

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-520113

(P2014-520113A)

(43) 公表日 平成26年8月21日(2014.8.21)

(51) Int.Cl.

**A61K 33/00** (2006.01)  
**A61K 9/72** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)  
**A61P 7/02** (2006.01)

F 1

A 6 1 K 33/00  
A 6 1 K 9/72  
A 6 1 P 9/00  
A 6 1 P 11/00  
A 6 1 P 7/02

テーマコード (参考)

4 C 0 7 6  
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-514889 (P2014-514889)  
(86) (22) 出願日 平成24年6月8日 (2012.6.8)  
(85) 翻訳文提出日 平成26年2月6日 (2014.2.6)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2012/041593  
(87) 國際公開番号 WO2012/170843  
(87) 國際公開日 平成24年12月13日 (2012.12.13)  
(31) 優先権主張番号 61/495,950  
(32) 優先日 平成23年6月10日 (2011.6.10)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 509262655  
ケノ エルエルシー  
アメリカ合衆国 フロリダ州 32926  
クオクオア オクボウ シルクレ 29  
4 1  
(74) 代理人 100097456  
弁理士 石川 徹  
(72) 発明者 デビッド エイチ. ファイン  
アメリカ合衆国 フロリダ州 32932  
ココア ビーチ ピー. オー. ボックス  
321610  
(72) 発明者 ブライアン ジョンソン  
アメリカ合衆国 フロリダ州 32833  
オーランド パッドク ストリート 1  
9204

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】一酸化窒素(NO)の加圧容器

## (57) 【要約】

医薬製品は、少なくとも約1%の一酸化窒素を含む加圧ガスが入った加圧容器を含み得る。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

少なくとも約1%の一酸化窒素を含む加圧ガスが入った圧力容器を含む、医薬製品。

**【請求項 2】**

前記加圧ガスが、動物による吸入に適している、請求項1記載の医薬製品。

**【請求項 3】**

前記加圧ガスが、少なくとも約5%の一酸化窒素を含む、請求項1又は2記載の医薬製品。

**【請求項 4】**

前記加圧ガスが、少なくとも約25%の一酸化窒素を含む、請求項1～3のいずれか一項記載の医薬製品。 10

**【請求項 5】**

前記加圧ガスが、少なくとも約50%の一酸化窒素を含む、請求項1～4のいずれか一項記載の医薬製品。

**【請求項 6】**

前記加圧ガスが、少なくとも約75%の一酸化窒素を含む、請求項1～5のいずれか一項記載の医薬製品。

**【請求項 7】**

前記加圧ガスが、少なくとも約90%の一酸化窒素を含む、請求項1～6のいずれか一項記載の医薬製品。 20

**【請求項 8】**

前記加圧ガスが、少なくとも約4%～最大約100%の一酸化窒素を含む、請求項1～7のいずれか一項記載の医薬製品。

**【請求項 9】**

前記加圧ガスが、1種類以上の不活性ガスを含む、請求項1～8のいずれか一項記載の医薬製品。

**【請求項 10】**

前記加圧ガスが窒素を含む、請求項1～9のいずれか一項記載の医薬製品。

**【請求項 11】**

前記加圧ガスが、本質的に一酸化窒素からなる、請求項1～8のいずれか一項記載の医薬製品。 30

**【請求項 12】**

前記圧力容器が、最大で約10 mLの量を保持する、請求項1～11のいずれか一項記載の医薬製品。

**【請求項 13】**

前記圧力容器が、最大で約5 mLの量を保持する、請求項1～12のいずれか一項記載の医薬製品。

**【請求項 14】**

前記圧力容器が、最大で約3 mLの量を保持する、請求項1～13のいずれか一項記載の医薬製品。 40

**【請求項 15】**

前記加圧ガスが、少なくとも4.83 MPa (700 psi) の圧力で前記圧力容器に入れられている、請求項1～14のいずれか一項記載の医薬製品。

**【請求項 16】**

前記加圧ガスが、少なくとも10.34 MPa (1500 psi) の圧力で前記圧力容器に入れられている、請求項1～15のいずれか一項記載の医薬製品。

**【請求項 17】**

前記加圧ガスが、標準的な温度及び圧力で、最大で約20 Lの量を有する、請求項1～16のいずれか一項記載の医薬製品。

**【請求項 18】**

50

前記加圧ガスが、標準的な温度及び圧力で、最大で約2 Lの量を有する、請求項1～17のいずれか一項記載の医薬製品。

【請求項19】

前記加圧ガスが、標準的な温度及び圧力で、最大で約500 mLの量を有する、請求項1～18のいずれか一項記載の医薬製品。

【請求項20】

送達システムであって、

少なくとも1%の一酸化窒素を含む加圧ガスが入った加圧容器に接続するように構成された第1の端部と、

第2の端部であって、該送達システムが、一酸化窒素を含むガス流を該送達システムの該第2の端部に連通させるように構成されている、該第2の端部と、

空気源からの空気が、該送達システムにおいて該ガス流中のガスと混合して、少なくとも0.01%の二酸化窒素を含むガス流が得られるよう、該空気源に接続して該送達システムに空気を供給するように構成された接続器と、

該接続器と該第2の端部との間の還元剤であって、該ガス流中の二酸化窒素と反応して該二酸化窒素を一酸化窒素に変換する、該還元剤と、を備える、前記送達システム。

【請求項21】

前記空気源からの空気が、前記送達システムにおいて前記ガス流中の前記ガスと混合して、少なくとも0.01%の二酸化窒素を含むガス流が得られるよう、該送達システムに空気を供給するように構成された空気源を備える、請求項20記載のシステム。

【請求項22】

前記還元剤が、表面活性物質に含められている、請求項20又は21記載のシステム。

【請求項23】

前記還元剤が、表面活性物質上を被覆している、請求項20～22のいずれか一項記載のシステム。

【請求項24】

前記表面活性物質が、二酸化窒素を含む前記ガス流を入口を介して受け取り、該二酸化窒素を含むガス流を、該表面活性物質を介して出口に連通させるように構成されたカートリッジ内に存在する、請求項20～23のいずれか一項記載のシステム。

【請求項25】

電子機器を備えていない、請求項20～24のいずれか一項記載のシステム。

【請求項26】

加熱装置を備えていない、請求項20～25のいずれか一項記載のシステム。

【請求項27】

保存装置に接続されたガス流量調節器を備える、請求項20～26のいずれか一項記載のシステム。

【請求項28】

制限器を備える、請求項20～27のいずれか一項記載のシステム。

【請求項29】

前記制限器がオリフィスを含む、請求項28記載のシステム。

【請求項30】

前記制限器が毛細管を含む、請求項28又は29記載のシステム。

【請求項31】

前記送達システムの前記第2の端部が、患者インターフェイスに接続されている、請求項20～30のいずれか一項記載のシステム。

【請求項32】

前記送達システムの前記第2の端部が、人工呼吸器に接続されている、請求項20～31のいずれか一項記載のシステム。

【請求項33】

少なくとも約1%の一酸化窒素を含む加圧ガスが入った圧力容器を備える、請求項20～3

10

20

30

40

50

2のいずれか一項記載のシステム。

**【請求項 3 4】**

一酸化窒素を送達する方法であって、  
一酸化窒素を含むガス流を圧力容器から送達システムに放出するステップであって、該送達システムの第1の端部が該圧力容器に接続され、該送達システムが、該ガス流を該送達システムの第2の端部に連通させるように構成されている、該ステップと、  
空気を空気源から該送達システムに供給するステップと、  
混合後に該ガス流が少なくとも0.01%の二酸化窒素を含むように、該ガス流を、該送達システムにおいて該空気と混合するステップと、  
該ガス流中の該二酸化窒素を一酸化窒素に変換するステップと、  
該ガス流を該送達システムの該第2の端部から排出するステップと、を含む、前記方法。  
。

**【請求項 3 5】**

前記ガス流中の二酸化窒素を一酸化窒素に変換するステップが、該ガス流を還元剤に接觸させるステップであって、該還元剤を該ガス流中の二酸化窒素と反応させて、該二酸化窒素を一酸化窒素に変換するステップを含む、請求項34記載の方法。

**【請求項 3 6】**

前記還元剤が、表面活性物質に含められている、請求項35記載の方法。

**【請求項 3 7】**

前記還元剤が、表面活性物質上を被覆している、請求項36記載の方法。

**【請求項 3 8】**

前記表面活性物質が、二酸化窒素を含む前記ガス流を入口を介して受け取り、該二酸化窒素を含むガス流を、該表面活性物質を介して出口に連通させるように構成されたカートリッジ内に存在する、請求項36又は37項記載の方法。

**【請求項 3 9】**

前記送達システムが、電子機器を備えていない、請求項34～38のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 4 0】**

前記送達システムが、加熱装置を備えていない、請求項34～39のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 4 1】**

圧力容器から放出される前記ガス流の量を調節するステップを含む、請求項34～40のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 4 2】**

前記放出されるガス流の量が、前記圧力容器に接続されたガス流量調節器によって調節される、請求項41記載の方法。

**【請求項 4 3】**

前記放出されるガス流の量が、前記圧力容器に接続された制限器によって調節される、請求項41又は42記載の方法。

**【請求項 4 4】**

前記制限器がオリフィスを含む、請求項43記載の方法。

**【請求項 4 5】**

前記制限器が毛細管を含む、請求項43又は44記載の方法。

**【請求項 4 6】**

前記一酸化窒素が、哺乳動物による吸入に適している、請求項34～45のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 4 7】**

患者インターフェイスが、前記送達システムの前記第2の端部に接続されている、請求項34～46のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 4 8】**

10

20

30

40

50

人工呼吸器が、前記送達システムの前記第2の端部に接続されている、請求項34～47のいずれか一項記載の方法。

【請求項 4 9】

一酸化窒素を患者に送達するステップを含む、請求項34～48のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 0】

前記患者に送達される一酸化窒素が、少なくとも約1 ppmの濃度である、請求項49記載の方法。

【請求項 5 1】

前記患者に送達される一酸化窒素が、少なくとも約5 ppmの濃度である、請求項49又は50記載の方法。 10

【請求項 5 2】

前記患者に送達される一酸化窒素が、少なくとも約10 ppmの濃度である、請求項49～51のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 3】

前記患者に送達される一酸化窒素が、少なくとも約15 ppmの濃度である、請求項49～52のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 4】

前記患者に送達される一酸化窒素が、少なくとも約20 ppmの濃度である、請求項49～53のいずれか一項記載の方法。 20

【請求項 5 5】

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約1%の一酸化窒素を含む、請求項34～54のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 6】

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約5%の一酸化窒素を含む、請求項34～55のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 7】

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約25%の一酸化窒素を含む、請求項34～56のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 8】

