

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5529871号  
(P5529871)

(45) 発行日 平成26年6月25日(2014.6.25)

(24) 登録日 平成26年4月25日(2014.4.25)

(51) Int.Cl. F 1  
A 6 1 M 15/02 (2006.01) A 6 1 M 15/02 Z

請求項の数 14 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2011-523891 (P2011-523891)	(73) 特許権者	509262655
(86) (22) 出願日	平成21年8月14日 (2009.8.14)		ゲノ エルエルシー
(65) 公表番号	特表2012-500091 (P2012-500091A)		アメリカ合衆国 フロリダ州 32926
(43) 公表日	平成24年1月5日 (2012.1.5)		クオクオア オクボウ シルクレ 29
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/053946		41
(87) 国際公開番号	W02010/021942	(74) 代理人	100097456
(87) 国際公開日	平成22年2月25日 (2010.2.25)		弁理士 石川 徹
審査請求日	平成24年8月10日 (2012.8.10)	(72) 発明者	ダビド ファイネ
(31) 優先権主張番号	61/090, 614		アメリカ合衆国 フロリダ州 32926
(32) 優先日	平成20年8月21日 (2008.8.21)		クオクオア オクボウ シルクレ 29
(33) 優先権主張国	米国 (US)		41
(31) 優先権主張番号	12/541, 137	(72) 発明者	ブリアン ジョフンソン
(32) 優先日	平成21年8月13日 (2009.8.13)		アメリカ合衆国 フロリダ州 32953
(33) 優先権主張国	米国 (US)		メルリット イスランド アパルトメン ト # 201 サイル レーン 480 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 一酸化窒素発生のためのシステム及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

二酸化窒素から一酸化窒素を発生するための装置であって、  
入口、出口及び分流器を含む本体；  
該本体内に配置された多孔質固体マトリクス；並びに  
該本体と該多孔質固体マトリクスとの間の空間；を含み、  
前記多孔質固体マトリクスが抗酸化剤で被覆され、かつ前記入口がガス流を受け取るように構成され、前記分流器が該ガス流を前記本体と多孔質固体マトリクスとの間の空間へ向かわせ、かつ該ガス流が前記多孔質固体マトリクスを通過し前記出口まで流体連通されて、該ガス流中の二酸化窒素を一酸化窒素に変換する、前記一酸化窒素発生装置。

【請求項 2】

前記本体の入口に連通している加湿器を更に含む、請求項1記載の装置。

【請求項 3】

前記抗酸化剤が、アスコルビン酸、 トコフェロール又は トコフェロールである、請求項1記載の装置。

【請求項 4】

前記固体マトリクスが、熱可塑性樹脂と混合されたシリカゲルを更に含む、請求項1記載の装置。

【請求項 5】

前記シリカゲルの密度が、前記熱可塑性樹脂の密度と同等である、請求項4記載の装置

10

20

## 【請求項 6】

前記多孔質固体マトリクスが、少なくとも20%のシリカゲルを含む、請求項4記載の装置

## 【請求項 7】

前記多孔質固体マトリクスが、およそ20%～およそ60%のシリカゲルを含む、請求項4記載の装置。

## 【請求項 8】

一酸化窒素を患者に送達するためのシステムであって、  
 二酸化窒素、四酸化二窒素又は一酸化窒素のガス供給源；  
 入口、出口及び分流器を含む本体、該本体内に配置された多孔質固体マトリクス、並びに  
該本体と該多孔質固体マトリクスとの間の空間を有する第1の装置であって、前記多孔質  
固体マトリクスが抗酸化剤の水溶液で被覆され、かつ前記入口が前記供給源からのガス流  
を受け取るように構成され、前記分流器が該ガス流を前記本体と多孔質固体マトリクスと  
の間の空間へ向かわせ、かつ該ガス流が前記多孔質固体マトリクスを通過し前記出口まで  
流体連通されて、該ガス流中の二酸化窒素を一酸化窒素に変換する、前記第1の装置；並  
びに

