단계(314)에서 NO 생산을 조절할지의 여부를 결정한다. 예를 들어, 제어기가 생산된 NO 가스 농도가 요망되는 NO 가스 농도와 실질적으로 동일하지 않은 경우, 제어기는 단계(316)에서 요망되는 NO 가스 농도에 따라 생산되는 NO 가스 농도를 야기하기 위해서 B, N, P, 및 H 중 적어도 하나를 변화시킴으로써 전극의 스파킹 특징을 변경시킬 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 제어기가 환자의 기도에 제공되는 가스 유동의 증가를 검출하는 경우, 제어기는, 이에 따라서, 단계(316)에서, B, N, P, 및 H 중 적어도 하나를 변화시킴으로써 전극의 스파킹 특징을 변경시킬 수 있다. 따라서, 제어기(예, 제어기(33) 또는 제어기(207))는 하나 이상의 센서로부터의 피드백을 기초로 하여 스파킹 특징(즉, 전극간 스파크 플라즈마 방전에 의해 생산되는 합성된 NO 가스의 농도)을 변경시키도록 구성된다.

[0090] 실시예

[0091] 하기 실시예는 호흡기 시스템(100 및 200) 및/또는 NO 발생기(14, 102, 201 및 301)이 사용되거나 구현될 수 있는 방식을 상세하게 기술한 것이며, 당업자가 이의 원리를 보다 쉽게 이해할 수 있게 할 것이다. 하기 실시예는 예시에 의해 제시된 것이며, 어떠한 방식으로 제한하고자 의도된 것이 아니다.

[0092] 실시예 1: 다양한 산소 및 질소 농도에서 NO 및 NO<sub>2</sub> 발생의 측정

[0093] 전극(36)에 제공되는 다양한 질소 및 산소 농도에서 NO 발생기(14)를 시험하였다. 도 9에 도시된 시험 설정 및 대기압을 이용하여 시험을 수행하였다. 제어기(33)는 다음 설정을 이용하여 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다: B=25; N=35; P=240 μs; 및 H=100 μs. 5 L/min의 일정한 가스 유동 및 10%, 21%, 50%, 80%, 및 90%의 산소 수준과 나머지 질소의 양으로 NO 발생기(14)에 의해 발생하는 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도를 측정하였다. 도 10은 시험 동안 발생된 NO 및 NO<sub>2</sub>의 농도를 보여주는 것이다. 도 10에 나타나 있는 바와 같이, 최대 NO (68±4 ppm) 및 NO<sub>2</sub> (6±2 ppm) 농도가 50% 산소에서 발생되었다. 더 낮은 농도의 NO 및 NO<sub>2</sub>가 50% 벗어난 산소 농도에서(즉, 산소 농도를 50% 초과로 증가시키거나 산소 농도를 50% 미만으로 감소시킴) 발생되었다.

[0094] 실시예 2: 10일 동안의 연속 작동 동안 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도의 측정

[0095] 21%(즉, 공기 중)의 산소 농도 및 5 L/min의 일정한 가스 유량에서 NO 발생기(14)를 시험하였다. 전극(36)을 이리듐-플라티넘으로부터 제작하였다. 도 9에 도시된 시험 설정 및 대기압을 이용하여 시험을 수행하였다. 제어기(33)는 50ppm의 NO를 생성시키기 위해 다음 설정을 이용하여 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다: B=20, N=20, P=240 μs; 및 H=70 μs. 도 11은 10일의 시험에 걸쳐 NO 발생기에 의해 발생하는 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도를 나타

낸 것이다. 도 11에 나타나 있는 바와 같이, NO 및 NO<sub>2</sub>는 10일에 걸쳐 실질적으로 일정하게 유지되었다.

[0096] 실시예 3: 다양한 B, N, P, 및 H에서 NO 및 NO<sub>2</sub> 발생의 측정

[0097] 상술된 바와 같이, 다양한 B, N, P, 및 H에서 NO 및 NO<sub>2</sub> 발생의 이론적 모델은 각각의 호흡기 시스템의 제어기로 입력될 수 있다. 21%(즉, 공기 중)의 산소 농도 및 5 L/min의 일정한 가스 유량에서 NO 발생기(14)를 시험하였다. 전극은 이리듐-플래티늄으로부터 제작된 것이었다. 도 9에 도시된 시험 설정 및 대기압을 이용하여 시험을 수행하였다. 도 12a는 B를 N=25, P=240 μs, 및 H=100 μs로 변화시킨 효과를 나타낸 것이다. 도 12a에 나타나 있는 바와 같이, B의 값을 증가시키면 발생하는 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도는 실질적으로 선형으로 증가되었다. 도 12b는 N을 B=35, P=240 μs, 및 H=100 μs로 변화시킨 효과를 나타낸 것이다. 도 12a에 나타나 있는 바와 같이, N의 값을 증가시키면 발생하는 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도는 실질적으로 선형으로 증가되었다. 도 12c는 P를 B=35, N=25, 및 H=100 μs로 변화시킨 효과를 나타낸 것이다. 도 12c에 나타나 있는 바와 같이, P의 값을 증가시키면 발생하는 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도는 실질적으로 선형으로 증가되었다. 도 12d는 H를 B=35, N=25, 및 P=240 μs로 변화시킨 효과를 나타낸 것이다. 도 12d에 나타나 있는 바와 같이, H의 값을 증가시키면 발생하는 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도는 실질적으로 선형으로 증가되었다. 도 12a-d에 나타나 있는 데이터는 NO 생성이 정밀하게 제어될 수 있고(B, N, P, 및 H를 사용하여), NO 생성이 펄스 반복(B 및 N) 및 에너지 저장 용량(P 및 H)으로 저장될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0098] 도 4: 다양한 대기압에서 NO 및 NO<sub>2</sub> 발생 측정

[0099] 500 밀리리터 챔버 중에 21%(즉, 공기 중)의 산소 농도에서 NO 발생기(14)를 시험하였다. 제어기(33)는 다음 설정을 이용하여 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다: B=100, N=10, P=140 μs; 및 H=10 μs. NO 발생기를 1분 동안 작동시키고, NO 및 NO<sub>2</sub> 농도를 1/3 절대 대기압(atmospheres absolute pressure: ATA), 1/2 ATA, 1 ATA, 및 2 ATA에서 측정하였다. 도 13은 다양한 대기압에서의 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도를 나타낸 것이다. 도 13에 나타나 있는 바와 같이, 1 ATA에서 발생된 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도에 비해, NO 및 NO<sub>2</sub> 생성은 ATA를 감소시키면 감소되고, ATA를 증가시키면 증가되었다. 그러나, NO<sub>2</sub>/NO의 비율은 시험된 각각의 대기압에서 실질적으로 일정하게 유지되었다.

[0100] 실시예 5: 다양한 산소 및 질소 농도에서 NO 발생기(14)의 스캐빈저(42)에서 유입되고 배출되는 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도의 측정

[0101] NO 발생기(14)를 5 L/min의 일정한 가스 유량에서 시험하였다. 전극(36)은 이리듐-플래티늄으로부터 제작된 것이었다. 대기압에서 도 9에 나타나 있는 시험 설정을 이용하여 시험을 수행하였다. 스캐빈저(42)는 72 그램(g)의 Ca(OH)<sub>2</sub>를 포함하고, 후속-필터(44)는 스캐빈저(42)의 하류에 위치되어 있었다. 제어기(33)는 다음 설정을 이용하여 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다: B=25, N=35, P=240 μs; 및 H=100 μs. 21%, 50%, 및 80%(즉, 공기 중)의 산소 수준 및 나머지 질소의 양으로 스캐빈저(42)에서 유입되고(즉, 상류에서) 배출되는(즉, 하류에서) NO 발생기(14)에 의해 발생된 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도를 측정하였다. 도 14는 시험 동안 측정된 NO 및 NO<sub>2</sub>의 농도를 나타낸 것이다. 도 14에 나타나 있는 바와 같이, 21%(즉, 공기 중) 산소에서, NO 발생기(14)는 48±5 ppm의 NO를 생성시키고, 44±5 ppm가 스캐빈저(42)에서 배출되었다. NO 발생기(14)는 4.1±0.4 ppm의 NO<sub>2</sub>를 생성시키고, 0.5±0.03 ppm가 스캐빈저(42)에서 배출되었다. 50% 산소에서, NO 발생기(14)는 68±11 ppm의 NO를 생성시키고, 62±11 ppm가 스캐빈저(42)에서 배출되었다. NO 발생기(14)는 6.2±0.4 ppm의 NO<sub>2</sub>를 생성시키고, 0.7±0.02 ppm이 스캐빈저(42)에서 배출되었다. 80% 산소에서, NO 발생기(14)는 41±1 ppm의 NO를 생성시키고, 37±2 ppm가 스캐빈저(42)에서 배출되었다. NO 발생기(14)는 3.9±0.5 ppm의 NO<sub>2</sub>를 생성시키고, 0.9±0.04 ppm이 스캐빈저(42)에서 배출되었다. 따라서, 스캐빈저(42)는 NO 발생기(14)에 의해 생성된 NO<sub>2</sub>의 약 87% 내지 95%를 제거하였다. 이러한 결과는 스캐빈저(42)가 NO 농도를 감소시키지 않으면서 NO<sub>2</sub>를 제거하는데(스캐빈징 후 환경 보호 기구(Environmental Protection Agency: EPA) 제한치 미만으로) 매우 효율적이라는 것을 입증한다.