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約50%の一酸化窒素を含む、請求項34～57のいずれか一項記載の方法。 30

【請求項 5 9】

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約75%の一酸化窒素を含む、請求項34～58のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 0】

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約90%の一酸化窒素を含む、請求項34～59のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 1】

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約4%～最大約100%の一酸化窒素を含む、請求項34～60のいずれか一項記載の方法。 40

【請求項 6 2】

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、1種類以上の不活性ガスを含む、請求項34～61のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 3】

前記圧力容器から放出される前記ガス流が窒素を含む、請求項34～62のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6 4】

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、本質的に一酸化窒素からなる、請求項34～63のいずれか一項記載の方法。 50

**【請求項 6 5】**

前記圧力容器が、最大で約10 mLの量を保持する、請求項34～64のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 6 6】**

前記圧力容器が、最大で約5 mLの量を保持する、請求項34～65のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 6 7】**

前記圧力容器が、最大で約3 mLの量を保持する、請求項34～66のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 6 8】**

一酸化窒素を保存する方法であって、  
一酸化窒素を含む加圧ガスを圧力容器に充填するステップであって、該加圧ガスが、哺乳動物による吸入に適し、該圧力容器が、5 L未満の量を保持し、該加圧ガスが、少なくとも約10.34 MPa (1500 psi) の圧力で保存され、該加圧ガスが、標準的な温度及び圧力で、最大で約800 Lの量を有する、該ステップを含む、前記方法。

**【請求項 6 9】**

医薬製品を製造する方法であって、  
一酸化窒素を含む加圧ガスを圧力容器に充填するステップであって、該加圧ガスが、哺乳動物による吸入に適し、該圧力容器が、5 L未満の量を保持し、該加圧ガスが、少なくとも約10.34 MPa (1500 psi) の圧力で保存され、該加圧ガスが、標準的な温度及び圧力で、最大で約800 Lの量を有する、該ステップを含む、前記方法。

**【請求項 7 0】**

送達システムであって、  
少なくとも1%の一酸化窒素を含む加圧ガスが入った加圧容器に接続するように構成された第1の端部と、

第2の端部であって、該送達システムが、一酸化窒素を含むガス流を該送達システムの該第2の端部に連通させるように構成されている、該第2の端部と、

不活性ガス源に接続されるように構成されている、該送達システムの該第1の端部と該送達システムの該第2の端部との間の接続器であって、該不活性ガス源が、不活性ガスが該ガス流中の一酸化窒素濃度を希釈するよう、該送達システムに該不活性ガスを供給するように構成されている、該接続器と、を備える、前記送達システム。

**【請求項 7 1】**

不活性ガス源を備える、請求項70記載のシステム。

**【請求項 7 2】**

前記不活性ガス源が窒素源であり、前記不活性ガスが窒素である、請求項70又は71記載のシステム。

**【請求項 7 3】**

電子機器を備えていない、請求項70～72のいずれか一項記載のシステム。

**【請求項 7 4】**

加熱装置を備えていない、請求項70～73のいずれか一項記載のシステム。

**【請求項 7 5】**

保存装置に接続されたガス流量調節器を備える、請求項70～74のいずれか一項記載のシステム。

**【請求項 7 6】**

制限器を備える、請求項70～75のいずれか一項記載のシステム。

**【請求項 7 7】**

前記制限器がオリフィスを含む、請求項76記載のシステム。

**【請求項 7 8】**

前記制限器が毛細管を含む、請求項76又は77記載のシステム。

**【請求項 7 9】**

10

20

30

40

50

前記送達システムの前記第2の端部が、患者インターフェイスに接続されている、請求項70～78のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 8 0】

前記送達システムの前記第2の端部が、人工呼吸器に接続されている、請求項70～79のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 8 1】

少なくとも約1%の一酸化窒素を含む加圧ガスが入った加圧容器を備える、請求項70～80のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 8 2】

一酸化窒素を送達する方法であって、

少なくとも1%の一酸化窒素を含むガス流を加圧容器から送達システムに放出するステップであって、該送達システムの第1の端部が、該圧力容器に接続され、該送達システムが、該ガス流を該送達システムの第2の端部に連通させるように構成されている、該ステップと、

不活性ガスを不活性ガス源から該送達システムに供給するステップと、

該ガス流を、該送達システムにおいて該不活性ガスで希釈するステップと、

該ガス流を該送達システムの該第2の端部から排出するステップと、を含む、前記方法。

【請求項 8 3】

前記不活性ガスが窒素である、請求項82記載の方法。

【請求項 8 4】

前記送達システムが電子機器を備えていない、請求項82又は83記載の方法。

【請求項 8 5】

前記送達システムが加熱装置を備えていない、請求項82～84のいずれか一項記載の方法。

。

【請求項 8 6】

圧力容器から放出される前記ガス流の量を調節するステップを含む、請求項82～85のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8 7】

前記放出されるガス流の量が、前記圧力容器に接続されたガス流量調節器によって調節される、請求項86記載の方法。

【請求項 8 8】

前記放出されるガス流の量が、前記圧力容器に接続された制限器によって調節される、請求項86又は87記載の方法。

【請求項 8 9】

前記制限器がオリフィスを含む、請求項88記載の方法。

【請求項 9 0】

前記制限器が毛細管を含む、請求項88又は89記載の方法。

【請求項 9 1】

前記一酸化窒素が、哺乳動物による吸入に適している、請求項82～90のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 2】

患者インターフェイスが、前記送達システムの前記第2の端部に接続されている、請求項82～91のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 3】

人工呼吸器が、前記送達システムの前記第2の端部に接続されている、請求項82～92のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 4】

一酸化窒素を患者に送達するステップを含む、請求項82～93のいずれか一項記載の方法。

。

10

20

30

40

50

**【請求項 9 5】**

前記患者に送達される前記一酸化窒素が、少なくとも約1 ppmの濃度である、請求項94記載の方法。

**【請求項 9 6】**

前記患者に送達される前記一酸化窒素が、少なくとも約5 ppmの濃度である、請求項94又は95記載の方法。

**【請求項 9 7】**

前記患者に送達される一酸化窒素が、少なくとも約10 ppmの濃度である、請求項94～96のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 9 8】**

前記患者に送達される一酸化窒素が、少なくとも約15 ppmの濃度である、請求項94～97のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 9 9】**

前記患者に送達される一酸化窒素が、少なくとも約20 ppmの濃度である、請求項94～98のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 0 0】**

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約1%の一酸化窒素を含む、請求項82～99のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 0 1】**

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約5%の一酸化窒素を含む、請求項82～100のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 0 2】**

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約25%の一酸化窒素を含む、請求項82～101のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 0 3】**

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約50%の一酸化窒素を含む、請求項82～102のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 0 4】**

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約75%の一酸化窒素を含む、請求項82～103のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 0 5】**

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約90%の一酸化窒素を含む、請求項82～104のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 0 6】**

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、少なくとも約4%～最大約100%の一酸化窒素を含む、請求項82～105のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 0 7】**

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、1種類以上の不活性ガスを含む、請求項82～106のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 0 8】**

前記圧力容器から放出される前記ガス流が窒素を含む、請求項82～107のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 0 9】**

前記圧力容器から放出される前記ガス流が、本質的に一酸化窒素からなる、請求項82～108のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 1 0】**

前記圧力容器が、最大で約10 mLの量を保持する、請求項82～109のいずれか一項記載の方法。

**【請求項 1 1 1】**

前記圧力容器が、最大で約5 mLの量を保持する、請求項82～110のいずれか一項記載の

10

20

30

40

50

方法。

【請求項 1 1 2】

前記圧力容器が、最大で約3 mLの量を保持する、請求項82～111のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(優先権の主張)

本願は、2011年6月10日出願の先行の米国仮特許出願第61/495,950号の利益を請求するものである。

10

【0 0 0 2】

(技術分野)

本発明は、少なくとも1%の一酸化窒素を含むガスの保存及び送達のためのシステム及び方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

(背景)

ニトロシルラジカルとしても知られる一酸化窒素(NO)は、フリーラジカルであり、重要なシグナル伝達分子である。例えば、NOは、血管の平滑筋を弛緩させ、これにより血管の拡張をもたらし、血流を増大させることができる。NOは、僅か数秒の寿命で極めて反応性が高く、体内で急速に代謝され得るため、これらの効果は、小さい生物学的領域に限定され得る。

20

【0 0 0 4】

一部の障害又は生理学的状態は、一酸化窒素の吸入によって調節することができる。低濃度の吸入用一酸化窒素の使用は、限定されるものではないが、急性肺血管収縮、外傷、吸引又は吸入傷害、肺内の脂肪塞栓、アシドーシス、肺炎、成人呼吸逼迫症候群、急性肺水腫、急性高山病、心臓手術後の急性肺高血圧、新生児の持続性肺高血圧、周産期吸引症候群、硝子膜病、急性肺血栓塞栓症、ヘパリン-プロタミン反応、敗血症、喘息及び喘息発作重積状態、又は低酸素症を含み得る障害の進行を予防する、後退させる、又は制限することができる。また、一酸化窒素を使用して、慢性肺高血圧、気管支肺異形成、慢性肺血栓塞栓症、及び突発性又は原発性肺高血圧、或いは慢性低酸素症を治療することもできる。

30

【0 0 0 5】

一般に、一酸化窒素は、吸入又は他の方法で各自の肺に送達することができる。治療量のNOを提供することにより、NOの吸入によって調節できる障害又は生理学的状態の患者を治療することができる、或いはこのような障害又は生理学的状態の従来の治療を補う、又はその必要性を最小限にすることができる。典型的には、NOガスは、窒素ガス(N<sub>2</sub>)で希釈され、ボンベに入れられた気体の形態で供給することができる。NOは、O<sub>2</sub>の存在下で酸化されて二酸化窒素(NO<sub>2</sub>)となり得るため、NOガスのリザーバ内にどんな微量の酸素(O<sub>2</sub>)も存在しないように、多大な注意を払わなくてはならない。NOとは異なり、ppmレベルのNO<sub>2</sub>ガスは、吸入されると毒性が高く、肺に硝酸及び亜硝酸が生成することがある。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 6】

一態様では、圧力容器は、加圧ガスを含み得る。

【0 0 0 7】

一部の実施態様では、圧力容器は、標準的な大気圧、例えば、約0.10 MPa(約14.7 psi)とは実質的に異なる圧力で気体又は液体を保持するように設計された任意の容器とすることができます。例えば、圧力容器は、少なくとも0.14 MPa(20 psi)、少なくとも0.69 MPa(100 psi)、少なくとも3.45 MPa(500 psi)、少なくとも4.83 MPa(700 psi)、少