一酸化窒素を患者に送達する、前記第1の装置の出口と連結した患者用インターフェイス  
 ；を含む、前記一酸化窒素送達システム。

## 【請求項 9】

前記ガス供給源と前記第1の装置との間に配置された加湿器を更に含む、請求項8記載のシステム。

## 【請求項 10】

前記加湿器が、前記第1の装置と一体となっている、請求項9記載のシステム。

## 【請求項 11】

前記患者用インターフェイスより前に配置された加湿器を更に含む、請求項8記載のシステム。

## 【請求項 12】

前記第1の装置の後に位置する第2の加湿器；及び  
 第2の加湿器の後に配置された第2の装置；を更に含み、  
 該第2の装置は、入口、出口及び抗酸化剤の水溶液で被覆された多孔質固体マトリクスを  
 含み、該入口は、第1の装置からのガス流を受け取り、該ガス流を該固体マトリクスに通  
 過させ、該ガス流中の二酸化窒素を一酸化窒素に変換させて、該出口まで流体連通するよ  
 うに構成されている、請求項8記載のシステム。

## 【請求項 13】

前記抗酸化剤が、アスコルビン酸、トコフェロール又はトコフェロールである、請求項8記載のシステム。

## 【請求項 14】

前記多孔質固体マトリクスが、ポリマーと混合されたシリカゲルを更に含む、請求項8記載のシステム。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

(優先権の主張)

本願は、米国仮出願番号第61/090,614号(2008年8月21日出願、その全体は参照により本明細書中に組み込まれている。)の優先権の利益を主張する。

## 【0002】

(技術分野)

本明細書は、一酸化窒素発生のためのシステム及び装置に関する。

## 【背景技術】

10

20

30

40

50

## 【0003】

## (背景)

フリーラジカルであるニトロシルラジカルとしても公知の一酸化窒素(NO)は、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、これにより血管拡張がなされ、該血管を通る血流を増加させる。これらの効果は、NOが生存期間数秒の高反応性であり、体内において迅速に代謝されるために、小規模な生物学的領域に限定される。

## 【0004】

典型的に、NOガスは、窒素ガス(N<sub>2</sub>)中に希釈された、ボンベ入りのガス状態で供給される。NOガスのタンクにおいて、どんなに微量の酸素(O<sub>2</sub>)であってもその存在を防ぐことに多大な注意を払わなければならない。というのも、NOはO<sub>2</sub>の存在下で二酸化窒素(NO<sub>2</sub>)に酸化されるからである。NOとは異なり、ppmレベルのNO<sub>2</sub>ガスは吸入した場合、高毒性であり、肺の中で硝酸及び亜硝酸を形成し得る。

## 【発明の概要】

## 【0005】

## (概要)

簡潔に、かつ一般的用語で、様々な実施態様は、一酸化窒素(NO)発生のためのシステム及び装置に関する。一実施態様により、該装置は、入口、出口を有する本体、及び該本体に位置する多孔質固体マトリクスを含む。一実施態様において、該多孔質固体マトリクスは、シリカゲル及び熱可塑性樹脂から作製される。該多孔質固体マトリクスは、抗酸化剤の水溶液で被覆されており、ここで、該入口は、ガス流を受け取り、該ガス流が該多孔質固体マトリクスを通過し、該ガス流中の二酸化窒素を一酸化窒素に変換させて、該出口まで流体連通するように構成されている。該多孔質固体マトリクスは、該装置を任意の方向で使用させるようにする。また該多孔質固体マトリクスは、輸送及び操作と関連した振動及び誤用に耐えるのに適した剛性構造をなしている。

