



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112384229 B

(45) 授权公告日 2022.04.01

(21) 申请号 202080003924.0

专利权人 学校法人北里研究所

(22) 申请日 2020.03.04

(72) 发明人 山田雅昭 三泽一朗 小林弘祐
小久保谦一

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112384229 A

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

(43) 申请公布日 2021.02.19

代理人 张晶 谢顺星

(30) 优先权数据

2019-045754 2019.03.13 JP

(51) Int.Cl.

A61K 33/00 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61M 16/12 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.01.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/009238 2020.03.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/184345 JA 2020.09.17

(56) 对比文件

CN 102883730 A, 2013.01.16

(73) 专利权人 住友精化株式会社

审查员 刘晓昕

地址 日本兵库县

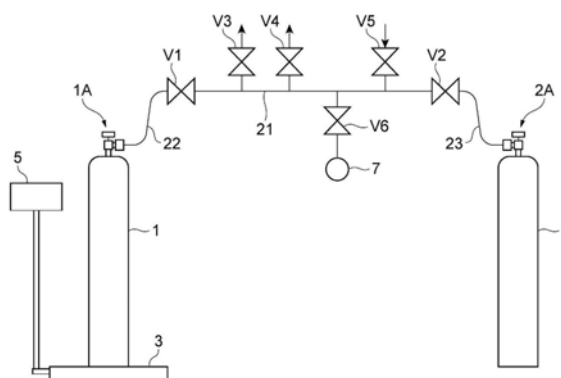
权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54) 发明名称

气体产品及其制造方法、以及医用吸入气体的制造方法

(57) 摘要

本发明的一个方面是一种气体产品,其具有气体容器及填充于该气体容器的气体组合物,其中,气体组合物含有一氧化氮、氢气及非活性气体,以该气体组合物的体积为基准,一氧化氮的浓度为20体积%以下。



1. 一种气体产品,其具有气体容器及填充于该气体容器的气体组合物,所述气体产品中,

所述气体组合物为由一氧化氮及氢气、余量的非活性气体构成的混合气体,

以该气体组合物的体积为基准,所述一氧化氮的浓度为20体积%以下,

所述气体产品用于形成含有一氧化氮、氢气及氧气的医用吸入气体,所述医用吸入气体通过混合所述气体组合物和包含氧气的气体而形成。

2. 根据权利要求1所述的气体产品,其中,

以该气体组合物的体积为基准,所述氢气的浓度为0.1体积%~40体积%。

3. 根据权利要求1或2所述的气体产品,其中,

该气体组合物的总压力为0.1MPa~15MPa。

4. 根据权利要求1或2所述的气体产品,其中,

所述非活性气体包含氮气。

5. 一种气体产品的制造方法,其为制造权利要求1~4中任一项所述的气体产品的方法,所述制造方法依次包括:

将包含一氧化氮及非活性气体的第一原料气体填充于气体容器;

向所述气体容器中进一步填充包含氢气及非活性气体的第二原料气体;及

向所述气体容器中进一步填充非活性气体,由此形成气体组合物,所述气体组合物为由一氧化氮及氢气、余量的非活性气体构成的混合气体,所述气体组合物中,以该气体组合物的体积为基准,一氧化氮的浓度为20体积%以下。

气体产品及其制造方法、以及医用吸入气体的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种气体产品及其制造方法、以及医用吸入气体的制造方法。

背景技术

[0002] 据报道,通过吸入含有一氧化氮、氢气及氧气的气体组合物,能够有效地减少缺血再灌注时的器官及组织损伤(专利文献1)。

[0003] 现有技术文献

[0004] 专利文献

[0005] 专利文献1:日本特开2011-184398公报

发明内容

[0006] 本发明要解决的技术问题

[0007] 在使用如专利文献1中记载的包含多种气体的组合的气体组合物的医疗行为中,为了同时对患者吸入给药这些多种气体,需要严密地控制各气体的供给量等。为此,需要大规模且昂贵的装置及复杂的操作。为了进一步改善医疗的安全性及准确性,希望能够通过更简便的方法同时吸入给药多种气体。