[0102] 실시예 6: NO 발생기(102)의 스캐빈저(42)에서 유입되고 배출되는 NO 및 NO<sub>2</sub>의 측정

[0103] 상술된 바와 같이, NO 발생기(102)는 NO 발생기(14)와 유사하지만, 내쉬는 CO<sub>2</sub>의 상류에서 흡기 라인(18)에 따라 배열되는데, 이는 스캐빈저(42)가 감소된 크기가 될 수 있게 한다. NO 발생기(102)를 5 L/min의 일정한 가

스 유량으로 시험하였다. 대기압에서 도 9에 나타나 있는 시험 설정을 이용하여 시험을 수행하였다. 전극(36)은 이리듐-플래티넘으로부터 제작된 것이었다. 스캐빈저(42)는 15 g의  $\text{Ca(OH)}_2$ 를 포함하고, 후속-필터(44)는 스캐빈저(42)의 하류에 위치되어 있었다. 제어기(33)는 다음 설정을 이용하여 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다: B=35, N=25, P=240  $\mu\text{s}$ ; 및 H=70  $\mu\text{s}$ . 21%, 50%, 및 80%(즉, 공기 중)의 산소 수준 및 나머지 질소의 양으로 스캐빈저(42)에서 유입되고(즉, 상류에서), 배출되는(즉, 하류에서) NO 발생기(102)에 의해 발생하는 NO 및  $\text{NO}_2$  농도를 측정하였다. 도 15는 시험 동안 측정된 NO 및  $\text{NO}_2$ 의 농도를 나타낸 것이다. 도 15에 나타나 있는 바와 같이, 스캐빈저(42)는 NO 발생기(102)에 의해 생성된  $\text{NO}_2$ 의 약 95% 이상을 제거하였다. 이러한 결과는 더 큰(75 g) 스캐빈저(42)와 유사했다. 따라서, NO 발생기(102)에서 사용되는 더 낮은 가스 유동 저항(예, 0.2  $\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{min} \cdot \text{L}^{-1}$ )으로 작은 스캐빈저(42)가 NO 농도를 감소시키지 않으면서  $\text{NO}_2$ 를 효율적으로 제거한다.

[0104] 실시예 7: NO 발생기(14)에 의해 생성되는  $\text{O}_3$  농도의 측정 및 스캐빈징

[0105] NO 발생기(14)를 5 L/min의 일정한 가스 유량으로 시험하였다. 전극(36)은 이리듐-플래티넘으로부터 제작된 것이었다. 도 9에 나타나 있는 시험 설정을 이용하여 대기압에서 시험을 수행하였다. 스캐빈저(42)는 72 그램(g)의  $\text{Ca(OH)}_2$ 를 포함하고, 후속-필터(44)는 스캐빈저(42)의 하류에 위치되어 있었다. 제어기(33)는 다음 설정을 이용하여 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다: B=25, N=35, P=240  $\mu\text{s}$ ; 및 H=100  $\mu\text{s}$ . 21%, 50%, 및 80%(즉, 공기 중)의 산소 수준 및 나머지 질소의 양으로 스캐빈저(42)에서 유입되고(즉, 상류에서) 배출되는(즉, 하류에서) NO 발생기(14)에 의해 발생한  $\text{O}_3$ 를 측정하였다. 도 16는 시험 동안 측정된  $\text{O}_3$ 의 농도를 나타낸 것이다. 도 16에 나타나 있는 바와 같이, 21% 산소(즉, 공기 중)에서, NO 발생기(14)는  $17 \pm 2$  십억분율(parts per billion: ppb)의  $\text{O}_3$ 를 생성시키고, <0.1 ppb가 스캐빈저(42)에서 배출되었다. 50% 산소에서, NO 발생기(14)는  $18 \pm 10$  ppb의  $\text{O}_3$ 를 생성시키고, <0.1 ppb가 스캐빈저(42)에서 배출되었다. 80% 산소에서, NO 발생기(14)는  $20 \pm 1$  ppb의  $\text{O}_3$ 를 생성시키고, <0.1 ppb가 스캐빈저(42)에서 배출되었다. 이러한 결과는 스캐빈저(42)가 EPA  $\text{O}_3$  제한치 훨씬 아래의 극히 적은 수준으로  $\text{O}_3$ 를 제거하는데 매우 효율적이라는 것을 입증한다. 유사한 결과가 NO 발생기(102)의 더 작은 스캐빈저(42)를 시험하는 경우에 달성되었다.

[0106] 실시예 8: 전극 부식

[0107] 상술된 바와 같이, 전극은 스파킹으로 인해 시간에 걸쳐 파손되고 증발될 수 있다. 도 17a는 새로운 이리듐 전극 팁을 나타낸 것이고, 도 17b는 5 L/min 가스 유량에서 50 ppm의 NO를 생성시키는 10일의 작동 후에 사용된 이리듐 전극 팁을 나타낸 것이다. 도 17b에 나타나 있는 바와 같이, 전극 팁은 스파킹 발생으로 인해 저해되고 물질을 손실하였다. 따라서, NO 발생기(14 및 102)에는 후속-필터(44)가 필요하고, NO 발생기(201 및 301)에는 후속-필터(218)가 필요했다. 전극이 부식되고 증발됨에 따라서, 전극 단편이 후속-필터(44, 218) 상에 침착되었다. 후속-필터(44, 218)가 전극 단편을 포집한다는 것을 증명하기 위해서, 0.22  $\mu\text{m}$  입자 크기 컷오프(cutoff)를 지니는 후속-필터를 스파킹 10일 후에 영상화하였다. 도 18a는 새로운 0.22  $\mu\text{m}$  후속-필터를 나타낸 것이고, 도 18b는 작동 10일 후의 0.22  $\mu\text{m}$  후속-필터를 나타낸 것이다. 도 18b에 나타나 있는 바와 같이, 사용된 0.22  $\mu\text{m}$  후속-필터는 이리듐 단편을 함유한다. 이는 도 19a 및 19b의 플롯에 나타나 있는 바와 같은 에너지-분산형 X-선(EDX) 분광기에 의해 증명되었다. 도 19a는 새로운 0.22  $\mu\text{m}$  후속-필터의 EDX 분광기를 나타낸 것이고, 도 19b는 사용된 0.22  $\mu\text{m}$  후속-필터의 EDX 분광기를 나타낸 것이다. 도 19a 및 19b에 나타나 있는 바와 같이, 사용된 0.22  $\mu\text{m}$  후속-필터는 이리듐을 함유하는 반면, 새로운 0.22  $\mu\text{m}$  후속-필터는 이리듐을 함유하지 않는다. 따라서, 전극 부식에 의해 생성되는 전극 단편을 포집하기에 단일의 0.22  $\mu\text{m}$  후속-필터가 필요하고 이로 충분했다.

[0108] 실시예 9: 전극 조성의 변화에 의한  $\text{NO}_2$  발생 최소화

[0109] 텅스텐 카바이드, 탄소, 니켈, 및 이리듐으로부터 제작된 전극(36)으로 NO 발생기(14)를 5 L/min의 일정한 가스 유량으로 시험하였다. 도 9에 나타나 있는 시험 설정을 이용하여 대기압에서 시험을 수행하였다. 제어기(33)는 다음 설정을 이용하여 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다: B=25, N=35, P=240  $\mu\text{s}$ ; 및 H=50  $\mu\text{s}$ . 도 20은 상이한 전극 조성에 대하여 발생한  $\text{NO}_2/\text{NO}$ 의 비율을 나타낸 것이다. 도 20에 나타나 있는 바와 같이, 이리듐 전극은  $4.5 \pm 0.1\%$ 의  $\text{NO}_2/\text{NO}$ 를 생성시키고, 니켈 전극은  $6.5 \pm 0.1\%$ 의  $\text{NO}_2/\text{NO}$ 를 생성시키고, 탄소 전극은  $7.8 \pm 0.5\%$ 의  $\text{NO}_2/\text{NO}$ 를 생성시키고, 텅스텐 카바이드 전극은  $12.9 \pm 1.9\%$ 의  $\text{NO}_2/\text{NO}$ 를 발생시켰다. 확실히,  $\text{NO}_2/\text{NO}$ 의 비

율이 낮을수록 더 우수하고, 그에 따라서, 이리듐 전극은 전극(36)의 구성에 대하여 이상적인 후보이다.

[0110] 실시예 10: NO 발생기(102)의 막(104)을 통한 NO 및 NO<sub>2</sub> 확산 속도의 측정

[0111] 상술된 바와 같이, NO 발생기(102)는 흡기 라인(18)에 따라 배열되기 때문에, 미세다공성 막(104)이 물방울 또는 기포 분비물로부터 이를 보호하기 위해 전극(36) 주위에 위치될 수 있다. 5분 동안 0.5 L/min의 일정한 가스 유량에서 NO를 생성시키면서 NO 발생기(102)를 시험하였다. 생성된 NO 및 NO<sub>2</sub>를 5분에 걸쳐 평균내고, 막(104)의 존재(+) 및 부재(-)하의 농도를 측정하였다. 제어기(33)는 다음 두 가지 설정을 이용하여 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다. 설정 #1: B=25, N=35, P=240 μs; 및 H=30 μs. 설정 #2: B=25, N=35, P=240 μs; 및 H=60 μs. 도 21은 두 가지 상이한 스파킹 설정에서 막(104)의 존재(+) 및 부재(-)하에 5분 동안 생성된 NO 및 NO<sub>2</sub> 농도를 나타낸 것이다. 도 21에 나타나 있는 바와 같이, 막(104)의 부재(-)하에 발생된 NO의 95±2%는 막(104)의 존재(+)로 발생되었고, 막(104)의 부재(-)하에 발생된 NO<sub>2</sub>의 95±1%는 막(104)의 존재(+)로 발생되었다. 따라서, 막(104)의 첨가는 NO 발생기(102)의 NO 생성 특징을 유의하게 변경시키지 않는다.