## 【0006】

NO発生装置に加えて、NOを発生し、かつNOを患者に送達するための様々なシステムが本明細書中に開示される。一実施態様により、該システムは、二酸化窒素(NO<sub>2</sub>)、四酸化二窒素(N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)又はNOを含むガス供給源を含む。該ガス供給源は、第1のNO変換装置と連通している。該NO変換装置は、入口、出口、及び該入口と該出口との間に位置する抗酸化剤の水溶液で被覆された固体マトリクスを含む。該NO変換装置の入口は、供給源からのガス流を受け取り、該ガス流中のNO<sub>2</sub>をNOに変換させるために、該ガス流が多孔質固体マトリクスを通過し、出口まで流体連通するように構成されている。該システムはまた、第1のNO変換装置の出口と連結した患者用インターフェイスを含む。

## 【0007】

別の実施態様において、該システムには、第1のNO変換装置と同様の第2のNO変換装置が提供される。この実施態様において、該第2のNO変換装置は、第1のNO変換装置と直列に設置され、患者用インターフェイスは、該第2の変換装置の出口に連通している。更に別の実施態様において、加湿器が第1の変換装置より前に設置される。更に別の実施態様において、該加湿器は、該第1の変換装置と一体となっている。任意に、能動的加湿器が、第2の変換装置より前に設置される。

## 【0008】

他の特徴は、様々な実施態様の特徴を実施例によって示した添付の図面を併せて、下記の詳細な説明から明らかとなるであろう。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0009】

【図1】一酸化窒素(NO)発生装置の一実施態様の断面図である。

## 【0010】

【図2】NO発生装置の一実施態様のブロック図である。

## 【0011】

【図3】NOを患者に送達するためのシステムの一実施態様のブロック図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0012】

(詳細な説明)

一酸化窒素(NO)を発生するための様々なシステム及び装置が、本明細書中に開示される。一般に、NOは吸引するか又は別の方法で患者の肺まで送達される。NOが吸引されると、身体の他の血管を付随して拡張することなく、非常に高い局所的用量を達成することができる。したがって、およそ10~およそ1000ppm(例えば、10を上回り、10、40、80、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950又は1000ppm)の濃度を有するNOガスを、患者に送達することができる。したがって、高用量のNOを使用して、下記疾患の進行を防止する、逆行させる又は抑制することができる;該疾患には、急性肺血管狭窄、外傷、誤嚥又は気道熱傷、肺の脂肪塞栓症、アシドーシス、肺の炎症、成人呼吸促迫症候群、急性肺水腫、急性高山病、心臓手術後の急性肺高血圧症、新生児の遷延性肺高血圧症、周生期吸引症候群、硝子膜症、急性肺動脈血拴塞症、ヘパリン-プロタミン反応、敗血症、喘息、気管支喘息重積発作又は低酸素症を含むことができるが、これに限定されない。またNOを使用して、慢性肺高血圧症、気管支肺異形成症、慢性肺血拴塞症、特発性肺高血圧症、原発性肺高血圧症又は慢性低酸素症を治療することができる。

10

## 【0013】

現在、吸入NOガスを送達するための認可された装置及び方法は、複雑でかつ重い機器を必要とする。NOガスは、窒素とともに、かつ微量な酸素もない状態で、重いガスポンベに貯蔵される。NOガスは空気又は酸素と、特殊なインジェクター及び複雑なベンチレータを用いて混合され、該混合プロセスは、高精度のマイクロプロセッサ及び電子機器を有する機器を用いて監視される。NO<sub>2</sub>は毒性が強いので、該混合プロセスの間にNOがNO<sub>2</sub>に酸化されないようにするために、この全ての機器が必要とされる。しかし、この機器はその大きさ、費用、複雑さ、及び安全性の問題のために、こうした機器の操作が医療施設にて高度に熟練した専門家に制限されるので、非医療施設での使用には寄与しない。

20

## 【0014】

対照的に、本明細書中に開示されるシステム及び装置は、重いガスポンベ、高機能な電子機器又は監視機器を必要としない。例えば、図1に、NO<sub>2</sub>からNOを発生する装置100の一実施態様を示す。該装置100は、NO発生カートリッジ、GENOカートリッジ、GENOシリンダー又はレキュペレータとも呼ぶことができ、入口104及び出口106を有する本体102を含む。入口104及び出口106は、ガス配管に係合するか、又は他の構成要素、例えば、限定はされないが、ガスタンク、調節器、バルブ、加湿器、患者用インターフェイス又はレキュペレータなどに直接連結するように大きさが設定される。加えて、入口104及び出口106は、これらの構成要素と係合するネジ山又は特別に設計された継手を含むことができる。