[0008] 因此,本发明的一个方面的目的在于提供一种能够更简便地进行同时吸入给药一氧化氮、氢气及氧气的医疗行为的气体产品。

[0009] 解决技术问题的技术手段

[0010] 本发明的一个方面涉及一种具有气体容器及填充于该气体容器的气体组合物的气体产品。气体组合物含有一氧化氮、氢气及非活性气体,以该气体组合物的体积为基准,所述一氧化氮的浓度为20体积%以下。

[0011] 一氧化氮与氢气的组合为助燃性气体与可燃性气体的组合,因此认为通常很难长期稳定地保管包含两者的混合气体。尤其在医用气体的情况下,要求一年内各气体的浓度的变动幅度在 $\pm 5\%$ 以内的非常高的保存稳定性,但通常很难期待一氧化氮及氢气共存的混合气体具有那么高的保存稳定性。但是,根据本申请的发明人的见解,发现若一氧化氮的浓度为20体积%以下,则能够作为气体产品而稳定地保存包含一氧化氮及氢气的气体组合物,从而完成了本发明。根据该气体产品,能够在气体产品的气体容器内长期稳定地保存气体组合物。此外,通过使用本发明的气体产品中的气体组合物,仅通过控制该气体组合物和包含氧气的气体这2种气体的供给,就能够简便地实施同时对患者吸入给药一氧化氮、氢气及氧气这3种气体的医疗行为。

[0012] 本发明的另一方面涉及一种上述气体产品的制造方法。该方法依次包括:将包含一氧化氮及非活性气体的第一原料气体填充于气体容器;向所述气体容器中进一步填充包含氢气及非活性气体的第二原料气体;及向所述气体容器中进一步填充非活性气体,由此形成气体组合物,该气体组合物为包含一氧化氮、氢气及非活性气体的气体组合物,该气体组合物中,以该气体组合物的体积为基准,一氧化氮的浓度为20体积%以下。根据该方法,

能够高效且高精度地制造上述气体产品。

[0013] 本发明的又一方面涉及一种制造含有一氧化氮、氢气及氧气的医用吸入气体的方法。该方法包括：混合上述气体产品中的所述气体组合物和包含氧气的气体的工序。根据该方法，能够简便且高效地制造用于进行同时对患者吸入给药一氧化氮、氢气及氧气这3种气体的医疗行为的医用吸入气体。

[0014] 发明效果

[0015] 根据本发明的一个方面，可提供一种能够更简便地进行同时吸入给药一氧化氮、氢气及氧气的医疗行为的气体产品。关于本发明的一个方面所涉及的气体产品，所填充的气体组合物不会显示爆炸性，且能够长期具有优异的保存稳定性。

附图说明

[0016] 图1是表示用于制造气体组合物的填充装置的一个实例的示意图。

具体实施方式

[0017] 以下，对本发明的若干个实施方式进行详细说明。但是，本发明并不限于以下实施方式。

[0018] 一个实施方式所涉及的气体产品具有气体容器及填充于该气体容器的气体组合物。气体组合物填充于该气体容器中而保存及使用。气体容器可以是具有气体室的耐压性气瓶。气体室可以具有由不锈钢构成的内壁面。从防止内壁面的金属作为促进一氧化氮和氢气的反应的催化剂发挥作用的观点考虑，可以通过物理抛光、化学抛光或电解抛光对内壁面进行处理。

[0019] 一个实施方式所涉及的气体组合物含有一氧化氮、氢气及非活性气体。通过混合该气体组合物和包含氧气的气体，能够形成含有一氧化氮、氢气及氧气的医用吸入气体。即，一个实施方式所涉及的气体产品用于形成含有一氧化氮、氢气及氧气的医用吸入气体。该医用吸入气体通常在临床现场形成并立即对患者吸入给药。医用吸入气体例如能够用于减少缺血再灌注损伤的医药。

[0020] 一个实施方式所涉及的气体组合物中，以气体组合物的体积为基准，一氧化氮的浓度为20体积%以下。若一氧化氮的浓度为20体积%以下，则气体组合物不会显示爆炸性，并且能够将气体组合物作为气体产品而长期稳定地保存。从相同的观点及高效地形成医用吸入气体的观点考虑，一氧化氮的浓度可以是5体积%以下或1体积%以下，也可以是10体积ppm以上、50体积ppm以上、80体积ppm以上、100体积ppm以上或200体积ppm以上。