[0112] 동물 연구

[0113] 동물 연구는 메사추세츠 종합 병원(Boston, MA)의 부속 동물 운영 및 이용 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인되었다. 32±2 kg의 체중의 8마리의 양(England Ovis, Dover, NH)을 연구하였다. 일반적인 마취를 마스크를 통해 전달되는 산소 중의 5% 흡입된 이소플루란 (1-클로로-2,2,2-트리플루오로에틸디플루오로메틸 에테르, Baxter, Deerfield, IL)으로 유도하고, 이후에 수술 동안 50% 산소 중의 1-4%의 이소플루오란으로 유지시켰다. 기관 삽관법 후에, 양에 내재하는 경동맥 폐동맥 카테터를 장착하였다. 마취된 양에서 기계적 벤틸레이터(모델 7200, Puritan Bennett, Pleasanton, CA)로 400 ml의 일호흡량 및 12-15회 호흡/분의 속도에서 모든 혈액학적 측정을 수행하였다.

[0114] 폐 고혈압을 유발하기 위하여, 엔도퍼옥사이드 프로스타글란딘 H<sub>2</sub>의 유사체인 강력한 폐 혈관수축제 U46619(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI)를 0.8-0.9 μg/kg/min의 속도로 정맥내로 주입하여 폐 동맥압(pulmonary arterial pressure: PAP)을 30 mmHg로 증가시켰다. 평균 동맥압 및 PAP를 Gould 6600 증폭기 시스템(Gould Electronics, Inc., Eastlake, OH)을 사용하여 연속적으로 모니터링하였다. U46619 주입 동안, 호흡기 시스템(10), 호흡기 시스템(100)을 이용하여 발생된 NO, 또는 압축 가스 실린더로부터의 동일 수준으로 전달되고 회석된 NO의 흡입 전 및 후에 폐동맥혈압, 심박수, 및 심박출량을 기준으로 간헐적으로 측정하였다. 심박출량을 10 ml의 얼음-냉각된 생리 식염수의 정맥내 대량 주입 후에 3회의 측정의 평균으로서 열적 회석에 의해 평가하였다. 폐혈관 내성 지수(PVRI)뿐만 아니라 심지수(cardiac index: CI)를 표준 식을 이용하여 계산하였다. 가스 실린더는 질소 중에 회석된 500 ppm의 NO를 함유하였다.

[0115] 실시예 11: 마취된 양에 대하여 호흡기 시스템(10)을 사용한 공기로부터의 연속 NO 발생

[0116] 호흡기 시스템(10)을 환자(11)로서 마취된 양으로 시험하였다. 기준(BL)을 생성시킨 다음, U46619를 30분 동안 투여한 후에 호흡기 시스템(10)의 NO 발생기(14)를 연속적으로 스파킹하도록(즉, NO를 발생시키도록) 작동시켰다. NO를 5 L/min에서 흡기 라인(18)으로 펌핑시켰다. 전극(36)은 이리듐-플래티늄으로부터 제작된 것이었다. 작동되면, 제어기(33)는 다음 설정을 이용하여 4분 동안 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다: B=35, N=25, P=240 μs; 및 H=100 μs. 이는 약 40 ppm의 NO를 생성시켰고, 이후 제어기(33)로 NO 발생기(14)를 중지시켰다. 21% 산소를 NO 발생기(14)의 입구(24)에 공급하는 경우, 50% 산소를 NO 발생기(14)의 입구(24)에 공급하는 경우에 시험을 수행하고, 가스 실린더로부터 마취된 양과 동일한 농도에서 공급된 NO와 비교하였다.

[0117] 도 22a는 시험 기간 동안 마취된 양의 평균 폐동맥압(PAP)을 나타낸 것이고, 도 22b는 시험 기간 동안 마취된 양의 폐혈관 내성 지수(PVRI)를 나타낸 것이다. 도 22a 및 22b에 나타나 있는 바와 같이, NO가 NO 발생기(14)에 의해 연속적으로 발생된 경우에 4분 윈도우(400) 동안, PAP 및 PVRI는 21% 및 50% 산소 둘 모두에서 호흡하는 동안 빠르게 감소되었다. 또한, NO 발생기(14)에 의해 생성된 NO에 대한 PAP 및 PVRI의 감소는 가스 실린더로부터 회석에 의해 동일한 수준으로 공급된 NO에 대한 PAP 및 PVRI의 감소와 유사했다. 따라서, 호흡기 시스템(10)은 NO 흡입 치료제를 투여하는 경우에 가스 실린더에 대한 실현가능하고 등가의 대체일 수 있다.

[0118] 실시예 12: 마취된 양에 대하여 호흡기 시스템(100)을 사용한 공기로부터의 연속적인 NO 발생

[0119] 환자(11)로서 마취된 양으로 호흡기 시스템(100)을 시험하였다. 기준(BL)을 생성시킨 다음, U46619를 30분 동안 투여한 후에 호흡기 시스템(100)의 NO 발생기(102)를 연속적으로 스파킹하도록(즉, NO를 발생시키도록) 작동

시켰다. 전극(36)은 이리듐-플래티넘으로부터 제작된 것이었다. 작동되면, 제어기(33)는 다음 설정을 이용하여 4분 동안 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다: B=35, N=25, P=240  $\mu$ s; 및 H=100  $\mu$ s. 이는 약 40 ppm의 NO를 생성시켰고, 이후 제어기(33)로 NO 발생기(102)를 중지시켰다. 21% 산소를 흡기 라인(18)에 공급하는 경우, 50% 산소를 흡기 라인(18)에 공급하는 경우, 및 NO를 압축 가스 실린더로부터 회석된 마취된 양에 공급한 경우에 시험을 수행하였다.

[0120] 도 23a는 시험 기간 동안 마취된 양의 평균 폐동맥압(PAP)을 나타낸 것이고, 도 23b는 시험 기간 동안 마취된 양의 폐혈관 내성 지수(PVRI)를 나타낸 것이다. 도 23a 및 23b에 나타나 있는 바와 같이, NO가 NO 발생기(102)에 의해 연속적으로 발생된 경우에 4분 윈도우(402) 동안, PAP 및 PVRI는 21% 및 50% 산소 둘 모두에서 호흡하는 동안 빠르게 감소되었다. 또한, NO 발생기(102)에 의해 생성된 NO에 대한 PAP 및 PVRI의 감소는 가스 실린더에 의해 공급된 NO에 대한 PAP 및 PVRI의 감소와 유사했다. 또한, 호흡기 시스템(100)의 성능은 호흡기 시스템(10)과 유사했다. 따라서, 호흡기 시스템(100)은 NO 흡입 치료제를 투여하는 경우에 압축 가스 실린더에 대한 실현가능하고 등가의 대체를 제공할 수 있다.

[0121] 실시예 13: 마취된 양에 대하여 호흡기 시스템(100)을 사용한 공기로부터의 간헐적인 NO 발생

[0122] 환자(11)로서 마취된 양으로 호흡기 시스템(100)을 시험하였다. 기준(BL)을 생성시킨 다음, U46619를 30분 동안 투여한 후에 호흡기 시스템(100)의 NO 발생기(102)를 간헐적으로 스파킹하도록(즉, NO를 발생시키도록) 작동시켰다. 전극(36)은 이리듐-플래티넘으로부터 제작된 것이었다. 작동되면, 제어기(33)는 다음 설정을 이용하여 4분 동안 처음 0.8초의 흡기 동안만 전극(36)을 스파킹하도록 구성되었다: B=35, N=25, P=240  $\mu$ s; 및 H=100  $\mu$ s. 이후 제어기(33)로 NO 발생기(102)를 중지시켰다. 21% 산소를 흡기 라인(18)에 공급하는 경우, 50% 산소를 흡기 라인(18)에 공급하는 경우, 및 가스 실린더로부터 마취된 양으로 NO를 공급하는 경우에 시험을 수행하였다.

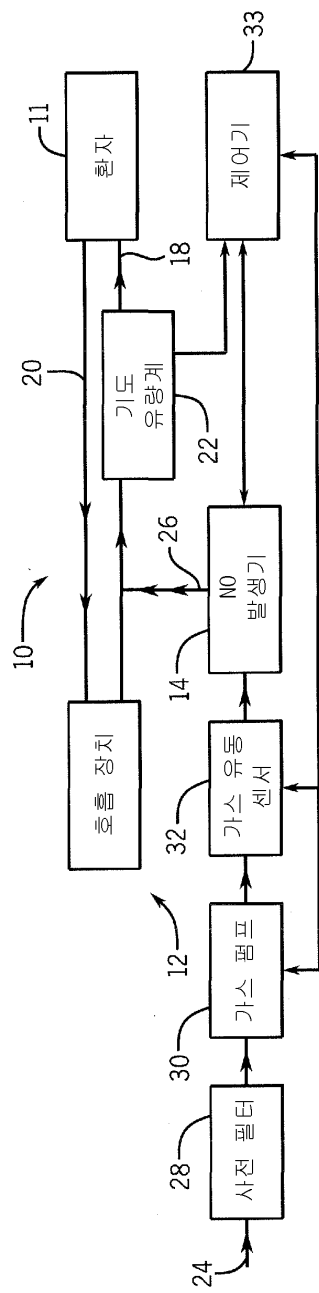
[0123] 도 24a는 시험 기간 동안 마취된 양의 PAP를 나타낸 것이고, 도 24b는 시험 기간 동안 마취된 양의 PVRI를 나타낸 것이다. 도 24a 및 24b에 나타나 있는 바와 같이, NO가 NO 발생기(102)에 의해 처음 0.8초의 흡기 동안 생성되는 경우에 4분 윈도우(404) 동안, 평균 폐동맥압(PAP) 및 폐혈관 내성 지수(PVRI)는 21% 또는 50% 산소에서 호흡하는 동안 빠르게 감소되었다. 또한, NO 발생기(102)에 의해 생성된 NO에 대한 PAP 및 PVRI의 감소는 압축 가스 실린더로부터 공급되고 회석된 NO에 대한 PAP 및 PVRI의 감소와 유사했다. 또한, 전극(36)을 간헐적으로 스파킹하는 경우의 호흡기 시스템(100)의 성능은 전극(36)을 연속적으로 스파킹하는 경우의 호흡기 시스템(10)과 유사했다. 따라서, 호흡기 시스템(100)으로 NO를 간헐적으로 발생시키는 것은 NO 흡입 치료제를 투여하는 경우에 가스 실린더에 대한 실현가능한 대체일 수 있다.