30

## 【0015】

図1に示すように、該本体102は一般に、円筒形状であり、固体マトリクス108を保持する空洞を明確にしている。一実施態様により、多孔質固体マトリクス108は、限定はされないが、シリカゲル及び高温で焼結されて多孔質固体マトリクスを形成する1以上の適当な熱可塑性樹脂などの表面活性材料の混合物である。該ポリマーには、限定はされないが、ポリエチレン、ポリプロピレン又はすりつぶして微細な粉末にし、鋳型に注ぎ、高温で焼結して多孔質固体マトリクスを形成することができる任意の熱可塑性樹脂が含まれる。熱可塑性樹脂は硬化すると、表面活性材料が細孔中に固定された剛性多孔質構造をなす。加えて、該ポリマーは、任意の形状に成形することができるか、又は鋳型成形することができる。

40

## 【0016】

一実施態様により、多孔質固体マトリクス108は、少なくとも20%のシリカゲルを含む。別の実施態様において、多孔質固体マトリクス108は、およそ20%~およそ60%のシリカゲルを含む。更に別の実施態様において、多孔質固体マトリクス108は、50%のシリカゲルを含む。当業者には明らかなように、多孔質固体マトリクス108の機械的及び構造的強度が

50

維持される限り、シリカゲルと熱可塑性樹脂とのいかなる比率も意図される。一実施態様において、均一な混合及び最終的に均一な多孔質固体マトリクス108を達成するために、シリカゲル及びポリマーの密度は概して同等である。

【0017】

図1に示すように、多孔質固体マトリクス108はまた、内孔112を有する円筒形状を有する。他の実施態様において、多孔質固体マトリクスは、当該分野で公知の又は開発された任意の形状を有することができる。多孔質固体マトリクス108は、空間114が本体と多孔質固体マトリクスとの間に形成されるような本体102内部に配置される。本体102の入口端104において、分流器110が入口と多孔質固体マトリクス108との間に配置される。該分流器110は、ガス流を多孔質固体マトリクス108の外径に方向付ける（白い矢印で示される）。ガス流は強制的に多孔質固体マトリクス108を通過し、それによって、全てのNO<sub>2</sub>がNOに変換される（黒い矢印で示される）。次いで、NOガスは装置100の出口106を出る。多孔質固体マトリクス108は、装置100を任意の方向（例えば、水平、垂直又は任意の角度）で使用させるようにする。加えて、多孔質固体マトリクス108は、輸送及び操作と関連した振動及び誤用に耐えるのに適した剛性構造をなしている。

【0018】

図1に示す装置100において、多孔質固体マトリクス108を横断する圧力損失は、概して、毎分40~60リッターのガス流量のとき2.54~5.08cm（1~2インチ）水である。一実施態様により、多孔質固体マトリクス108は、長さおよそ25.4cm（10インチ）、外径約3.30cm（1.3インチ）及び内径約2.54cm（1インチ）である。別の実施態様において、多孔質固体マトリクス108は使用目的に応じて、異なる大きさ及び直径を有し得る。例えば、可搬式の短期間用装置は、長期間用装置と比べてより小さいサイズの多孔質固体マトリクスを有することができる。

【0019】

装置100の本体102は、ポリマー、金属、ガラス繊維、ガラス、炭素繊維、セラミック、又はNO<sub>2</sub>によって急激に腐食又は損傷されない当該分野で公知の又は開発された他の材料から作製することができる。使用される材料にかかわらず、本体102の構造は、空気が該本体に入るのを防ぐために密閉される必要がある。多孔質固体マトリクス108は実質的に圧力損失が0であり、空気が入口104又は出口106の密閉部周辺で逆流し、かつ本体102に流れ込むおそれがあるので、空気の漏洩が生じる場合がある。本体100への空気の漏洩を回避するために、固体マトリクス108を保持している本体102の内部フレームは、該固体マトリクスの肉厚よりも大きな深さを有する。