[0021] 从上述的观点考虑，以气体组合物的体积为基准，气体组合物中的一氧化氮的浓度可以是10体积ppm~20体积%、50体积ppm~20体积%、80体积ppm~20体积%、100体积ppm~20体积%、200体积ppm~20体积%、10体积ppm~5体积%、50体积ppm~5体积%、80体积ppm~5体积%、100体积ppm~5体积%、200体积ppm~5体积%、10体积ppm~1体积%、50体积ppm~1体积%、80体积ppm~1体积%、100体积ppm~1体积%或200体积ppm~1体积%。

[0022] 从气体组合物的稳定性及高效地形成医用吸入气体的观点考虑，以气体组合物的体积为基准，氢气的浓度可以是0.1体积%以上、1体积%以上或2体积%以上，也可以是40体积%以下、10体积%以下或4.7体积%以下。从上述的观点考虑，以气体组合物的体积为

基准,氢气的浓度可以是0.1体积%~40体积%、0.1体积%~10体积%、0.1体积%~4.7体积%、1体积%~40体积%、1体积%~10体积%、1体积%~4.7体积%、2体积%~40体积%、2体积%~10体积%或2体积%~4.7体积%。

[0023] 一个实施方式所涉及的气体组合物可以是由一氧化氮及氢气、余量的非活性气体构成的混合气体。但是,气体组合物可以包含不可避免的微量杂质。非活性气体只要是实质上不与一氧化氮及氢气发生反应的气体即可。从经济方面的观点考虑,非活性气体可以是氮气。

[0024] 主要从经济方面的观点考虑,一个实施方式所涉及的气体组合物的总压力可以是0.1MPa以上或10MPa以上。并且,从高压气体安全法上的限制的角度考虑,有时要求气体组合物的总压力为15MPa以下。从上述的观点考虑,气体组合物的总压力可以是0.1MPa~15MPa或10MPa~15MPa。

[0025] 以上说明的气体产品例如能够通过如下方法制造,所述方法依次包括:将包含一氧化氮及非活性气体的第一原料气体填充于气体容器;向气体容器中进一步填充包含氢气及非活性气体的第二原料气体;及向气体容器中进一步填充非活性气体,由此形成包含一氧化氮、氢气及非活性气体的气体组合物。

[0026] 图1是表示用于制造一个实施方式所涉及的气体产品的填充装置的示意图。图1所示的填充装置具有:配管21;阀V1及阀V2,分别安装于配管21的两端;配管22,连接于阀V1;配管23,连接于阀V2;阀V3、阀V4、阀V5及阀V6,在阀V1及阀V2之间的位置连接于配管21;压力表7,连接于阀V6;及台秤3,配置于配管22附近。配管21、22、23形成用于使原料气体等流通的流路。从阀V1侧开始,以阀V3、阀V4、阀V6及阀V5的顺序连接于配管21。

[0027] 被填充目标气体组合物的气体容器1连接于配管22,并且放置在台秤3上。气体容器1具有容器阀1A。填充有原料气体的气体容器2连接于配管23。气体容器2具有容器阀2A。容器阀1A及容器阀2A为了防止气体容器1、2内的气体室与外部(大气)之间的流动而设置。通过更换气体容器2,能够依次供给包含不同成分的原料气体。

[0028] 原料气体及所制造的气体组合物的温度通常为-92~60℃。若该温度低于-92℃,则一氧化氮有可能液化。从高压气体安全法的观点考虑,原料气体及所制造的气体组合物的温度可以为40℃以下。

[0029] 气体容器1及气体容器2经由配管21、22、23连接。通过从气体容器2供给原料气体,向气体容器1内填充目标气体组合物。配管22、23可以是挠性的高压用配管。