[0124] 본 발명은 상기에서 기술되었지만, 상기 또는 하기 설명에서 기재되는 특징들의 어떠한 본 발명의 조합으로 확장된다. 본 발명의 예시적인 구체에는 첨부된 도면을 참조로 본원에서 상세하게 기재되지만, 본 발명은 이러한 정확한 구체에 제한되지 않음이 이해되어야 한다. 또한, 개별적으로 또는 구체에의 일부로서 기재된 특정 특징은 다른 특징 및 구체에 특정 특징이 언급되어 있지 않을지라도 다른 개별적으로 기재된 특징, 또는 다른 구체에의 일부와 조합될 수 있음이 고려된다. 따라서, 본 발명은 이미 기재되지 않은 그러한 특이적인 조합으로 확장된다.

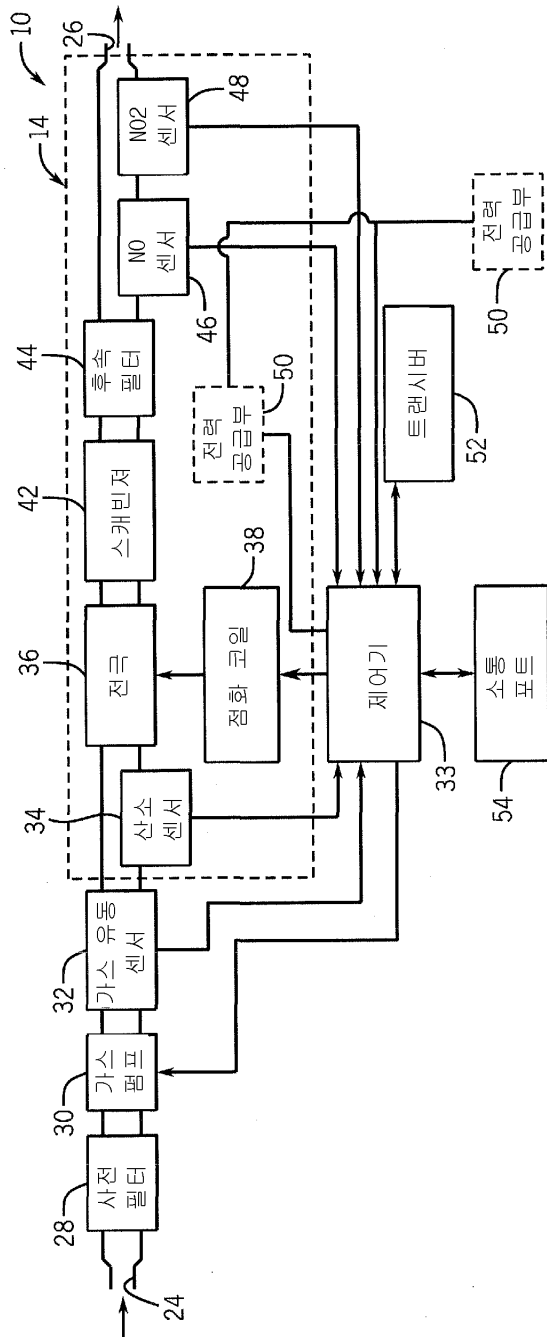
[0125] 본 발명은 특정 구체에 및 실시예와 연관되어 상기에서 기술되었지만, 본 발명은 반드시 그러한 것으로 제한되지 않으며, 그러한 구체에, 실시예 및 용도로부터 벗어난 다수 다른 구체에, 실시예, 용도, 변형예가 본원에 첨부된 청구항에 의해 포함되는 것으로 의도된다. 본원에 인용된 각각의 특허 및 공보의 전체 개시 내용은 개별적으로 본원에 참조로 포함된다.