50

なくとも6.90 MPa ( 1000 psi )、少なくとも10.34 MPa ( 1500 psi )、少なくとも13.79 MPa ( 2000 psi )、少なくとも17.24 MPa ( 2500 psi )、又は少なくとも20.70 MPa ( 3000 psi )の圧力で気体又は液体を保持するように設計することができる。一部の実施態様では、圧力は、室温、例えば、20 で決定することができる。

#### 【 0 0 0 8 】

一部の実施態様では、圧力容器は、最大で約20 L、最大で約10 L、最大で約5 L、最大で約1 L、最大で約500 mL、最大で約250 mL、最大で約100 mL、最大で約50 mL、最大で約25 mL、最大で約10 mL、最大で約5 mL、最大で約3 mL、最大で約2 mL、又は最大で約1 mLの量を保持することができる。一部の実施態様では、圧力容器は、少なくとも約20 L、少なくとも約10 L、少なくとも約5 L、少なくとも約1 L、少なくとも約500 mL、少なくとも約250 mL、少なくとも約100 mL、少なくとも約50 mL、少なくとも約25 mL、少なくとも約10 mL、少なくとも約5 mL、少なくとも約3 mL、少なくとも約2 mL、又は少なくとも約1 mLの量を保持することができる。

10

#### 【 0 0 0 9 】

一部の実施態様では、加圧ガスは、少なくとも0.14 MPa ( 20 psi )、少なくとも0.69 MPa ( 100 psi )、少なくとも3.45 MPa ( 500 psi )、少なくとも4.83 MPa ( 700 psi )、少なくとも6.90 MPa ( 1000 psi )、少なくとも10.34 MPa ( 1500 psi )、少なくとも13.79 MPa ( 2000 psi )、少なくとも17.24 MPa ( 2500 psi )、又は少なくとも20.70 MPa ( 3000 psi )の圧力でガスを維持できるガスとすることができます。一部の実施態様では、圧力は、室温、例えば、20 で決定することができる。

20

#### 【 0 0 1 0 】

一部の実施態様では、加圧ガスは、少なくとも0.14 MPa ( 20 psi )、少なくとも0.69 MPa ( 100 psi )、少なくとも3.45 MPa ( 500 psi )、少なくとも4.83 MPa ( 700 psi )、少なくとも6.90 MPa ( 1000 psi )、少なくとも10.34 MPa ( 1500 psi )、少なくとも13.79 MPa ( 2000 psi )、少なくとも17.24 MPa ( 2500 psi )、又は少なくとも20.70 MPa ( 3000 psi )の圧力で圧力容器に入れることができます。一部の実施態様では、圧力は、室温、例えば、20 で決定することができる。

20

#### 【 0 0 1 1 】

一部の実施態様では、加圧ガスは、少なくとも5%の一酸化窒素、少なくとも約25%の一酸化窒素、少なくとも約50%の一酸化窒素、少なくとも約75%の一酸化窒素、少なくとも約90%の一酸化窒素を含み得る。一部の実施態様では、加圧ガスは、少なくとも約4%～最大約100%の一酸化窒素を含み得る。

30

#### 【 0 0 1 2 】

一部の実施態様では、加圧ガスは、1種類以上の不活性ガスを含み得る。例えば、加圧ガスは、窒素 ( $N_2$ ) を含み得る。一部の実施態様では、加圧ガスは、本質的に一酸化窒素からなり得る。

#### 【 0 0 1 3 】

一部の実施態様では、加圧ガスは、標準的な温度及び圧力、例えば、20 及び約0.10 MPa ( 約14.7 psi ) で、最大で約2000 L、最大で約1500 L、最大で約1000 L、最大で約800 L、最大で約500 L、最大で約250 L、最大で約100 L、最大で約50 L、最大で約25 L、最大で約20 L、最大で約10 L、最大で約5 L、最大で約2 L、最大で約1 L、最大で約500 mL、最大で約250 mL、又は最大で約100 mLの量を有し得る。一部の実施態様では、加圧ガスは、標準的な温度及び圧力、例えば、20 及び約0.10 MPa ( 約14.7 psi ) で、少なくとも約100 L、少なくとも約50 L、少なくとも約25 L、少なくとも約20 L、少なくとも約10 L、少なくとも約5 L、少なくとも約2 L、少なくとも約1 L、少なくとも約500 mL、少なくとも約250 mL、又は少なくとも約100 mLの量を有し得る。

40

#### 【 0 0 1 4 】

一態様では、医薬製品は、加圧ガスが入った圧力容器を含み得る。一部の実施態様では、医薬製品は、薬剤又は薬物として使用することができる。一部の実施態様では、医薬製品は、動物の治療法に使用できる製品とすることができます。好ましくは、動物は、哺乳動

50

物、最も好ましくはヒトである。一部の実施態様では、加圧ガスは、動物による吸入に適し得る。

【0015】

別の態様では、医薬製品を製造する方法は、圧力容器に加圧ガスを充填するステップを含み得る。

【0016】

別の態様では、一酸化窒素を保存する方法は、圧力容器に加圧ガスを充填するステップを含み得る。

【0017】

別の態様では、システムは、送達システムとすることができます。

10

【0018】

一部の実施態様では、送達システムは、少なくとも1本の管、及び送達システムの要素を連結するために必要なハードウェアを備えることができる。1本の管を使用して、送達システムの要素を連結又は接続することができる。

【0019】

一部の実施態様では、送達システムは、第1の端部を備えることができる。一部の実施態様では、第1の端部は、圧力容器に接続されるように構成することができる。第1の端部は、圧力容器に直接的又は間接的に接続することができる。

【0020】

一部の実施態様では、送達システムは、第2の端部を備えることができる。一部の実施態様では、送達システムは、ガス流を送達システムの第2の端部に連通させるように構成することができる。ガス流は、一酸化窒素を含み得る。一部の実施態様では、送達システムの第2の端部を、患者インターフェイスに接続することができる。患者インターフェイスは、マウスピース、鼻カニューレ、フェイスマスク、又は完全密閉型フェイスマスクを含み得る。一部の実施態様では、送達システムの第2の端部を、人工呼吸器に接続することができる。

20

【0021】

一部の実施態様では、送達システムは、接続器を備えることができる。接続器は、空気源に接続して空気を送達システムに供給するように構成することができる。空気源からの空気を、送達システムにおいてガス流中のガスと混合することができる。これにより、少なくとも0.01%の二酸化窒素、少なくとも0.05%の二酸化窒素、又は少なくとも0.10%の二酸化窒素を含むガス流となり得る。

30

【0022】

一部の実施態様では、送達システムは、空気源を備えることができる。一部の実施態様では、空気源は、空気を送達システムに供給するように構成することができる。空気源は、空気ポンプ又は病院の給気を含み得る。空気源は、一定量の空気へのアクセスを可能にする開口を送達システムに備えることができる。空気源からの空気を、送達システムにおいてガス流中のガスと混合することができる。ガス流は、少なくとも1%の一酸化窒素、少なくとも5%の一酸化窒素、少なくとも約25%の一酸化窒素、少なくとも約50%の一酸化窒素、少なくとも約75%の一酸化窒素、少なくとも約90%の一酸化窒素を含み得る。一部の実施態様では、ガス流は、少なくとも約4%～最大約100%の一酸化窒素を含み得る。

40

【0023】

一部の実施態様では、送達システムは、該送達システムの第1の端部と該送達システムの第2の端部との間に接続器を備えることができる。接続器は、不活性ガス源に接続するように構成することができる。

【0024】

一部の実施態様では、送達システムは、不活性ガス源を備えることができる。一部の実施態様では、不活性ガス源は、送達システムの第1の端部と該送達システムの第2の端部との間に配置することができる。

【0025】

50

不活性ガス源は、不活性ガスを送達システムに供給するように構成することができる。不活性ガス源からの不活性ガスを、送達システムにおいてガス流中のガスと混合させることができ、これにより、ガス流中の一酸化窒素濃度を希釈することができる。ガス流は、少なくとも1%の一酸化窒素、少なくとも5%の一酸化窒素、少なくとも約25%の一酸化窒素、少なくとも約50%の一酸化窒素、少なくとも約75%の一酸化窒素、少なくとも約90%の一酸化窒素を含み得る。一部の実施態様では、ガス流は、少なくとも約4%～最大約100%の一酸化窒素を含み得る。一部の実施態様では、不活性ガス源は窒素源であり、不活性ガスは窒素である。

#### 【0026】

一部の実施態様では、送達システムは、還元剤を備えることができる。一部の実施態様では、還元剤は、ヒドロキノン、グルタチオン、及び/又は1つ以上の還元金属塩、例えば、Fe(II)、Mo(VI)、NaI、Ti(III)、もしくはCr(III)、チオール、又はNO<sub>2</sub><sup>-</sup>を含み得る。還元剤は、抗酸化物質とすることができます。抗酸化物質は、抗酸化物質の水溶液とすることができます。抗酸化物質は、アスコルビン酸、トコフェロール、及び/又はトコフェロールを含み得る。任意の適切な抗酸化物質は、当業者によって決定される活性及び特性に基づいて使用することができる。抗酸化物質は、乾燥又は湿潤状態で使用することができる。還元剤の組み合わせも使用することができる。

#### 【0027】

一部の実施態様では、還元剤は、送達システムにおいて接続器と第2の端部との間に配置することができる。一部の実施態様では、還元剤は、送達システムにおいて空気源と第2の端部との間に配置することができる。還元剤は、ガス流中の二酸化窒素と反応して、二酸化窒素を一酸化窒素に変換することができる。

#### 【0028】

一部の実施態様では、還元剤は、表面活性物質に含めることができる。一部の実施態様では、還元剤は、表面活性物質上に被覆することができる。一部の実施態様では、表面活性物質は、二酸化窒素を含むガス流を入口から受け取り、該二酸化窒素を含むガス流を、表面活性物質を介して出口に連通させるように構成されたカートリッジ内に入れることができる。

#### 【0029】

一部の実施態様では、送達システムは、電子機器を備えないようにすることができる。電子機器は、動作に電気を必要とする任意の装置又はその一部とすることができる。

#### 【0030】

一部の実施態様では、送達システムは、加熱装置を備えないようにすることができる。加熱装置は、加熱素子、温水槽、加熱マントル、加熱ワイヤ、又は加熱ウェルを含み得る。加熱素子は、表面にワイヤがエッチングされた単純なフレキシブル回路基板を含み得る。