[0030] 阀V5上连接有供给高压非活性气体(例如,氮气)的配管。若打开阀V5,则作为稀释气体的非活性气体被供给至配管21。阀V4连接于除害装置。若打开阀V4,则向除害装置排放以大气压以上的压力存在于配管21内的气体,直至成为大气压。阀V3上连接有向真空泵排放气体的配管。若打开阀V3,则能够使配管21的内部成为大致真空状态。

[0031] 台秤3具有重量显示部5。台秤3可以是所谓的称重传感器方式的台秤。通过一边利用台秤3测定气体容器1的重量一边向气体容器1中填充原料气体,调整各原料气体的填充量。能够预先计算出构成所制造的气体组合物的各原料气体的重量。

[0032] 气体容器1的容器阀1A上连接有配管22。气体容器1被容器阀1A密闭。气体容器1内可以预先被减压。接着,将填充有包含一氧化氮及非活性气体的第一原料气体M1的气体容器2的容器阀2A连接于配管23。第一原料气体M1可以包含浓度为所制造的气体组合物中的

浓度的1倍至20倍左右的一氧化氮。

[0033] 接着,为了排放配管内的空气,打开阀V1、阀V2及阀V3并关闭阀V4及阀V5,并通过连接于阀V3的真空泵使配管21、22、23的内部成为大致真空。在关闭V3之后,为了稀释少量残留的氧气,打开阀V5向配管21、22、23供给氮气,直至成为约1MPa的压力。关闭阀V5并打开阀V4,排放氮气,直至成为大气压左右。在关闭阀V5之后,打开阀V3,再次通过真空泵使配管21、22、23的内部成为大致真空。反复进行多次这种操作,稀释并排放残留的氧气。最后,打开阀V3,在配管21、22、23内成为大致真空的状态下关闭阀V3。

[0034] 之后,打开和关闭容器阀2A,向配管21、22、23内导入第一原料气体M1,直至连接于配管21的压力表7的指示成为气体容器1的内压+0.5MPa~2MPa。关闭阀V1,打开容器阀1A。在该时间点,将台秤3的重量显示部5重新设定为零。

[0035] 打开阀V1,确认压力表7的指示下降之后,打开和关闭容器阀2A,向气体容器1中填充预先计算的重量第一原料气体M1。填充之后,关闭容器阀1A。记录该时间点的压力表7的指示压力。

[0036] 通过打开阀V4,排放残留在配管21、22、23的第一原料气体M1,直至成为大气压左右。排放之后,打开阀V5,向配管21、22、23供给非活性气体,直至成为约1MPa的压力。之后,关闭阀V5并打开阀V4,排放非活性气体,直至成为大气压左右。接着,关闭阀V4并打开阀V3,通过真空泵使配管21、22、23的内部成为大致真空。反复进行多次这种操作,稀释及排放残留的一氧化氮气体。之后,通过打开和关闭阀V5来导入非活性气体,使配管21、22、23内成为大气压以上。关闭阀V1,从容器阀1A上卸下配管22之后,测定气体容器1的重量并进行记录。

[0037] 接着,在关闭阀V2的状态下,将气体容器2更换为填充有包含氢气及非活性气体的第二原料气体M2的气体容器。将气体容器1的容器阀1A再次连接于配管22。第二原料气体M2可以包含浓度为所制造的气体组合物中的浓度的1倍至20倍左右的氢气。

[0038] 通过与上述相同的操作稀释及排放残留在配管21、22、23内的氧气之后,打开阀V3,在配管21、22、23内成为大致真空的状态下关闭阀V3。

[0039] 接着,打开和关闭容器阀2A,向配管21、22、23内导入第二原料气体M2,直至连接于配管21的压力表7的指示成为气体容器1的内压+0.5MPa~2MPa。关闭阀V1,打开容器阀1A。在该时间点,将台秤3的重量显示部5重新设定为零。

[0040] 打开阀V1,确认压力表7的指示下降之后,打开和关闭容器阀2A,向气体容器1中填充预先计算的重量第二原料气体M2。填充之后,关闭容器阀1A。记录该时间点的压力表7的指示压力。