도면

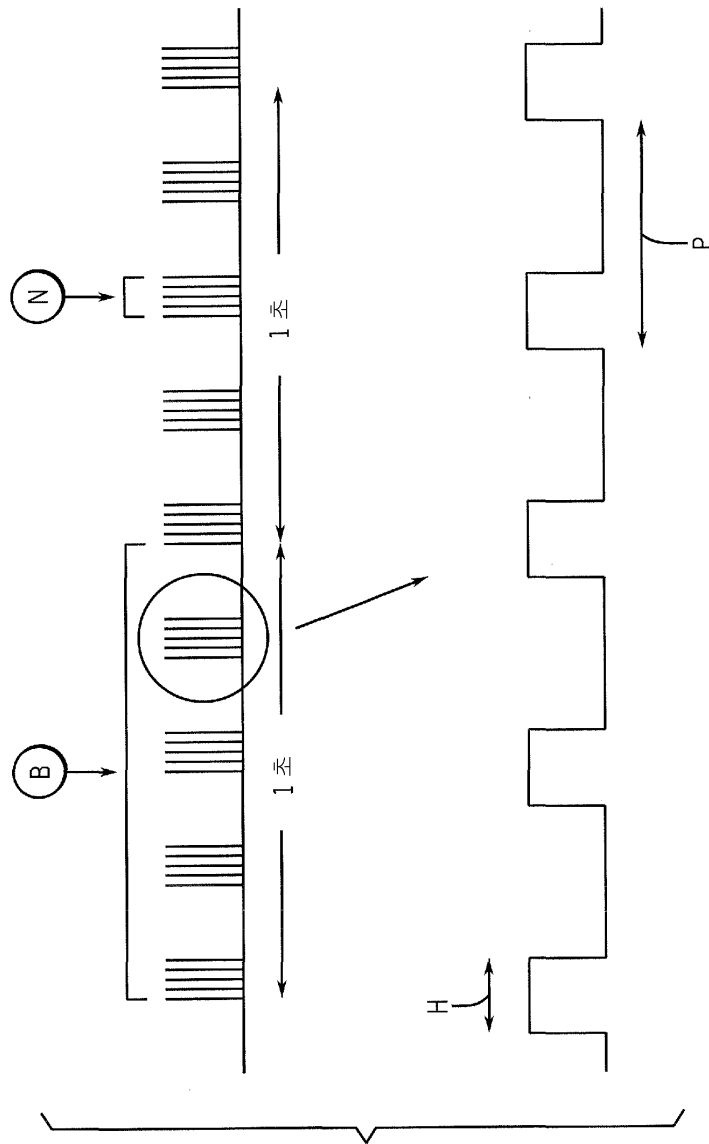
도면1



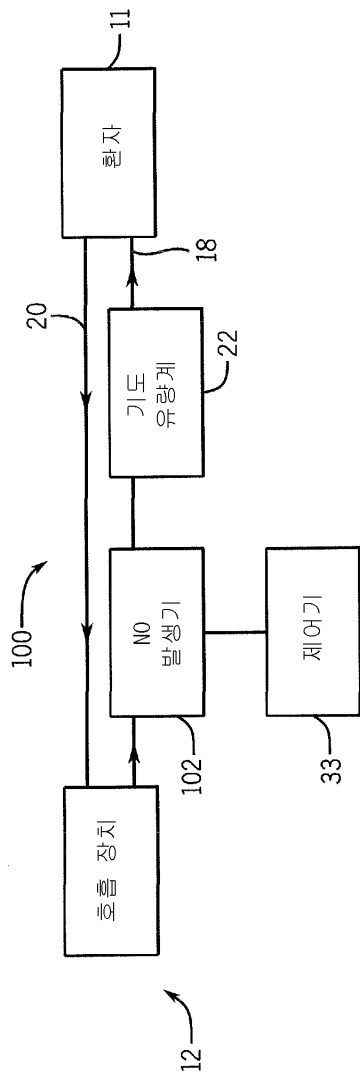
도면2



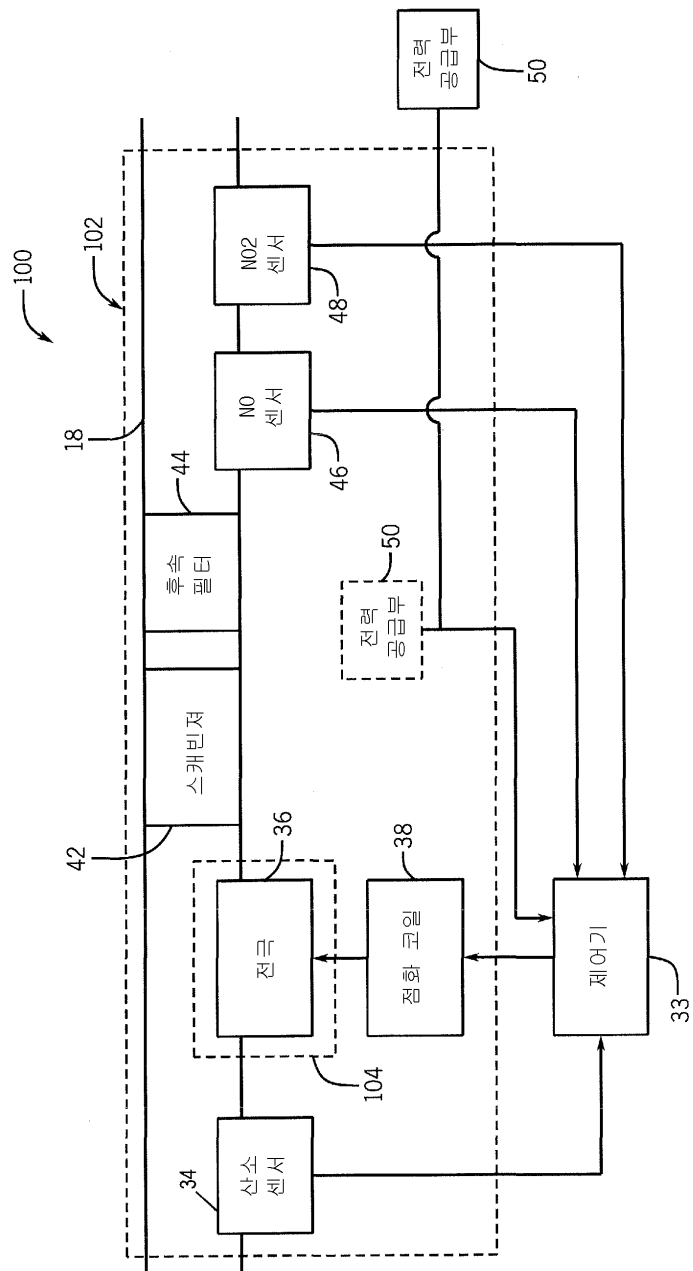
도면3



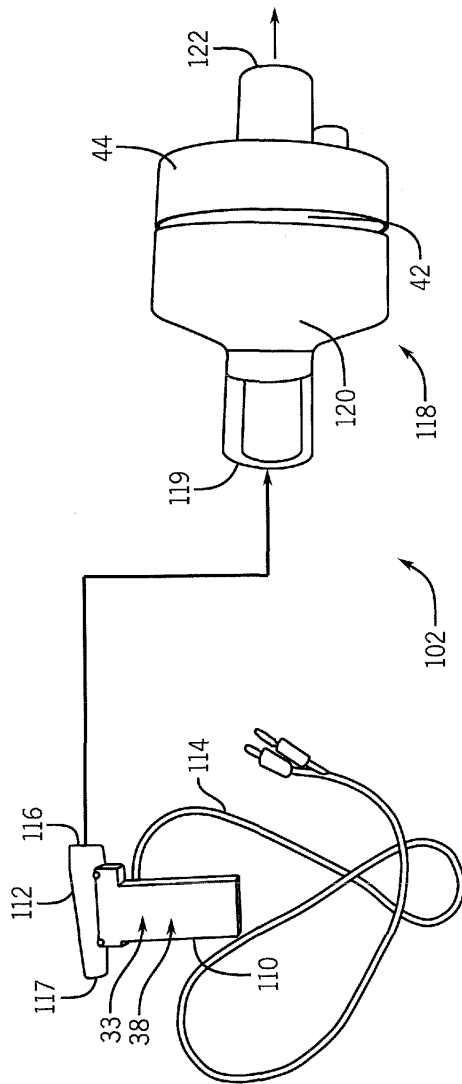
도면4



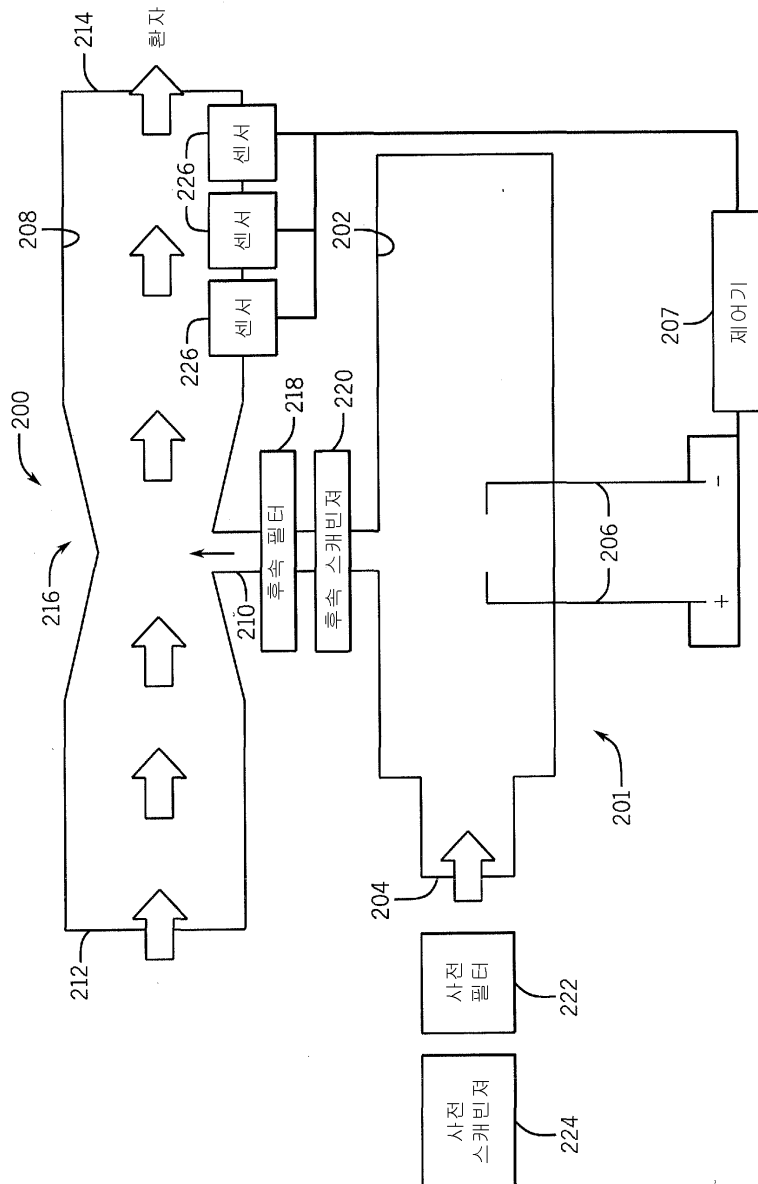
도면5



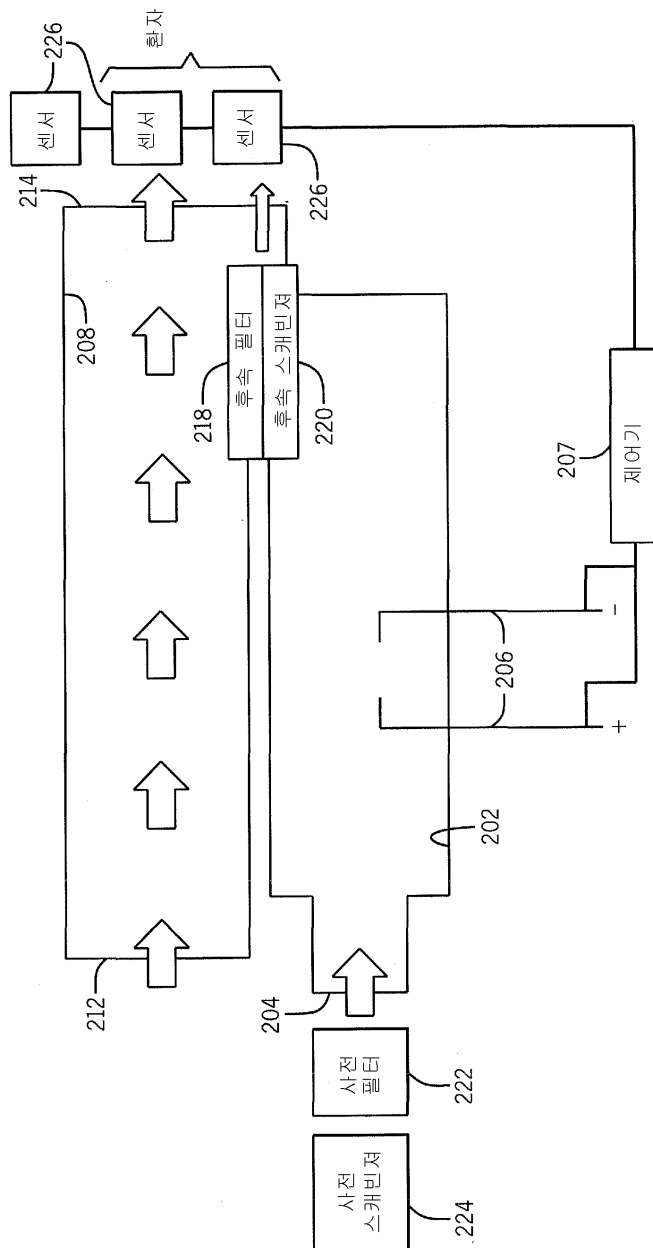
도면6



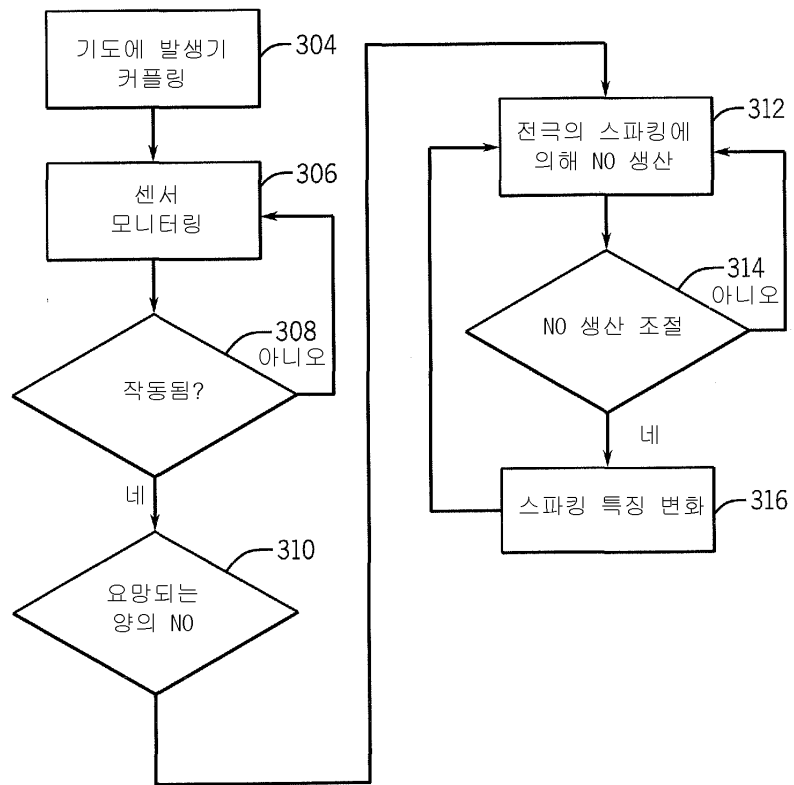
도면7



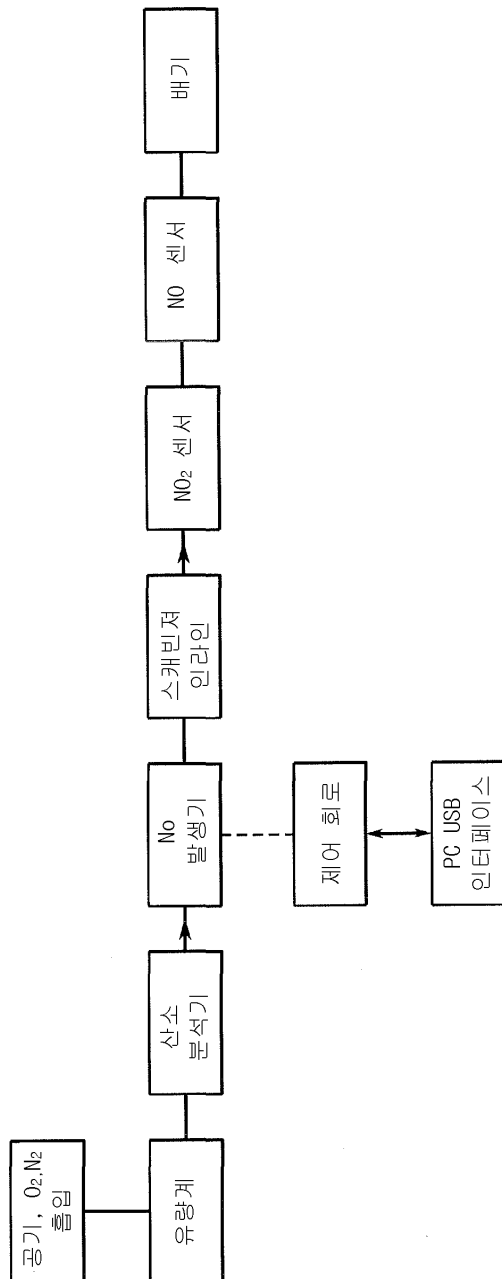
도면8