#### 【0031】

一部の実施態様では、送達システムは、圧力容器に接続されたガス流量調節器を備えることができる。ガス流量調節器は、ガスの圧力を変更することができる任意の装置とすることができます。例えば、ガスは、高圧でガス流量調節器に進入して、低圧でガス流量調節器から出る。ガス流量調節器は、ガスが該ガス流量調節器を通過する流量を変更することができる任意の装置とすることができます、好ましくは、ガス流量調節器は、流量を0に変更する（すなわち、ガス流を停止させる）ことができる。ガス流量調節器は、直接的又は間接的に圧力容器に接続することができる。

#### 【0032】

一部の実施態様では、送達システムは、制限器を備えることができる。一部の実施態様では、制限器は、第1の端部及び第2の端部を備えることができる。一部の実施態様では、制限器は、該制限器の第1の端部と該制限器の第2の端部との間の距離に一致する長さを有することができる。一部の実施態様では、制限器は、ガス流量調節器とすることができます（すなわち、放出されるガス流の量を制限器によって調節することができる）、ガス流量調

10

20

30

40

50

節器は、制限器を含み得る。制限器は、直接的又は間接的に圧力容器に接続することができる。

**【0033】**

一部の実施態様では、制限器は、オリフィス、弁、又は管を含み得る。管は、内径を有することができる。一部の実施態様では、管は、毛細管、より詳細には石英毛細管とすることができます。一部の実施態様では、制限器の長さは、少なくとも約2.54 cm(約0.1インチ)、少なくとも約0.64 cm(約0.25インチ)、又は少なくとも約1.27 cm(約0.5インチ)の長さとすることができます；この長さは、最大で約6.45 cm(約4インチ)、最大で約5.08 cm(約2インチ)、最大で約2.54 cm(約1インチ)、又は最大で約1.27 cm(約0.5インチ)とすることができます。一部の実施態様では、制限器の内径は、少なくとも約0.001、少なくとも約0.005 μm、又は少なくとも約0.010とすることができます；この内径は、最大で約0.100 μm、最大で約0.050 μm、最大で約0.025 μm、又は最大で約0.010 μmとすることができます。

10

**【0034】**

一部の実施態様では、送達システムは、圧力容器を備えることができる。

**【0035】**

別の態様では、方法は、一酸化窒素を送達する方法とすることができる。(X2)

**【0036】**

一部の実施態様では、一酸化窒素を送達する方法は、一酸化窒素を含むガス流を圧力容器から送達システム、例えば、送達システムの第1の端部に放出するステップを含み得る。

20

**【0037】**

一部の実施態様では、一旦放出されるとガス流となり得る加圧ガスは、少なくとも0.14 MPa(20 psi)、少なくとも0.69 MPa(100 psi)、少なくとも3.45 MPa(500 psi)、少なくとも4.83 MPa(700 psi)、少なくとも6.90 MPa(1000 psi)、少なくとも10.34 MPa(1500 psi)、少なくとも13.79 MPa(2000 psi)、少なくとも17.24 MPa(2500 psi)、又は少なくとも20.70 MPa(3000 psi)の圧力で圧力容器に入れることができる。一部の実施態様では、圧力は、室温、例えば、20°で決定することができる。

**【0038】**

一部の実施態様では、一旦放出されるとガス流となり得る加圧ガスは、標準的な温度及び圧力、例えば、20°及び約0.10 MPa(約14.7 psi)で、最大で約2000 L、最大で約1500 L、最大で約1000 L、最大で約800 L、最大で約500 L、最大で約250 L、最大で約100 L、最大で約50 L、最大で約25 L、最大で約20 L、最大で約15 L、最大で約10 L、最大で約5 L、最大で約2 L、最大で約1 L、最大で約500 mL、最大で約250 mL、又は最大で約100 mLの量を有し得る。一部の実施態様では、加圧ガスは、標準的な温度及び圧力、例えば、20°及び約0.10 MPa(約14.7 psi)で、少なくとも約100 L、少なくとも約50 L、少なくとも約25 L、少なくとも約20 L、少なくとも約10 L、少なくとも約5 L、少なくとも約2 L、少なくとも約1 L、少なくとも約500 mL、少なくとも約250 mL、又は少なくとも約100 mLの量を有し得る。

30

**【0039】**

一部の実施態様では、加圧容器から放出されるガス流は、少なくとも5%の一酸化窒素、少なくとも約25%の一酸化窒素、少なくとも約50%の一酸化窒素、少なくとも約75%の一酸化窒素、少なくとも約90%の一酸化窒素を含み得る。一部の実施態様では、ガス流は、少なくとも約4%～最大約100%の一酸化窒素を含み得る。

40

**【0040】**

一部の実施態様では、加圧容器から放出されるガス流は、1種類以上の不活性ガスを含み得る。例えば、加圧ガスは、窒素(N<sub>2</sub>)を含み得る。

**【0041】**

一部の実施態様では、加圧容器から放出されるガス流は、本質的に一酸化窒素からなり得る。

50

**【0042】**

一部の実施態様では、方法は、圧力容器から放出されるガス流の量を調節するステップを含み得る。一部の実施態様では、放出されるガス流の量は、ガス流量調節器によって調節することができる。

**【0043】**

一部の実施態様では、方法は、空気を空気源から送達システムに供給するステップを含み得る。空気源は、空気ポンプを含み得る。空気源は、一定量の空気へのアクセスを可能にする開口を送達システムに備えることができる。

**【0044】**

一部の実施態様では、方法は、混合後に、ガス流が、少なくとも0.01%、少なくとも0.1%、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、又は約100%の二酸化窒素を含み得るように、該ガス流を、送達システムにおいて空気と混合するステップを含み得る。

10

**【0045】**

一部の実施態様では、方法は、不活性ガスを不活性ガス源から送達システムに供給するステップを含み得る。一部の実施態様では、不活性ガスは窒素であり、不活性ガス源は窒素源である。窒素源は、ガスボンベ又は液体窒素を含み得る。

**【0046】**

一部の実施態様では、方法は、ガス流を送達システムにおいて不活性ガスで希釈するステップを含み得る。

20

**【0047】**

一部の実施態様では、方法は、ガス流中の二酸化窒素を一酸化窒素に変換するステップを含み得る。

**【0048】**

一部の実施態様では、ガス流中の二酸化窒素を一酸化窒素に変換するステップは、ガス流を還元剤に接触させるステップを含み得る。還元剤は、ガス流中の二酸化窒素と反応して、該二酸化窒素を一酸化窒素に変換することができる。

**【0049】**

一部の実施態様では、方法は、送達システムの第2の端部からガス流を排出するステップを含み得る。

30

**【0050】**

一部の実施態様では、方法は、一酸化窒素を患者に送達ステップを含み得る。一部の実施態様では、患者に送達される一酸化窒素は、少なくとも約1 ppm、少なくとも約5 ppm、少なくとも約10 ppm、少なくとも約15 ppm、又は少なくとも約20 ppmの濃度である。

**【0051】**

他の特徴、目的、及び利点は、以下の説明から明らかになるであろう。

**【0052】**

他の特徴、目的、及び利点は、以下の説明、図面、及び請求の範囲から明らかになるであろう。

**【図面の簡単な説明】**

40

**【0053】**

【図1】図1は、従来の一酸化窒素送達プラットフォームを示す図である。

【図2】図2は、一酸化窒素送達プラットフォームを示す図である。

【図3】図3は、一酸化窒素を送達するシステムを示す図である。

【図4】図4は、カートリッジを示す図である。

【図5】図5は、カートリッジを示す図である。

【図6】図6は、カートリッジのキャップを示す図である。

【図7】図7は、一酸化窒素を送達するシステムを示す図である。

**【発明を実施するための形態】****【0054】**

50

## (詳細な説明)

治療的使用のために一酸化窒素(NO)を哺乳動物へ送達する場合は、哺乳動物への二酸化窒素(NO<sub>2</sub>)の送達を回避することが重要となり得る。二酸化窒素(NO<sub>2</sub>)は、酸素(O<sub>2</sub>)による一酸化窒素(NO)の酸化によって生じ得る。二酸化窒素(NO<sub>2</sub>)の生成率は、酸素(O<sub>2</sub>)濃度に一酸化窒素(NO)濃度の二乗を乗じた値に比例し得る。加えて、一酸化窒素は、高濃度で二酸化窒素を生成し得る。

## 【0055】

一酸化窒素を送達するためのプラットフォームが現存する。例えば、使用されている標準的なプラットフォームは、窒素(N<sub>2</sub>)中に800 ppmのNOを含むガスボンベ100を備えることができる(図1)。一酸化窒素/窒素ガスを、ガスボンベ100から放出することができ、該ガスの圧力及び流量を、ガス流量調節器105及び/又は弁110を用いて調節することができる。ガスボンベプラットフォームを使用すると、NO出力115が、ガスボンベ100内の二酸化窒素濃度によって決まり、使用者は変更することはできない。例えば、ガスボンベが、空気又は酸素中80 ppmのNO<sub>2</sub>を含んでいる場合、出力は、空気中又は酸素中80 ppmのNO<sub>2</sub>となるはずである。ガスは、典型的には、13.79 MPa(2000 psi)以上の圧力で供給することができる。典型的には、ガスボンベは、少なくとも99.9%のN<sub>2</sub>を含む。ガスボンベプラットフォームは、十分に機能し得るが、重いアルミニウム又はステンレス製ガス圧力シリンダ、ガス流量調節器、及び流量制御装置を備え得るため、大きくて重く、扱いにくいであろう。

## 【0056】

市販のプラットフォームの例は、Ikaria社によって製造されたものであり、その内の2つは、INOvent及びINOmax DSである。これらの両方のシステムは、窒素(N<sub>2</sub>)で希釈されたNOが入ったガスボンベを使用し、該NOを酸素富化空気と混合して吸入用NOガスを供給する。これらの両方のシステムは、病院の集中治療室の人工呼吸器と協働するように設計されている。これらのプラットフォームは、携帯用又は家庭用には適していない。

## 【0057】

別の例として、プラットフォームは、図2に示されているように、スタンドアロン型ガスボンベプラットフォームとすることができます。ガスボンベ200は、ガスボンベ205、ガス流量調節器210、及びGeNOカートリッジ215を備えることができる。ガスシリンダからの出力を、GeNOカートリッジに送達することができ、そこで、NO<sub>2</sub>中の酸素原子の1つが、還元剤、例えば、アスコルビン酸によって除去され、超高純度NOが生成する。GeNOカートリッジは、以下に詳細に説明され、そして引用により全容が本明細書中に組み込まれている米国特許出願第12/500, 929号、同第12/541, 144号、同第12/619, 959号、及び同第12/951, 811号、並びに米国特許第7, 560, 076号にも記載されている。このプラットフォームは、ヒト患者による2件の臨床試験での使用についてFDAによって既に認可されている。