[0041] 通过打开阀V4,排放残留在配管21、22、23的第二原料气体M2,直至成为大气压左右。排放之后,打开阀V5,向配管21、22、23供给非活性气体,直至成为约1MPa的压力。之后,关闭阀V5并打开阀V4,排放非活性气体,直至成为大气压左右,接着,关闭阀V4并打开阀V3,通过真空泵使配管21、22、23的内部成为大致真空。反复进行多次这种操作,稀释及排放残留的氢气。之后,通过打开和关闭阀V5来导入非活性气体,使配管21、22、23内成为大气压以上。关闭阀V1,从容器阀1A上卸下配管22之后,测定气体容器1的重量并进行记录。

[0042] 接着,将气体容器1的容器阀1A再次连接于配管22。通过与上述相同的操作稀释及排放残留在配管21、22、23内的氧气之后,打开阀V3,在配管21、22、23内成为大致真空的状态下关闭阀V3。

[0043] 接着,打开和关闭阀V5,向配管21、22、23内导入非活性气体,直至连接于配管21的压力表的指示成为气体容器1的内压+0.5MPa~2MPa。关闭阀V1,打开容器阀1A。在该时间点,将台秤3的重量显示部5重新设定为零。

[0044] 打开阀V1,确认压力表7的指示下降之后,打开和关闭阀V5,向气体容器1中填充预先计算的重量非活性气体。填充之后,关闭容器阀1A。记录该时间点的压力表7的指示压力。

[0045] 之后,打开阀V4,排放残留于配管21、22的非活性气体,直至成为大气压左右。打开和关闭阀V5,向配管21内导入大气压以上的氮气。在该状态下,从容器阀1A上卸下配管22。测定该时间点的气体容器1的重量并进行记录。

[0046] 通过以上的操作,可获得填充有气体组合物的填充气体容器,能够将其作为气体产品。保管气体产品(填充气体容器)的温度通常为-92~60℃。若该温度低于-92℃,则一氧化氮有可能液化。从高压气体安全法的观点考虑,保管温度可以为40℃以下。

[0047] 能够使用上述气体产品制造含有一氧化氮、氢气及氧气的医用吸入气体。一个实施方式所涉及的医用吸入气体的制造方法包括混合上述气体产品中的气体组合物和包含氧气的气体的工序。

[0048] 该方法中,例如在临床实践中,由上述气体产品供给气体组合物,并同时供给包含氧气的气体,通过混合上述气体组合物与包含氧气的气体来获得医用吸入气体。气体组合物和包含氧气的气体的混合优选在即将使患者吸入之前进行。

[0049] 实施例

[0050] 以下,举出实施例,对本发明进行进一步具体说明。但是,本发明并不限于这些实施例。

[0051] 1. 气体组合物的爆炸实验

[0052] 向内径为55cm、高度为100mm且安装有放电电极及软木制盖的爆炸筒内,导入包含下述表1所示的浓度的一氧化氮、氢气及氮气的气体组合物。盖上包围爆炸筒的安全罩,使电极之间发生火花放电。爆炸筒的盖飞起来时判定为存在爆炸,爆炸筒的盖没有飞起来时判定为没有爆炸。对实施例1~3的气体组合物各进行3次相同的试验。

[0053] [表1]

	浓度/体积%		
	NO	H ₂	N ₂
[0054] 实施例 1	5	40	55
实施例 2	20	20	60
实施例 3	10	20	70

[0055] 爆炸试验的结果,确认到所有气体组合物均未爆炸。根据该结果,确认到包含一氧化氮、氢气及非活性气体的气体组合物可显示出爆炸性的一氧化氮的极限浓度超过20体积%。由此,可以说如果包含一氧化氮、氢气及非活性气体的气体组合物中的一氧化氮的浓度为20体积%以下,则无论氢气浓度如何实质上均不会显示出爆炸性。而且,可以说将该气体组合物填充于气体容器的气体产品实质上也不会显示出爆炸性。

[0056] 2. 气体组合物的稳定性试验

[0057] (1) NO/N₂ 气体

[0058] 准备五个调质锰钢制的气瓶。向各气瓶中填充由约9体积ppm的一氧化氮及氮气构成的气体组合物。测定填充2天之后的一氧化氮浓度, 计算出自其初始(填充时)的增减率。如表2所示, 一氧化氮的浓度以3~4%左右的比较大的比例降低。