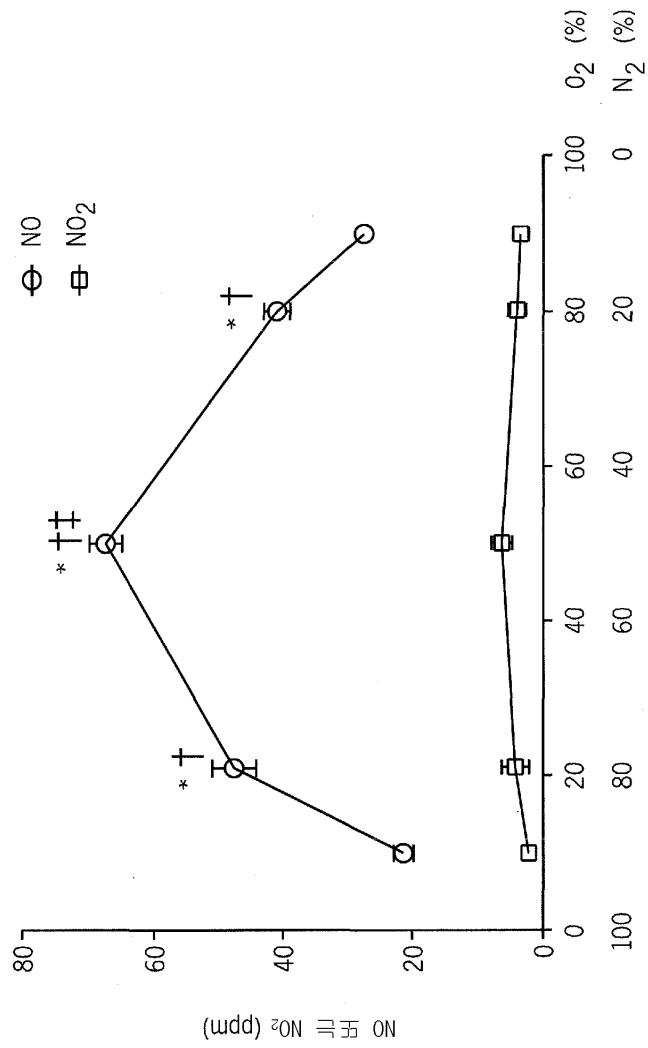
도면9



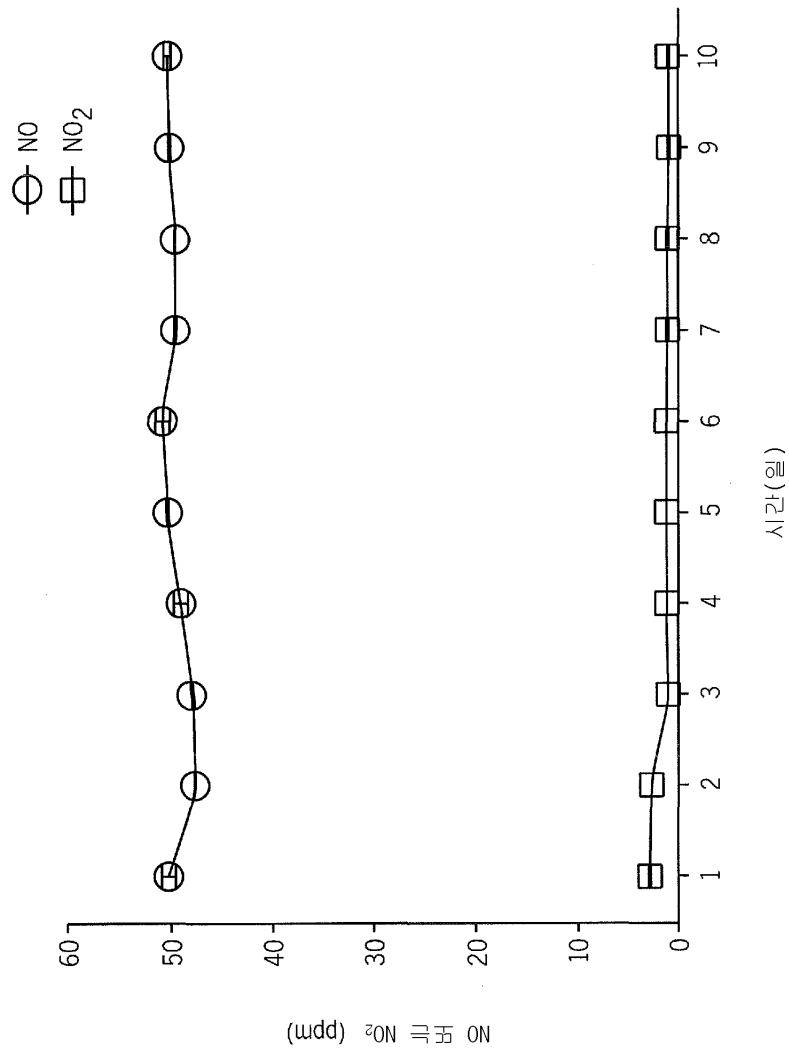
도면10



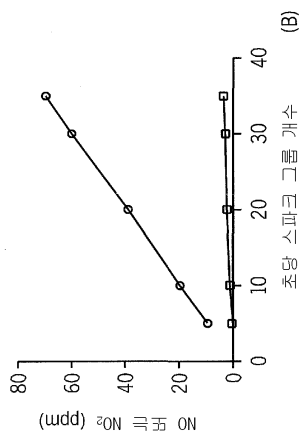
도면11



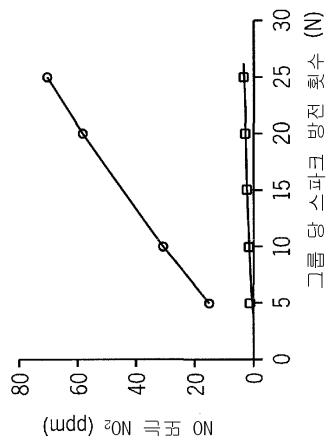
도면12



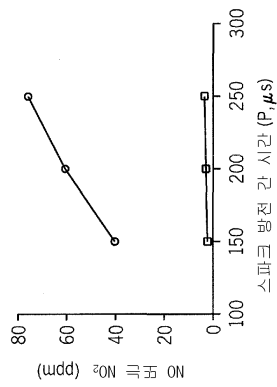
도면13a



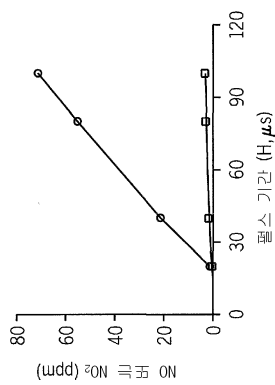
도면13b



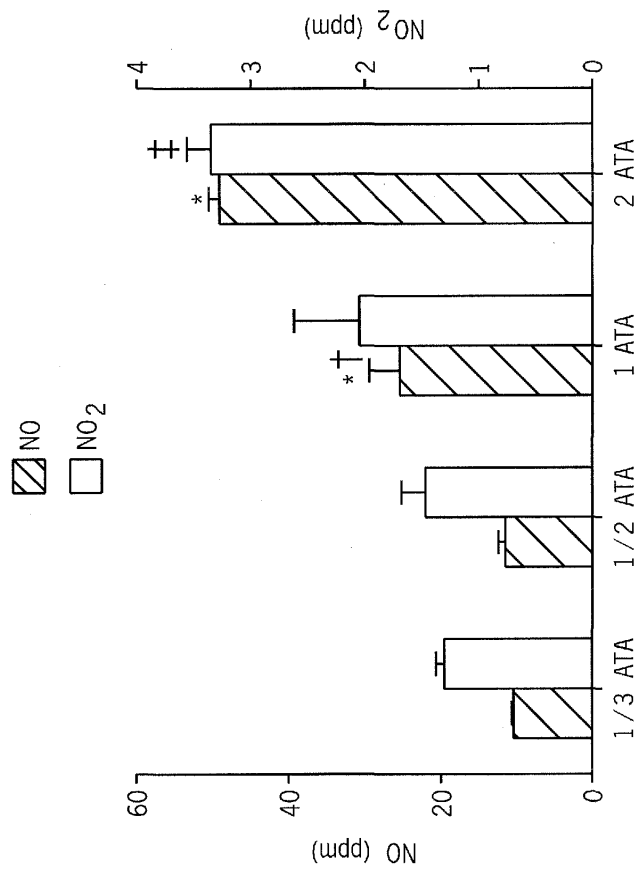
도면13c



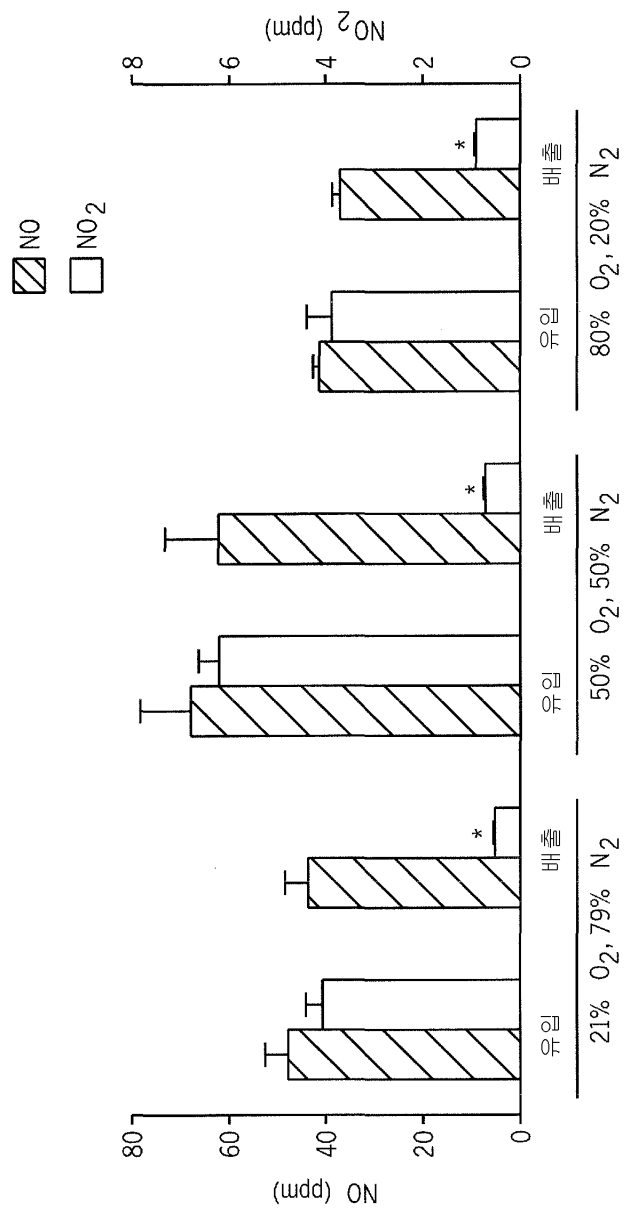