## 【0058】

NOを送達するための別の変更形態は、空気又は酸素中最大2,000 ppmのNO<sub>2</sub>ガス濃度で開始し、80 ppmのNO<sub>2</sub>まで希釈することができる。この手順は、安定した混合比を得るために正確な質量流量制御装置及び計器を必要とし得るため、更に複雑になるであろう。

## 【0059】

上述のように、ガスボンベプラットフォームの不都合な点は、該プラットフォームが大きく、重くなり得ることであろう。該プラットフォームはまた、携帯型プラットフォームとしての長期治療での使用に不便であろう。ガスボンベはまた、集中治療室、病院、又は家庭などの限られた空間で使用される場合に扱いにくいであろう。加えて、ガスボンベは、転倒して肉体的な傷害を引き起こすのを防止するために縛り付ける必要がある。また、転倒により流量調節器が損傷して、開口からのガスの突然の噴出により、重いボンベがミサイルと化して、壁を何度も突き抜けて傷害又は死に至らしめることもある。

## 【0060】

従って、携帯用として又は家庭の環境で使用される小型で持ち運び可能な一酸化窒素源

10

20

30

40

50

を備え得る一酸化窒素送達プラットフォームが必要とされている。

#### 【0061】

1つの解決策として、システムは、NO<sub>2</sub>源を提供するために透過管又は透過セルを備えることができる。例えば、NO<sub>2</sub>源は、液体四酸化二窒素(N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)とすることができる。この手法は、十分に機能することが示されている。この手法は、引用により全容が本明細書中に組み込まれている米国特許出願第12/563,662号に記載されている。N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>を蒸発させてNO<sub>2</sub>を生成することができ、このプロセスは、可逆的であり得る。透過管を使用すると、空気が、透過管の周りを流れることができ、空気が、該透過管から拡散するNO<sub>2</sub>と混合され得、安定したNO<sub>2</sub>空気混合物が供給される。NO<sub>2</sub>の濃度は、例えば、透過管の温度及び空気流の量を含む多数の因子によって調節することができる。しかしながら、透過管の保存が問題であろう。例えば、NO<sub>2</sub>が透過管ポリマーと接触する場合、保存は、NO<sub>2</sub>の凍結を維持するために-11°C未満にするべきであり、こうすることより、NO<sub>2</sub>の損失を防止することができる。1つの解決策は、単純な弁によって貯蔵管に接続することができる透過管用の別個の保存チャンバを形成することである。この装置は、NO<sub>2</sub>の損失なしに室温で保存することができ、リザーバを透過管に接続することによって容易に作動させることができる。保存容器と透過管の組み合わせは、十分に機能するが、1つの大きな問題を有し得る。NO<sub>2</sub>がリザーバに保存され、透過管に対して突然開けられる場合、透過管の安定化に時間がかかり得る。安定には、数日の時間がかかり得る。初めにNO<sub>2</sub>で透過管を予め飽和されることにより、安定にかかる時間を短くすることができるが、この方法は、数ヶ月又は数年の長期の保存では十分に機能しない場合がある。

10

20

30

#### 【0062】

別の解決策として、リザーバアセンブリを利用することができる。治療量の一酸化窒素を送達するためのシステムは、リザーバアセンブリ、ガス供給源、及び送達管を備えることができる。該送達管は、少なくとも1つのGeNOカートリッジを備えることができる。このアプローチは、引用により全容が本明細書中に組み込まれている米国特許出願第13/094,535号に記載されている。

#### 【0063】

これらの解決策は、液体二酸化窒素を使用する必要がある。液体二酸化窒素は、輸送の法令を含む様々な政府の法令により、その使用がより困難となり得る。加えて、液体窒素の蒸発では、加熱装置及び他の電子機器の使用を必要とし得る。従って、小さめのプラットフォームが開発されているが、液体二酸化窒素の代わりに一酸化窒素を使用する小型プラットフォームが依然として必要とされている。

#### 【0064】

圧力容器を使用して、一酸化窒素を保存又は送達することができる。該容器は、加圧ガス、例えば、一酸化窒素を含むガスを含み得る。圧力容器は、医薬製品（すなわち、薬剤又は薬物）の一部であり得る。医薬製品は、動物の治療法に使用することができる製品であり得る。好ましくは、動物は、哺乳動物、最も好ましくはヒトである。

30

#### 【0065】

圧力容器は、標準的な大気圧（例えば、約0.10 MPa（約14.7 psi））とは実質的に異なる圧力で気体又は液体を保持するように設計された任意の容器とすることができる。特に、圧力容器は、標準的な大気圧よりも実質的に高い圧力で気体又は液体を保持するように設計された任意の容器とすることができる。例えば、圧力容器は、少なくとも0.14 MPa（20 psi）、少なくとも0.69 MPa（100 psi）、少なくとも3.45 MPa（500 psi）、少なくとも4.83 MPa（700 psi）、少なくとも6.90 MPa（1000 psi）、少なくとも10.34 MPa（1500 psi）、少なくとも13.79 MPa（2000 psi）、少なくとも17.24 MPa（2500 psi）、又は少なくとも20.70 MPa（3000 psi）の圧力で気体又は液体を保持するように設計することができる。圧力は、標準的な温度、例えば、20°Cで決定することができる。

40

#### 【0066】

圧力容器は、例えば、病院で使用する場合には比較的大きくすることができ、例えば、携帯用として又は家庭用として使用する場合には比較的小さくすることができる。容器は

50

、最大で約20 L、最大で約10 L、最大で約5 L、最大で約1 L、最大で約500 mL、最大で約250 mL、最大で約100 mL、最大で約50 mL、最大で約25 mL、最大で約10 mL、最大で約5 mL、最大で約3 mL、最大で約2 mL、又は最大で約1 mLの量を保持することができる。圧力容器は、少なくとも約20 L、少なくとも約10 L、少なくとも約5 L、少なくとも約1 L、少なくとも約500 mL、少なくとも約250 mL、少なくとも約100 mL、少なくとも約50 mL、少なくとも約25 mL、少なくとも約10 mL、少なくとも約5 mL、少なくとも約3 mL、少なくとも約2 mL、又は少なくとも約1 mLの量を保持することができる。

#### 【0067】

加圧ガスは、少なくとも0.14 MPa (20 psi)、少なくとも0.69 MPa (100 psi)、少なくとも3.45 MPa (500 psi)、少なくとも4.83 MPa (700 psi)、少なくとも6.90 MPa (1000 psi)、少なくとも10.34 MPa (1500 psi)、少なくとも13.79 MPa (2000 psi)、少なくとも17.24 MPa (2500 psi)、又は少なくとも20.70 MPa (3000 psi) の圧力でガスを維持することができるガスとすることができます。圧力は、室温、例えば、20 で決定することができる。場合によっては、加圧ガスは、十分な圧力下では液体又は加圧液体になり得る。

#### 【0068】

加圧ガスは、少なくとも0.14 MPa (20 psi)、少なくとも0.69 MPa (100 psi)、少なくとも3.45 MPa (500 psi)、少なくとも4.83 MPa (700 psi)、少なくとも6.90 MPa (1000 psi)、少なくとも10.34 MPa (1500 psi)、少なくとも13.79 MPa (2000 psi)、少なくとも17.24 MPa (2500 psi)、又は少なくとも20.70 MPa (3000 psi) の圧力で圧力容器に入れることができます。圧力は、室温で決定され得る。室温は、15 ~ 30 又は20 ~ 25 とすることができます。例えば、室温は、約20、21、22、23、24、又は25 とすることができます。

#### 【0069】

加圧ガスは、一酸化窒素を含み得る。場合によっては、加圧ガスは、少なくとも1%の一酸化窒素、少なくとも5%の一酸化窒素、少なくとも約25%の一酸化窒素、少なくとも約50%の一酸化窒素、少なくとも約75%の一酸化窒素、少なくとも約90%の一酸化窒素を含み得る。加圧ガスは、少なくとも約4% ~ 最大約100%の一酸化窒素を含み得る。加圧ガスは、本質的に一酸化窒素からなり得る。

#### 【0070】

加圧ガスは、1種類以上の不活性ガスを含み得る。例えば、加圧ガスは、窒素 ( $N_2$ ) を含み得る。他の不活性ガスとして、限定されるものではないが、ヘリウム、ネオン、アルゴン、クリプトン、キセノン、ラドン、及び六フッ化硫黄を挙げることができる。

#### 【0071】

加圧ガスは、動物による吸入に適し得る。言い換えれば、加圧ガス、及び加圧ガスの放出から得られる任意のガス流は、医薬品グレード、例えば、安全、高純度、及び動物に投与するのに有効であるべきである。つまり、加圧ガス中又はガス流中に含まれる一酸化窒素と不活性ガス（例えば、窒素）又は一酸化窒素と空気は医薬品グレードとすることができます。

#### 【0072】

ガスは、加圧するときに圧縮することができる。標準的な温度及び圧力のガスと加圧ガスとの比は、少なくとも3:1、少なくとも5:1、少なくとも10:1、少なくとも20:1、少なくとも25:1、少なくとも50:1、少なくとも100:1、少なくとも125:1、又は少なくとも150:1 とすることができます。加圧ガスは、標準的な温度及び圧力、例えば、20 及び約0.10 MPa (約14.7 psi) で、最大で約2000 L、最大で約1500 L、最大で約1000 L、最大で約800 L、最大で約500 L、最大で約250 L、最大で約100 L、最大で約50 L、最大で約25 L、最大で約20 L、最大で約10 L、最大で約5 L、最大で約2 L、最大で約1 L、最大で約500 mL、最大で約250 mL、又は最大で約100 mLの量を有し得る。加圧ガスは、標準的な温度及び圧力、例えば、20 及び約0.10 MPa (約14.7 psi) で、少なくとも約100 L、少なくとも約50 L、少なくとも約25 L、少なくとも約20 L、少なくとも約10 L、少なくとも約5 L、少な

10

20

30

40

50

くとも約2 L、少なくとも約1 L、少なくとも約500 mL、少なくとも約250 mL、又は少なくとも約100 mLの量を有し得る。

#### 【0073】

容器（又は容器を含む医薬製品）をシステムと共に使用して、一酸化窒素を送達することができる。システムの限定目的ではない実施態様が、図3に示されている。容器300は、送達システム302に接続することができる。送達システム302は、第1の端部340を備えることができ、該第1の端部340は、容器300（例えば、圧力容器）に接続することができる。容器300は、一酸化窒素を含むガスを含み得る。容器300は、窒素中に0.08%の一酸化窒素を含む現在使用されているガスボンベよりも高い割合で一酸化窒素を含むことができる。容器300は、少なくとも1%～最大100%の一酸化窒素を含み得る。送達システム302は、管、リザーバ、及び他の要素を備えることができ、これにより、容器から放出されるガスを、送達システム302の第2の端部345に連通させることができる。送達システム302は、該送達システム302の第1の端部340と該送達システム302の第2の端部345との間に空気源320を備えても良いし、又は該空気源320に接続しても良い（接続器350）。空気源320は、送達システム302に空気を供給することができる。空気源は、空気ポンプを備えても良いし、又は一定量の空気へのアクセスを可能にする開口を送達システムに備えても良い。