[0059] [表2]

No.	NO 浓度/体积 ppm		增减率/%
	初始	2 天后	
1	9.01	8.57	-4.9
2	9.03	8.78	-2.8
3	9.01	8.77	-2.7
4	9.01	8.62	-4.3
5	9.02	8.75	-3.0

[0061] (2) NO/H₂/N₂ 气体

[0062] 准备三个调质锰钢制的气瓶。向各气瓶中填充由约144体积ppm的一氧化氮、3.5体积%的氢气及余量的氮气构成的气体组合物。测定填充1个月之后、6个月之后及12个月之后的一氧化氮浓度。计算出12个月之后的一氧化氮浓度自初始(填充时)的增减率。如表3所示, 在为包含一氧化氮、氢气及非活性气体的气体组合物的情况下, 在1年的长时间内稳定地维持了一氧化氮的浓度。由此, 可以说能够长期稳定地保存将该气体组合物填充于气体容器的气体产品。

[0063] [表3]

No.	NO 浓度/体积 ppm				12 个月之后 增减率/%
	初始	1 个月之后	6 个月之后	12 个月之后	
1	144.2	144.3	143.5	144.3	-0.1
2	144.0	144.4	143.1	143.2	0.6
3	144.8	145.2	143.9	143.8	0.7

[0065] 附图标记说明

[0066] 1: 气体容器; 1A: 容器阀; 2: 气体容器; 2A: 容器阀; 21、22、23: 配管; 3: 台秤; 5: 重量显示部; 7: 压力表; V1、V2、V3、V4、V5、V6: 阀。

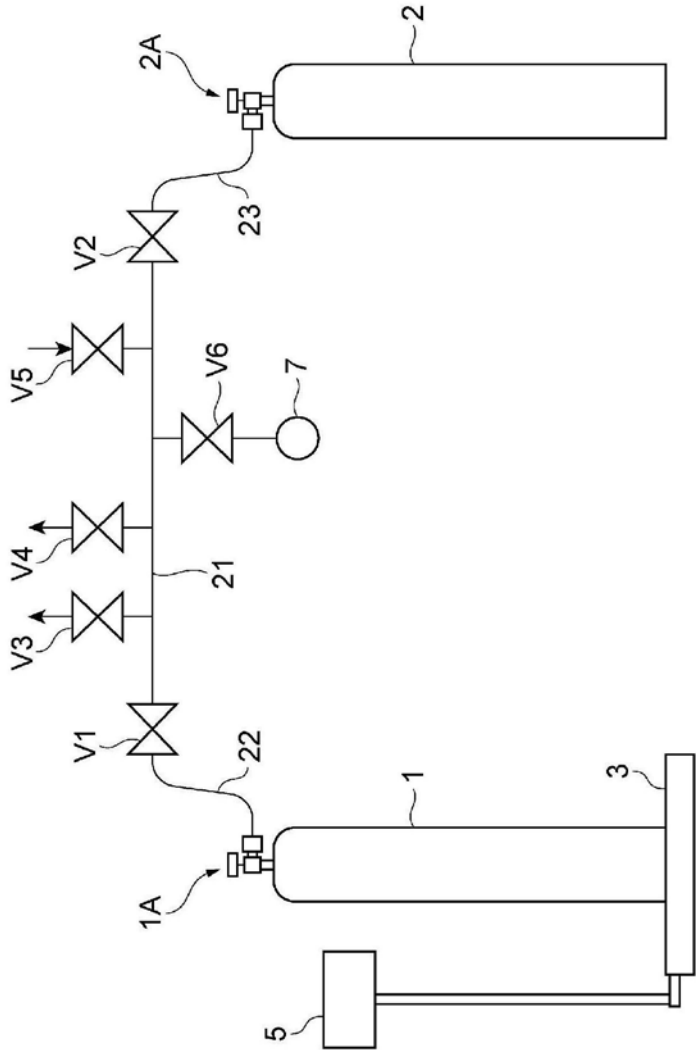


图1