도면13d



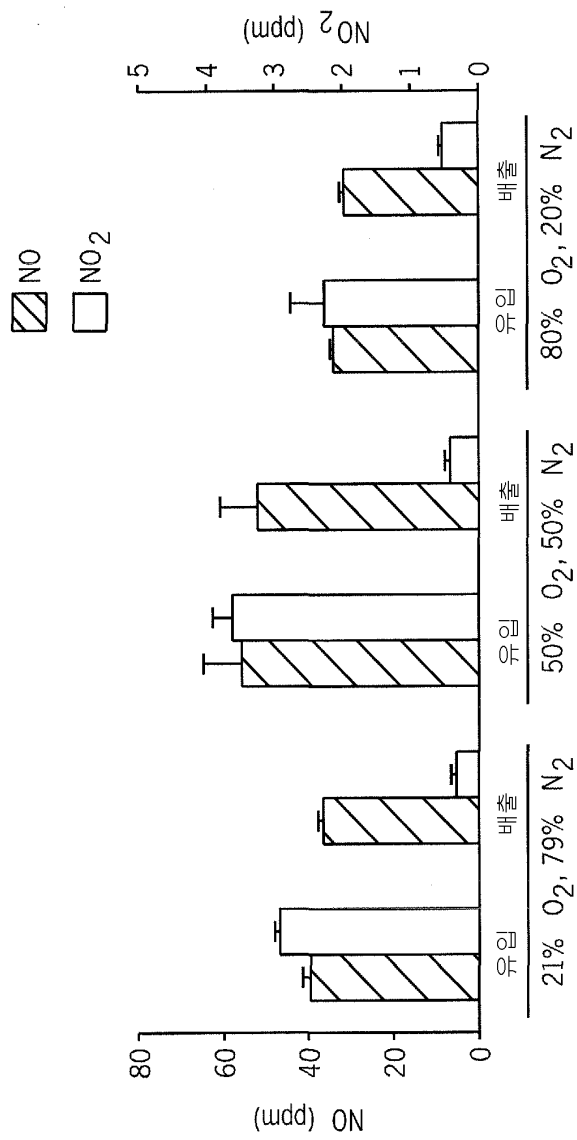
도면14



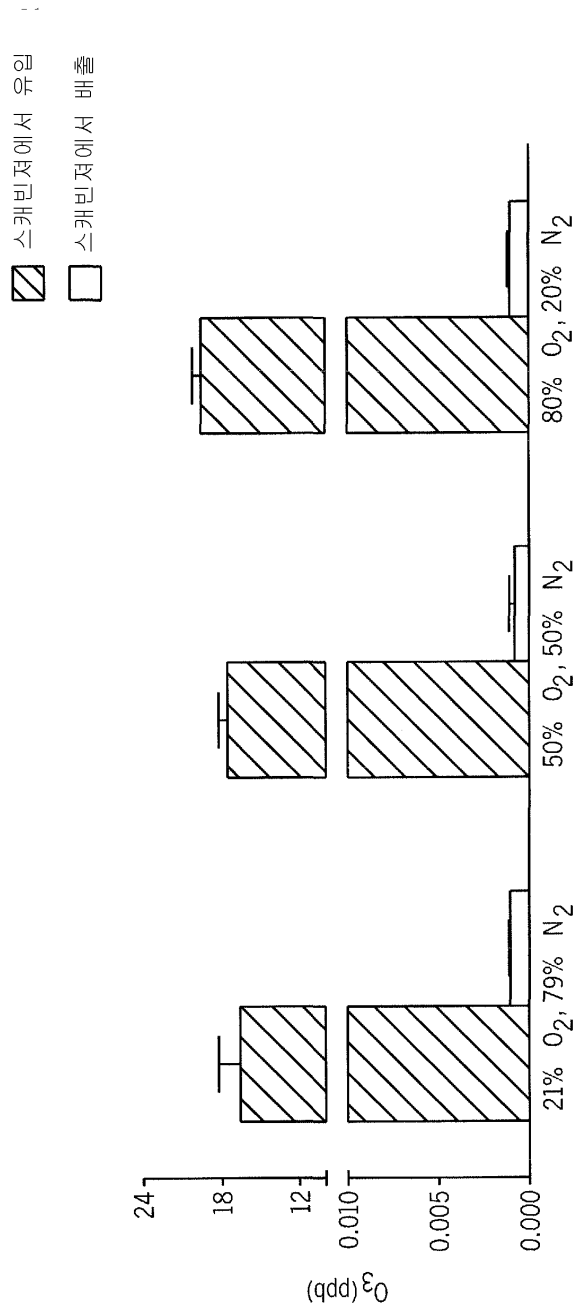
도면15



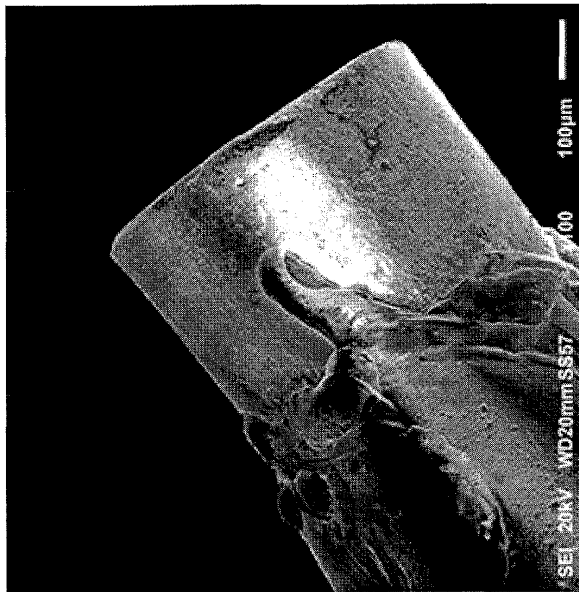
도면16



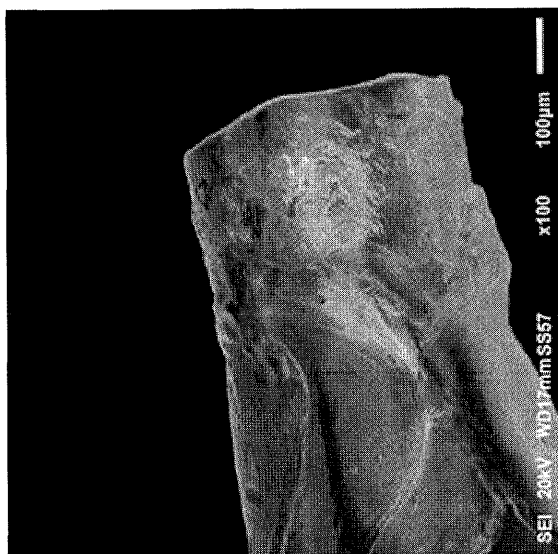
도면17



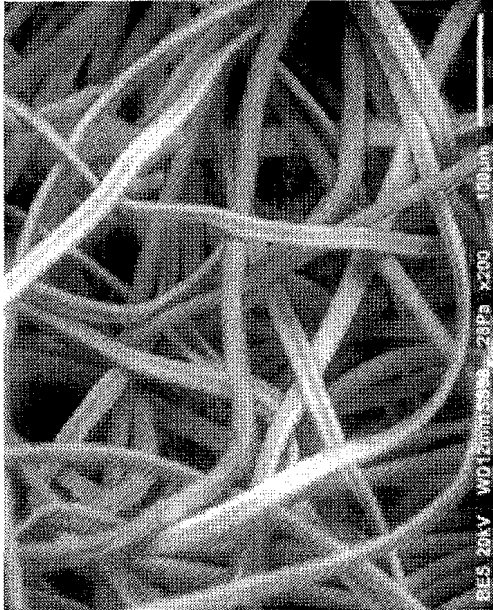
도면18a



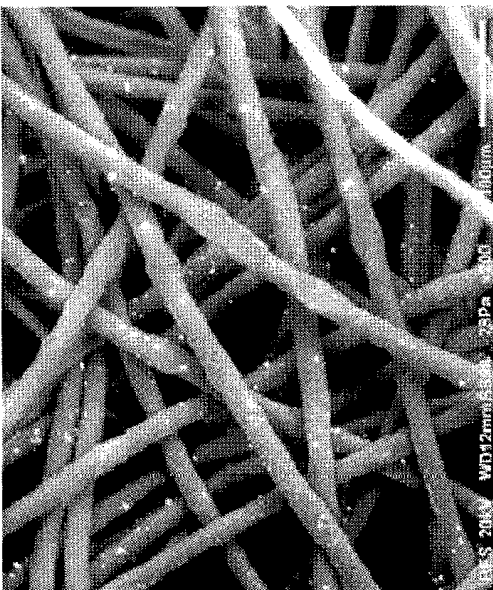
도면18b



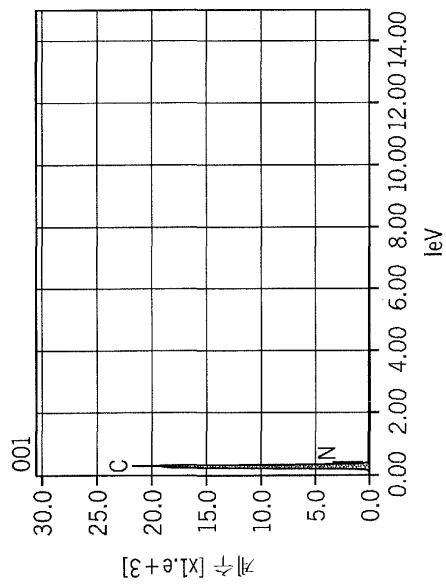
도면19a



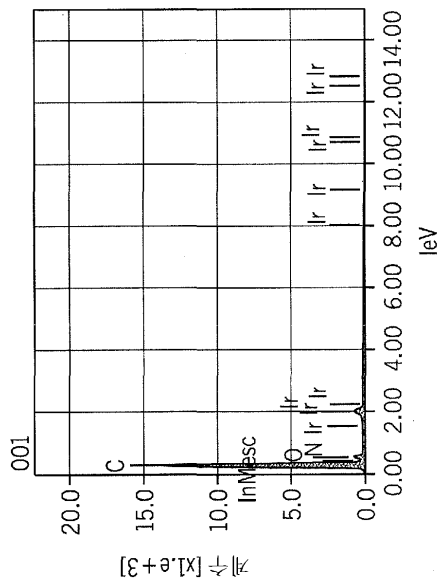