#### 【0074】

圧力容器300からの加圧ガス330を放出し、ガス流332を発生させることができる。一酸化窒素を含むガス流332は、流量調節器305及び/又は制限器310を介して放出させることができる。ガス流は、送達システムの中を通って移動することができる。ガス流が空気源320を通過するときに、空気源からの空気が、ガス流のガスに混合し得る。空気とガスが混合すると、ガス流中の一酸化窒素が、空気中の酸素と迅速に反応し得る。この反応により、二酸化窒素が生成し得る。これにより、二酸化窒素を含むガス流335が発生し得る。ガス流中の一定の割合、場合によっては高い割合の一酸化窒素が二酸化窒素に変換され得る。例えば、実質的に全ての一酸化窒素が二酸化窒素に変換される可能性があるため、ガス流は、約0%の一酸化窒素と約100%の二酸化窒素を含み得る。該二酸化窒素は、このシステムを使用して許容範囲し得る。

#### 【0075】

空気とガス流が混合するときに、ガス流中の一酸化窒素を希釈することができる。例えば、ガス流が80%の一酸化窒素（すなわち、80,000,000 ppm）を含む場合、ガス流中の一酸化窒素の最終濃度を、例えば、0.08%（800 ppm）に低下させることができる。この希釈は、ガス流と空気の相対比及び/又はガス流と空気の相対量を制御することによって調節することができる。二酸化窒素を含むガス流は、二酸化窒素生成後に流量調節器及び/又は制限器を介して放出させることもできる。

#### 【0076】

ガス流335は、空気源と第2の端部との間の還元剤325に接触し得る。還元剤は、ガス流中の二酸化窒素と反応して、二酸化窒素を一酸化窒素に変換することができる。還元剤は、以下に詳細に説明されるGeNOカートリッジ内の要素とすることができる。送達されるガス流315は、二酸化窒素を完全に一酸化窒素に変換することができるため、一酸化窒素は含むが、二酸化窒素は実質的に含み得ない。

#### 【0077】

容器（又は容器を含む医薬製品）を、送達システムに使用することができる。送達システムは、一酸化窒素の送達に使用することができる。送達システムは、少なくとも1本の管及びハードウェア（すなわち、クランプ、コネクタ、弁、ペンドなど）を備えることができる。少なくとも1本の管を使用して、送達システムの要素を互いに連結又は接続することができる。

#### 【0078】

送達システムは、第1の端部及び第2の端部を備えることができる。第1の端部は、圧力容器に直接的又は間接的に接続するように構成することができる。圧力容器は、上記のように、少なくとも1%の一酸化窒素を含み得る加圧ガスを含むことができる。

10

20

30

40

50

## 【0079】

送達システムは、ガス流を送達システムの第2の端部に連通させるように構成することができる。ガス流は、一酸化窒素を含み得る。送達システムの第2の端部を、患者インターフェイス、例えば、マウスピース、鼻カニューレ、フェイスマスク、又は完全密閉型フェイスマスクに接続することができる。送達システムの第2の端部を人工呼吸器に接続することができる。

## 【0080】

送達システムは、接続器を備えることができる。接続器は、空気源に接続して空気を送達システムに供給するように構成することができる。

## 【0081】

送達システムは、空気源を備えることができ、該空気源は、空気を送達システムに供給するように構成することができる。

## 【0082】

空気源は、空気ポンプ又は病院の給気を含み得る。空気源は、一定量の空気へのアクセスを可能にする開口を送達システムに備えることができる。空気源からの空気を、送達システムにおいてガス流中のガスと混合することができる。例えば、ガス流が、開口とすることができる空気源を通過するときに、送達システムの開口で陰圧が生じ得る。この陰圧が、開口から送達システムに空気を引き込み、そこで、空気がガス流のガスと混合し得る。あるいは、空気ポンプが、空気を送達システムに供給することができる。

## 【0083】

空気源からの空気を、送達システムにおいてガス流中のガスと混合することができる。ガス流中の一酸化窒素が、空気中の酸素と反応して、二酸化窒素が迅速に生成する。この反応は、予測できるものである。一定の割合の一酸化窒素が、二酸化窒素に変換され得る。この割合は、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、又は約100%であり得る。空気とガスの混合により、少なくとも0.01%、少なくとも0.1%、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、又は約100%の二酸化窒素を含むガス流となり得る。

## 【0084】

現在の一酸化窒素送達プラットフォームは、二酸化窒素の生成を回避するが、本送達システムでの二酸化窒素の生成は、予測され、かつ意図するものであり得る。なぜなら、還元剤を用いて送達の前に二酸化窒素をガス流から除去できるためである。

## 【0085】

あるいは、接続器は、不活性ガス源に接続するように構成することができる。

## 【0086】

送達システムは、不活性ガス源を備えることができ、該不活性ガス源は、送達システムの第1の端部と送達システムの第2の端部との間に配置することができる。

## 【0087】

不活性ガス源は、不活性ガスを送達システムに供給するように構成することができる。不活性ガス源からの不活性ガスを、送達システムにおいてガス流中のガスと混合させることができ、これにより、ガス流中の一酸化窒素濃度を希釈することができる。一部の実施態様では、不活性ガス源は窒素源であり、不活性ガスは窒素である。

## 【0088】

送達システムは、不活性ガス源を備えることができる。不活性ガス源は、送達システムの第1の端部と送達システムの第2の端部との間に配置することができる。不活性ガス源は、不活性ガスを送達システムに供給するように構成することができる。不活性ガス源からの不活性ガスを、送達システムにおいてガス流中のガスと混合させることができ、これにより、ガス流中の一酸化窒素濃度を希釈することができる。不活性ガス源は、窒素源とすことができ、不活性ガスは、窒素とすことができ。

## 【0089】

送達システムは、還元剤を備えることができる。還元剤は、ヒドロキノン、グルタチオ

10

20

30

40

50

ン、及び/又は1つ以上の還元金属塩、例えば、Fe(II)、Mo(VI)、NaI、Ti(III)、もしくはCr(III)、チオール、又はNO<sub>2</sub><sup>-</sup>を含み得る。還元剤は、抗酸化物質とすることができます。抗酸化物質は、抗酸化物質の水溶液とすることができます。抗酸化物質は、アスコルビン酸、トコフェロール、及び/又はトコフェロールを含み得る。任意の適切な抗酸化物質は、当業者によって決定される活性及び特性に基づいて使用することができます。抗酸化物質は、乾燥又は湿潤状態で使用することができます。還元剤の組み合わせも使用することができます。

#### 【0090】

還元剤は、送達システムにおいて接続器と第2の端部との間、又は空気源と第2の端部との間に配置することができる。還元剤は、送達システムにおける、二酸化窒素が生成し得る位置よりも後の任意の位置に配置することができる。還元剤は、ガス流中の二酸化窒素と反応して、二酸化窒素を一酸化窒素に変換することができる。

10

#### 【0091】

還元剤は、表面活性物質に含めることができる。還元剤は、表面活性物質に被覆することができる。好ましい実施態様では、表面活性物質は、GeNOカートリッジ内に入れることができ、該GeNOカートリッジは、二酸化窒素を含むガス流を入口から受け取り、該二酸化窒素を含むガス流を、表面活性物質を介して出口に連通させるように構成されたカートリッジである。

#### 【0092】

図4は、NO<sub>2</sub>をNOに変換することによりNOを発生させるためのカートリッジ400を例示している。カートリッジ400は、カートリッジ、変換器、NO発生カートリッジ、GENOカートリッジ、GENOシリンド、GENO変換器、又はNitrosyl（商標）一次カートリッジとも呼ぶこともあり、入口405及び出口410を備えることができる。スクリーン及び/又はグラスウール415を、入口405及び/又は出口410に配置することができる。カートリッジ400の残りの部分には、表面活性物質420を被覆するために還元剤を含む飽和水溶液に浸漬された該表面活性物質を満たすことができる。飽和水溶液は、例えば、抗酸化物質を含む水とすることができます。スクリーン及び/又はグラスウール415もまた、カートリッジ400内に挿入する前に飽和溶液に浸漬することができる。抗酸化物質は、アスコルビン酸とすることができます。

20

#### 【0093】

NO<sub>2</sub>をNOに変換する一般的なプロセスでは、NO<sub>2</sub>を含むガス流（例えば、空気流）を、入口405から受け取ることができる。ガス流は、水性還元剤、例えば、抗酸化物質で被覆された表面活性物質420を通過して出口410に流体連通することができる。表面活性物質420が湿潤状態を維持し、かつ還元剤が変換で使い尽くされない限り、この一般的なプロセスは、周囲温度でのNO<sub>2</sub>のNOへの変換に有効であり得る。

30

#### 【0094】

入口405はまた、例えば、NO<sub>2</sub>源からのNO<sub>2</sub>を含む空気流を受け取ることもできる。NO<sub>2</sub>源は、NO<sub>2</sub>タンクと呼ばれることがあるNO<sub>2</sub>の加圧ボンベを含み得る。入口405はまた、窒素、空気、又は酸素中にNO<sub>2</sub>を含むガス流を受け取ることもできる。変換は、広い濃度範囲で起こり得る。約2 ppm～100 ppmのNO<sub>2</sub>、及び1000 ppmを超えるNO<sub>2</sub>を含むガスの濃度で実験を行った。一例では、長さ約152.4 mm（6インチ）、直径が38.1 mm（1.5インチ）のカートリッジに、最初にアスコルビン酸の飽和水溶液に浸漬したシリカゲルを充填した。この湿潤シリカゲルは、Aldrich Chemical社のA.C.S.試薬グレード99.1%純度と指定されているアスコルビン酸（すなわち、ビタミンC）及びS8 32-1、グレード40のメッシュサイズ35～70と指定されているFischer Scientific International社のシリカゲルを使用して調製した。他のサイズのシリカゲルも有効であり得る。例えば、約3.18 mm（1/8インチ）の直径を有するシリカゲルも機能し得る。

40

#### 【0095】

シリカゲルは、還元剤を含む飽和溶液で湿潤させることができます。例えば、アスコルビン酸の飽和水溶液；より具体的には、飽和溶液は、水中で35重量%のアスコルビン酸を混