【0020】

図2に、NO<sub>2</sub>をNOに変換するための装置200の別の実施態様を示す。装置200は、変換カートリッジ100及び加湿器202を含む。加湿器202は、固体マトリクス108のシリカゲル部分の水分を交換することによって、該カートリッジ100の寿命を向上させる。例えば、一実施例において、非加熱式加湿器202が、カートリッジ100より前の流管に配置される。該加湿器中の水温は、気化冷却のために、周囲温度23℃から18℃未満まで低下した。該気化冷却からの水分は、カートリッジ100の寿命を100時間をはるかに上回るように延長させたが、一方で湿気のないカートリッジであれば、12時間未満の寿命であったであろう。加湿器202がカートリッジ100とともに使用される場合、カートリッジ中の湿度は露点未満でなければならない。そうでない場合、液体水の存在が装置100中のシリカゲル上の活性部分を「水浸し」にし、それによって、NO<sub>2</sub>ガスが抗酸化剤と相互作用するのを妨害する。

【0021】

図2に示すように、加湿器202は、カートリッジ100より前に設置された別個の装置であってよい。あるいは、該加湿器202及びカートリッジ100は、一体の構成要素であってもよい。一実施態様において、多孔質固体マトリクス108の寿命を長持ちさせる、カートリッジ100中の含水量を維持するのに、およそ250mlの水で十分であろう。別の実施態様において、より大きい及びより小さいカートリッジのために、それぞれより多くの又はより少ない水が必要となり得る。他の実施態様（例えば、短期間用装置）において、加湿器は不要

となり得る。

【0022】

図3に、患者にNOを送達するためのシステム300を示す。システム300は、NOを発生するための又はNOを含むガス供給源302を含む。ガス供給源302は、圧縮（又は非圧縮）NO、NO<sub>2</sub>又はN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>のタンクであってよい。非圧縮式ガス供給源を有するシステムにおいて、ガス供給源からのガスを移動させ、変換カートリッジ306、310を通過させるために、ポンプが与えられる。任意に、加湿器304又は308が、1以上のNO変換装置306、310より前に設置され得る。

【0023】

図3に示すように、システム300は、2つの変換装置306、310を含む。一実施態様により、第2の変換装置310はレキュペレータと呼ばれる。レキュペレータ310は、典型的に、該レキュペレータが大きさ及び形においてより小さいことを除いて、主要変換装置306と同一である。一般に、該レキュペレータ310は利便性のために、かつ重量及び大きさを低減させるために、より小型である。それにもかかわらず、レキュペレータ310は、主要カートリッジ306と同様に機能する。該システムの別の実施態様において、2つのカートリッジ306、310は、同一のもの（例えば、2つの主要カートリッジ）であってよい。

10

【0024】

任意に、システム300は、変換カートリッジ310と患者用インターフェイス312との間に配置された加熱式加湿器308を含む。患者用インターフェイス312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封されたフェイスマスクであってよい。一実施態様により、加湿器308は加熱式加湿器であり、含水量を32~37の露点まで上げ、それによって、肺からの水分の損失を防止する。

20

【0025】

一方法により、固体マトリクスは、シリカゲルと熱可塑性樹脂とを混合することによって形成される。次いで、該混合物を高温で焼結して多孔質固体マトリクスを形成し、冷却する。多孔質固体マトリクス108が形成された後、該多孔質固体マトリクスを抗酸化剤溶液で洗浄する。一実施態様において、該抗酸化剤溶液は、水中およそ20%のアスコルビン酸である。あるいは、アスコルビン酸を他の抗酸化剤、例えば、限定はされないが、トコフェロール又はトコフェロールと置き換えてもよい。他の実施態様において、該抗酸化剤溶液は、様々な抗酸化剤濃度を有することができる。固体ポリマー/シリカゲルマトリクス周辺の顕微鏡レベルの気泡の形成を防止するために、溶存ガス（例えば、酸素及び空気）は、該抗酸化剤溶液から取り除かれる。該気泡は表面化学を変化させ、かつNO<sub>2</sub>がシリカゲル内部の抗酸化剤液体と相互作用することを妨害するであろう。