도면19b



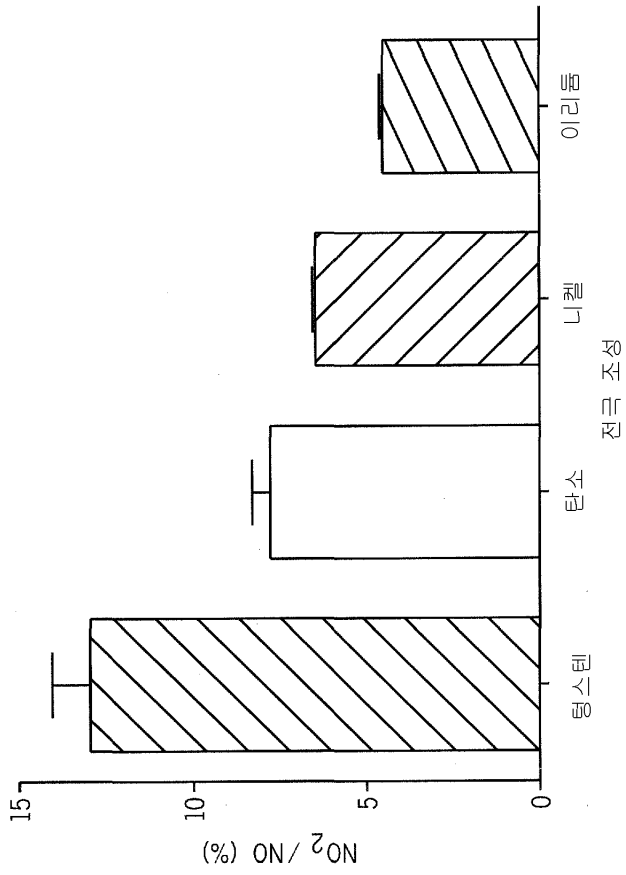
도면20a



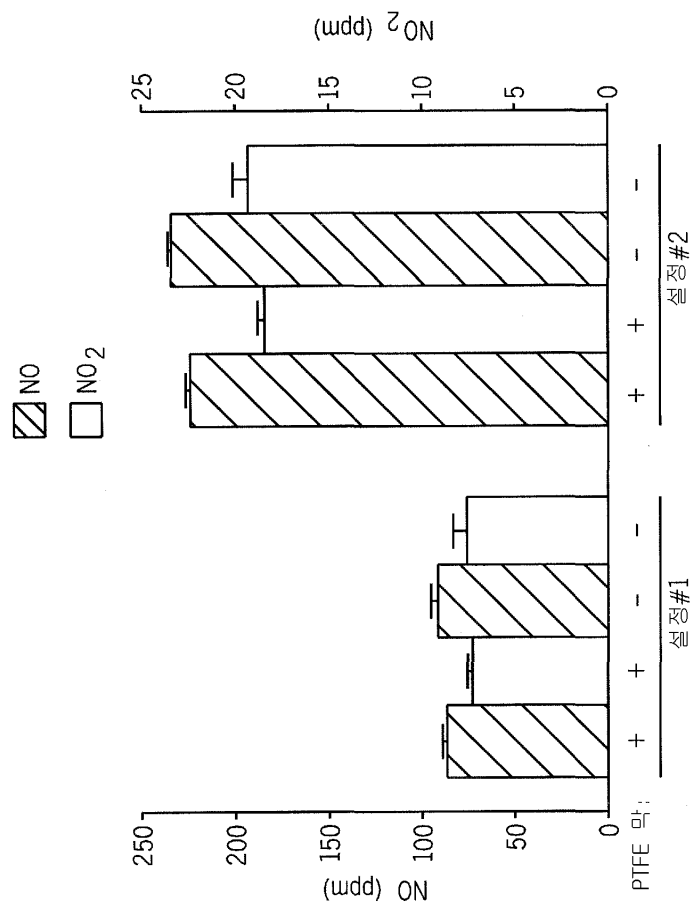
도면20b



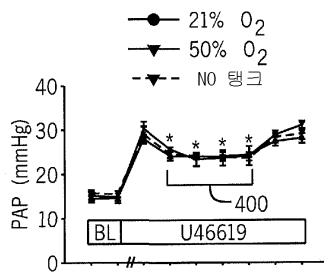
도면21



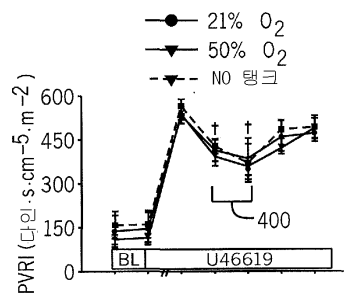
도면22



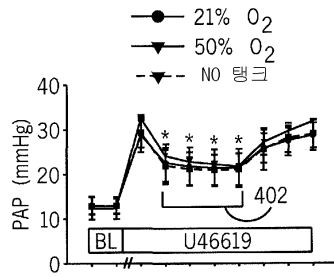
도면23a



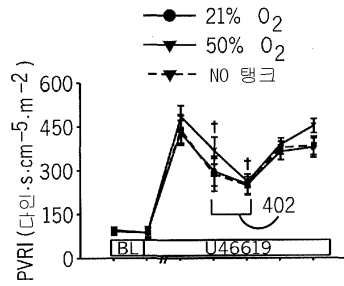
도면23b



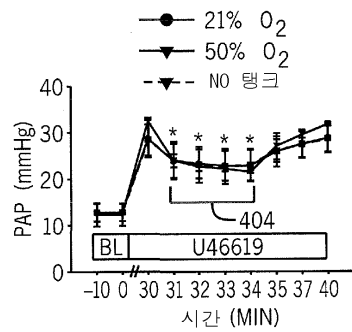
도면24a



도면24b



도면25a



도면25b