50

合し、攪拌し、そしてこの水/アスコルビン酸混合物をシリカゲルに通して濾過することにより調製した飽和溶液とすることができます、続いて脱水した。NO<sub>2</sub>のNOへの変換は、アスコルビン酸で被覆されたシリカゲルが湿潤しているときに良好に進行した。NO<sub>2</sub>のNOへの変換は、アスコルビン酸のみの水溶液では十分に進行することができない。

## 【0096】

カートリッジを、湿潤シリカゲル/還元剤で充填することができる。例えば、湿潤シリカゲル/アスコルビン酸で充填されたカートリッジは、12日間連続して毎分150 mlの流量で定量的に空気中1,000 ppmのNO<sub>2</sub>をNOに変換することができた。毎分わずか数ml～5,000 mlの流量の範囲の様々な流量及びNO<sub>2</sub>濃度の試験に成功した。NO<sub>2</sub>又はN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>をNOに変換できる、当業者によって決定される任意の適切な還元剤を使用することができる。

10

## 【0097】

抗酸化物質/表面活性物質GENOカートリッジは、吸入療法に使用することができる。このような一例では、該GENOカートリッジは、加圧ポンベ供給源からNOを送達するNO吸入治療用のNO<sub>2</sub>除去装置として使用することができる。GENOカートリッジを使用して、吸入治療中に化学的に生成する全てのNO<sub>2</sub>を除去することができる。このGENOカートリッジを使用して、有害レベルのNO<sub>2</sub>を患者が誤って吸入するのを防止することができる。

## 【0098】

システムを吸入用NO薬物送達装置として使用して、空気又は酸素中のNO<sub>2</sub>出力を、GeNOカートリッジを通過させることができ、該GeNOカートリッジは、NO<sub>2</sub>から1つのO原子を除去して、超高純度NOを発生させる。

20

## 【0099】

図5を参照すると、内側の山505及び谷510を備えるカートリッジ500を、ブロー成形することができる。表面活性物質及び還元剤（例えば、シリカゲル/アスコルビン酸粉末）が詰め込まれると、粒子が密集し、小さい空隙が上部に残る。カートリッジを横にして振動させると、材料を安定させることができた。管が平滑な内腔を有していた場合は、粉末の上の空間が、GeNO変換器をバイパスする通路を形成することができた。山505及び谷510を有することにより、粉末が安定することができ、蒸気が、化学反応炉をバイパスする通路を有することができない。山の高さ及びその幅は、計算によって求めることができ、経験的に確認することができる。

30

## 【0100】

カートリッジ用のキャップは、プラスチックから成形することができる（図6）。

## 【0101】

システムを様々な状況及び/又は位置で使用するようにするために、送達システムは、電子機器を備えないようにすることができます。電子機器は、動作に電気を必要とする任意の装置又はその一部とすることができる。電子機器は、コンピュータ、プロセッサ、配線、電源コード、バッテリ、光源、アラームなどを含み得る。

## 【0102】

送達システムは、加熱装置を備えないようにすることができます。加熱装置は、加熱素子、温水槽、加熱マントル、加熱ワイヤ、又は加熱ウェルを含み得る。加熱素子は、表面にワイヤがエッチングされた単純なフレキシブル回路基板を含み得る。場合によっては、加熱が必要であり、この場合、体温を使用して送達システム又はその一部の温度を上げることができる。

40

## 【0103】

送達システムは、圧力容器に接続されたガス流量調節器を備えることができる。ガス流量調節器は、制限器とすることができます。一部の実施態様では、放出されるガス流の量を、ガス流量調節器によって調節することができる。ガス流量調節器は、ガスの圧力を変更することができる任意の装置とすることができます。例えば、ガスは、高圧でガス流量調節器に進入して、低圧でガス流量調節器から出る。ガス流量調節器は、ガスが該ガス流量調節器を通過する流量を変更することができる任意の装置とすることができます、好ましくは、ガス流量調節器は、流量を0に変更する（すなわち、ガス流を停止させる）ことができる

50

。ガス流量調節器は、直接的又は間接的に圧力容器に接続することができる。一部の実施態様では、放出されるガス流の量は、制限器によって調節することができる。言い換れば、ガス流量調節器は、制限器を含み得る。制限器は、直接的又は間接的に圧力容器に接続することができる。

#### 【0104】

送達システムは、制限器を備えることができる。制限器は、容器からのガスの流れを制限できる任意の装置とすることができます。制限器は、ガスを該制限器に通すのに十分な圧力の存在を必要とし得る。制限器は、オリフィス、弁、又は管を含み得る。管は、内径を有することができる。一部の実施態様では、管は、毛細管、より詳細には石英毛細管とすることができる。

10

#### 【0105】

制限器は、該制限器の前後の全圧力降下が、必要とされるNOの流れにとって適切であり得るのであれば、任意の寸法を有することができます。制限器は、第1の端部及び第2の端部を備えることができる。制限器は、該制限器の第1の端部と該制限器の第2の端部との間の距離に一致する長さを有することができる。一部の実施態様では、制限器の長さは、長め、例えば、10.16 cm (4インチ) を超える長さ、15.24 cm (6インチ) を超える長さ、30.48 cm (1フィート) を超える長さ、60.96 cm (2フィート) を超える長さ、152.4 cm (5フィート) を超える長さ、304.8 cm (10フィート) を超える長さ、又は609.6 cm (20フィート) を超える長さとすることができます。一部の実施態様では、制限器は、短め、例えば、少なくとも約0.25 cm (約0.1インチ) 、少なくとも約0.64 cm (約0.25インチ) 、又は少なくとも約1.27 cm (約0.5インチ) の長さとすることができます；この長さは、最大で約10.16 cm (約4インチ) 、最大で約5.08 cm (約2インチ) 、最大で約2.54 cm (約1インチ) 、又は最大で約1.27 cm (約0.5インチ) とすることができます。一部の実施態様では、制限器の内径は、大きめ、例えば、約0.100 μm を超える内径、約1 μm を超える内径、約5 μm を超える内径、約10 μm を超える内径、約50 μm を超える内径、又は約100 μm を超える内径とすることができます。一部の実施態様では、制限器の内径は、小さめ、例えば、少なくとも約0.001、少なくとも約0.005 μm 、又は少なくとも約0.010 とすることができます；この内径は、最大で約0.100 μm 、最大で約0.050 μm 、最大で約0.025 μm 、又は最大で約0.010 μm とすることができます。

20

#### 【0106】

任意の温度で制限器に通される物質（例えば、二酸化窒素）の量は、該制限器の直径によって決めることができる。従って、重要な設計変数は、容器の温度、及び該容器の上部にある制限器の直径及び長さであり得る。

30

#### 【0107】

制限器は、当業者に公知の他の材料から形成することができる。該材料は、NO、N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>、又はNO<sub>2</sub>と反応しない、又はこれらを吸着しない材料とするべきである。

#### 【0108】

一部の実施態様では、送達システムは、圧力容器を備えることができる。

#### 【0109】

別の態様では、容器（又は容器を含む医薬製品）は、一酸化窒素を送達するためにシステムと共に使用することができ、空気を含むことができない。システムの限定目的ではない実施態様が図7に示されている。容器700は、送達システム702に接続することができる。送達システム702は、第1の端部740を備えることができ、該第1の端部740は、容器700（例えば、圧力容器）に接続することができる。容器700は、一酸化窒素を含むガスを含み得る。容器700は、窒素中に0.08%の一酸化窒素を含む現在使用されているガスボンベよりも高い割合の一酸化窒素を含み得る。容器700は、少なくとも1%～最大100%の一酸化窒素を含み得る。送達システム702は、管、リザーバ、及び他の要素を備えることができ、これにより、容器から放出されるガスを、該送達システム702の第2の端部745に連通させる。送達システム702は、該送達システム702の第1の端部740と該送達システム702の第2の端部745との間に不活性ガス源720を備えても良いし、又は該不活性ガス源720に接続し

40

50

ても良い（接続器750）。不活性ガス源740は、送達システム702に空気を供給することができる。不活性ガス源は、ガスボンベを含み得る。

#### 【0110】

不活性ガスは、送達システム702に進入して、一酸化窒素を含むガス732と混合することができ、低濃度の一酸化窒素を含む希釀ガス流715となる。言い換えれば、高濃度の一酸化窒素を含むガス流732を不活性ガスと混合して、低濃度の一酸化窒素、例えば、800 ppmのNOを生成することができる。

#### 【0111】

このシステムは、現在使用されている送達プラットフォームと同様の濃度のNO及びN<sub>2</sub>を送達することができる。しかしながら、混合比を変更することによって（すなわち、不活性ガスを添加して一酸化窒素を希釀することによって）、NO濃度を、現在達成可能な濃度よりも低い濃度に、より高い精度で下げることができる。0.1～5 ppmの範囲の低用量での高い精度は、患者のより厳密な離薬を可能にするのに重要であり得る。現在の混合比の低減では、2 ppmでの精度が±50%以上である。このシステムでは、全てのGeNOの設計と同様に、精度は±3%である。別の利点は、薬局で保管できる比較的小型のバイアルにNOを保存できることであり得る。

#### 【0112】

不活性ガスは、液体N<sub>2</sub>源に由来し得る窒素ガスとすることができます。適切な制御装置を備えた液体N<sub>2</sub>又は卓上N<sub>2</sub>発生器（Schmidlin-DBS AG社、<http://www.ddprocess.com/lab-gas-generator/mini-nitrogen-generator.pdf>を参照）からのN<sub>2</sub>を使用することができる。

#### 【0113】

方法は、一酸化窒素を送達する方法とすることができる。一酸化窒素を送達する方法は、圧力容器からの一酸化窒素を含むガス流を送達システムに放出するステップを含み得る。送達システムの第1の端部は、圧力容器に接続することができる。送達システムは、ガス流を該送達システムの第2の端部に連通させるように構成することができる。方法は、圧力容器から放出されるガス流の量を調節するステップを含み得る。放出されるガス流の量は、ガス流量調節器によって調節することができる。加圧ガスは、圧力容器から放出されるとガス流となり得る。

#### 【0114】

加圧容器から放出されるガス流は、少なくとも1%の一酸化窒素、少なくとも5%の一酸化窒素、少なくとも約25%の一酸化窒素、少なくとも約50%の一酸化窒素、少なくとも約75%の一酸化窒素、少なくとも約90%の一酸化窒素を含み得る。加圧容器から放出されるガス流は、少なくとも約4%～最大約100%の一酸化窒素を含み得る。

#### 【0115】

加圧容器から放出されるガス流は、1種類以上の不活性ガスを含み得る。例えば、加圧ガスは、窒素（N<sub>2</sub>）を含み得る。他の不活性ガスとして、限定されるものではないが、ヘリウム、ネオン、アルゴン、クリプトン、キセノン、ラドン、及び六フッ化硫黄を挙げることができる。あるいは、加圧容器から放出されるガス流は、本質的に一酸化窒素からなり得る。加圧ガスは、一旦放出されるとガス流となり得る。