30

【0026】

固体マトリクス108が洗浄されると、乾燥工程中の過剰な抗酸化剤溶液の沈殿を抑制するために、シリカゲルに拘束されない過剰な抗酸化剤溶液は洗い流され得る。一実施態様により、多孔質固体マトリクス108は、含水量がおよそ30%まで低下するまで真空乾燥される。別の実施態様において、固体マトリクス108を乾燥させて、およそ1%~およそ99%の範囲の任意の含水量を有することができる。該乾燥プロセスの間、酸素を確実に取り除くために注意が必要である。乾燥された固体マトリクス108は、本体102に組み込まれ、密封プロセスの前及び最中に不活性ガスで洗浄される。一実施態様により、該カートリッジ100は、酸素及び気密性容器中に保管される。アスコルビン酸（又は他の抗酸化剤）が、長期間の保管中、徐々にデヒドロアスコルビン酸及び他の酸化生成物に酸化するのを防止するために、酸素は製造プロセスから及び保管の間排除される。別の実施態様において、カートリッジは、検出可能な水の存在がなくなるまで乾燥され、次いで、該カートリッジは密封され、防湿性容器に乾燥して封入される。該乾燥したカートリッジは、使用に先立ち該カートリッジを水に曝すことによって、活性を有するカートリッジに再構成される。

40

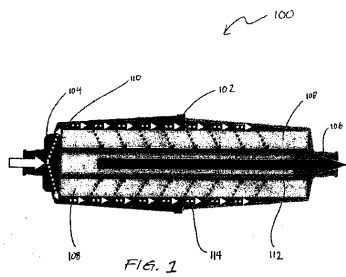
【0027】

上記の様々な実施態様は例証のみの目的で提供され、請求項に係る発明を限定すると解釈されるべきではない。当業者には、本明細書中に例示されかつ記載された例示的实施態

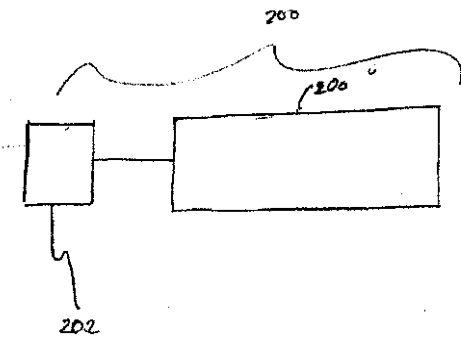
50

様及び適用に従うことなしに、及び下記の特許請求の範囲に記載される請求項に係る発明の真の精神及び範囲を逸脱することなしに、請求項に係る発明になされ得る様々な改良及び変更が容易に理解されるであろう。

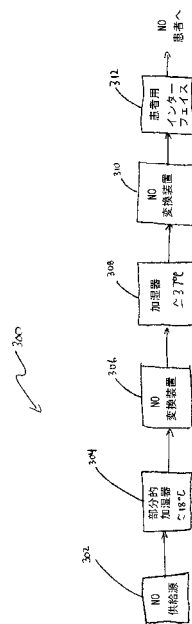
【図1】



【図2】



【図3】



---

フロントページの続き

(72)発明者 グレゴリ バスクエズ

アメリカ合衆国 フロリダ州 32922 クオクオア ピーエムピー 451 フォレスト ア  
ベニュー 105

審査官 佐藤 高弘

(56)参考文献 特表2008-510675(JP, A)

国際公開第2002/085785(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 15/02