#### 【0116】

方法は、空気を空気源から送達システムに供給するステップを含み得る。空気源は、空気ポンプ又は病院の給気を含み得る。空気源は、一定量の空気へのアクセスを可能にする開口を送達システムに備えることができる。

#### 【0117】

方法は、混合後に、ガス流が、少なくとも0.01%、少なくとも0.1%、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%、又は約100%の二酸化窒素を含み得るように、該ガス流を、送達システムにおいて空気と混合するステップを含み得る。

#### 【0118】

10

20

30

40

50

方法は、ガス流中の二酸化窒素を一酸化窒素に変換するステップを含み得る。ガス流中の二酸化窒素を一酸化窒素に変換するステップは、ガス流を還元剤に接触させるステップを含み得る。上記のように、還元剤をガス流中の二酸化窒素と反応させて、二酸化窒素を一酸化窒素に変換することができる。

【0119】

方法は、不活性ガスを不活性ガス源から送達システムに供給するステップを含み得る。不活性ガスは窒素であり、不活性ガス源は窒素源である。窒素源は、ガスボンベ又は液体窒素を含み得る。

【0120】

方法は、ガス流を送達システムにおいて不活性ガスで希釈するステップを含み得る。例えば、ガス流を、低濃度の不活性ガス中の高濃度の一酸化窒素を含む圧力容器から放出させることができる。不活性ガスを送達システムに添加することができ、これにより一酸化窒素の濃度を希釈することができ、低濃度の一酸化窒素及び高濃度の不活性ガスを含むガス流が得られる。不活性ガスは、1種類状の不活性ガスを含み得る。

10

【0121】

容器から放出されるガス中の一酸化窒素濃度の希釈後のガスに対する比は、少なくとも1:100、少なくとも1:500、少なくとも1:1000、少なくとも1:1250、少なくとも1:1500、少なくとも1:2000、少なくとも1:5000、少なくとも1:10,000、少なくとも1:25,000、又は少なくとも1:50,000とすることができる。

20

【0122】

方法は、送達システムの第2の端部からガス流を排出するステップ、又は送達システムの第2の端部に接続された患者インターフェイスからガス流を排出するステップを含み得る。一酸化窒素は、動物、好ましくは哺乳動物の吸引に適したものとすることができ。患者インターフェイスは、送達システムの第2の端部に直接的又は間接的に接続することができる。患者インターフェイスは、例えば、マウスピース、鼻カニューレ、フェイスマスク、又は完全密閉型フェイスマスクを含み得る。人工呼吸器を、送達システムの第2の端部に直接的又は間接的に接続することができる。

20

【0123】

方法は、一酸化窒素を患者に送達ステップを含み得る。患者に送達される一酸化窒素は、少なくとも約1 ppm、少なくとも約5 ppm、少なくとも約10 ppm、少なくとも約15 ppm、又は少なくとも約20 ppmの濃度である。

30

【0124】

1つ以上の実施態様の詳細が、添付の図面及び説明に示されている。他の特徴、目的、及び利点は、説明、図面、及び請求の範囲から明らかになるであろう。本発明の多数の実施態様が説明されたが、本発明の概念及び範囲から逸脱することなく、様々な変更を行うことができることを理解されたい。添付の図面は、必ずしも正確な縮尺ではなく、本発明の様々な特徴及び基本原理のやや簡易な表現を示している。

【図1】

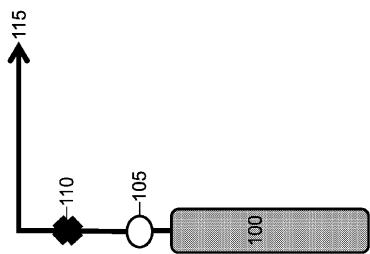


FIGURE 1

【図2】

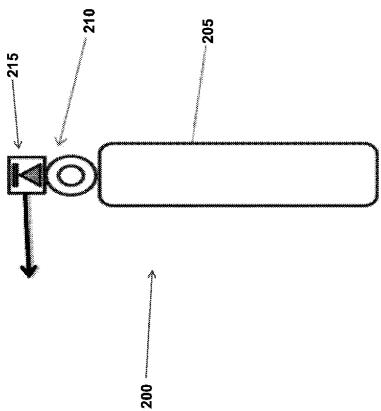


FIGURE 2

【図3】

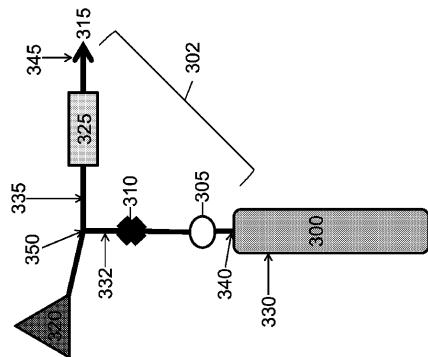


FIGURE 3

【図4】

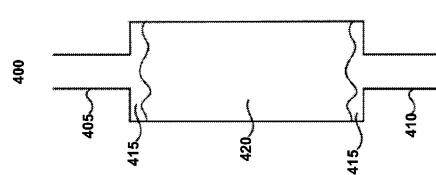


FIGURE 4

【図5】

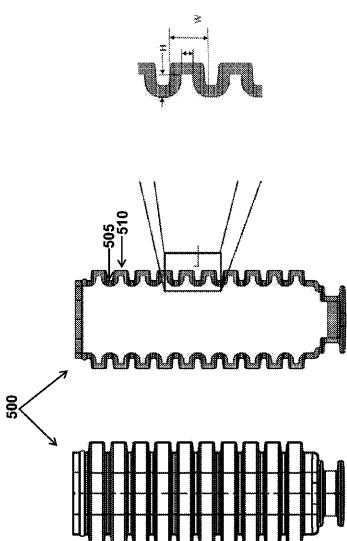


FIGURE 5

【図6】

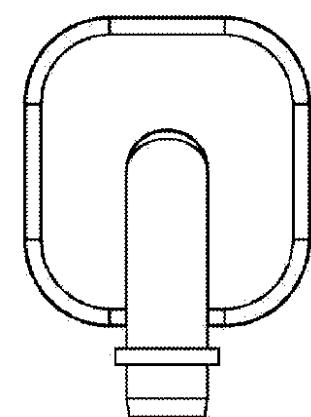


FIGURE 6

【図7】

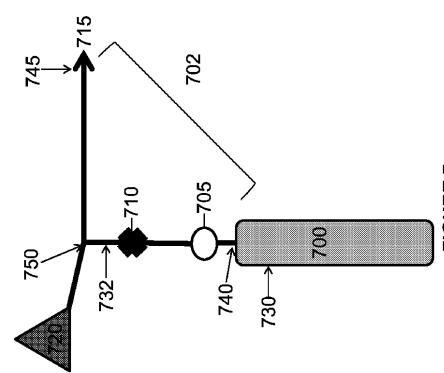


FIGURE 7

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/41593
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 25/02 (2012.01) USPC - 424/43 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 424/43		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/43, 242/45, 424/718 (words only)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) *** Databases: WEST (PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAT); Google, Google Scholar *** Search Terms Used: Geno, Fine, Johnson, pressurized, pressure, nitric oxide, vessel, capsule, tablet, container, delivery, system, coupler, reducing agent, surface active, inert, gas, first, second, end, inlet, outlet, nitrogen dioxide, diluted, diluting,		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2007/0104853 A1 (Miller et al.) 10 May 2007 (10.05.2007), especially para [0009], [0014], [0016], [0055]-[0056], [0071].	1-3 and 68-69  20-22, 70-72 and 82-84
X -- Y	US 2010/0150786 A1 (Rounbehler et al.) 17 June 2010 (17.06.2010), especially para [0011]-[0015], [0036], [0038], [0043], [0066].	34-38  20-22, 70-72 and 82-84
Y, P	US 2011/0259325 A1 (Fine et al.) 27 October 2011 (27.10.2011), entire document	1-3, 20-22, 34-38, 68-69, 70-72 and 82-84
Y, P	US 2011/0240019 A1 (Fine et al.) 06 October 2011 (06.10.2011), entire document	1-3, 20-22, 34-38, 68-69, 70-72 and 82-84
A	WO 2011/063335 A1 (Fine et al.) 26 May 2011 (26.05.2011), entire document	1-3, 20-22, 34-38, 68-69, 70-72 and 82-84
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/>
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  09 October 2012 (09.10.2012)	Date of mailing of the international search report  19 OCT 2012	
Name and mailing address of the ISA/US  Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/US 12/41593

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  
  
  
3.  Claims Nos.: 4-19, 23-33, 39-67, 73-81 and 85-112  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

\*\*\* Please see extra sheet \*\*\*

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/US 12/41593

**Continuation of Box III: Observations where unity of invention is lacking**

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-3 and 68-69

Group II: Claims 20-22 and 34-38

Group III: Claims 70-72 and 82-84

Group I: Claims 1-3 and 68-69 are directed to a pressurized storage vessel containing a pressurized gas which includes nitric oxide.

Group II: Claims 20-22 and 34-38 are directed to a pressurized storage vessel containing a pressurized gas which includes nitric oxide, in combination with a gas delivery system which purifies the nitric oxide content of the gas by converting nitrogen dioxide to nitric oxide.

Group III: and 70-72 and 82-84 are directed to a pressurized storage vessel containing a pressurized gas which includes nitric oxide, in combination with a gas delivery system which dilutes the nitric oxide content of the gas being delivered by incorporating an inert gas.

The inventions listed as Groups I-III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups I, II and III share the technical features of being related to pressurized storage vessel containing a pressurized gas which includes nitric oxide. However, these shared technical features fail to make a contribution over the prior art US 2002/0192163 A1 (Fein et al.) 19 December 2002, which discloses a capsule containing pressurized nitric oxide (para [0015]).

Groups II and III share the additional technical feature of dispensing the nitric oxide gas with a gas delivery system. However, these shared technical features fail to make a contribution over the prior art WO 2011/063335 A1 (Fine et al.) 26 May 2011, which discloses a system for producing nitric oxide in a reservoir, and dispensing said nitric oxide through a delivery system.

Accordingly, unity of invention is lacking under PCT Rule 13.1.

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
C 0 1 B 21/24 (2006.01)	C 0 1 B 21/24	A
A 6 1 M 16/12 (2006.01)	A 6 1 M 16/12	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

F ターム(参考) 4C076 AA93

4C086	AA01	AA02	HA07	HA21	MA01	MA04	MA12	NA03	NA13	ZA36
ZA39	ZA42	ZA54	ZA59	ZA61						