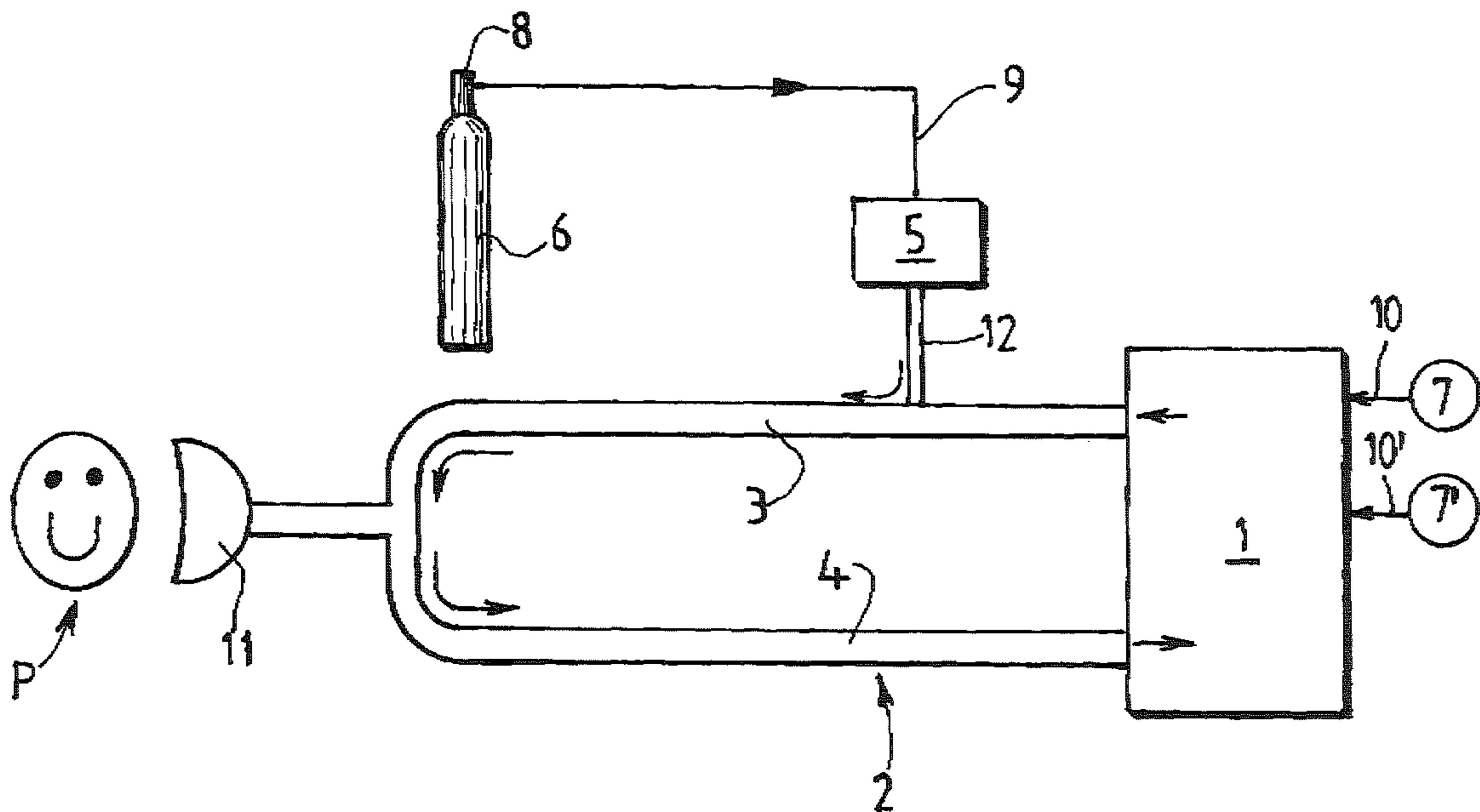




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2013/04/15
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2013/11/28
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2019/11/05
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2014/11/19
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2013/050816
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2013/175087
(30) Priorité/Priority: 2012/05/24 (FR1254764)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *F17C 1/00* (2006.01)
(72) Inventeurs/Inventors:
DE VILLEMEUR, PIERRE, FR;
LECOURT, LAURENT, FR
(73) Propriétaire/Owner:
AIR LIQUIDE SANTE (INTERNATIONAL), FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : CONDITIONNEMENT D'UN MELANGE GAZEUX NO/AZOTE A HAUTE CONCENTRATION EN NO
(54) Title: PACKAGING OF A NO/NITROGEN GASEOUS MIXTURE HAVING A HIGH NO CONCENTRATION



(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention porte sur un procédé de stockage d'un mélange NO/N₂ dans un récipient (6) de conditionnement comprenant un volume interne, caractérisé en ce que l'on conserve un mélange gazeux NO/N₂ contenant entre 1200 et 4500 ppm en volume de NO et de l'azote pour le reste, à une pression d'au moins 100 bar dans le volume interne dudit récipient (6), le volume interne étant inférieur ou égal à 12 litres (équivalent en eau).

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
28 novembre 2013 (28.11.2013)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2013/175087 A1(51) Classification internationale des brevets :
F17C 1/00 (2006.01)(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2013/050816(22) Date de dépôt international :
15 avril 2013 (15.04.2013)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1254764 24 mai 2012 (24.05.2012) FR(71) Déposant : AIR LIQUIDE SANTE (INTERNATIO-
NAL) [FR/FR]; 75, Quai d'Orsay, F-75007 Paris (FR).(72) Inventeurs : DE VILLEMEUR, Pierre; 3, Impasse de la
Briqueterie, F-78430 Louveciennes (FR). LECOURT,
Laurent; 19 Allée Robert Doisneau, F-92100 Boulogne
(FR).(74) Mandataire : PITTIS, Olivier; L'air Liquide S.A., Direc-
tion de la Propriété Intellectuelle, 75, Quai d'Orsay, F-
75321 Paris Cedex 07 (FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, PA, 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,
ZM, ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), européen (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, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

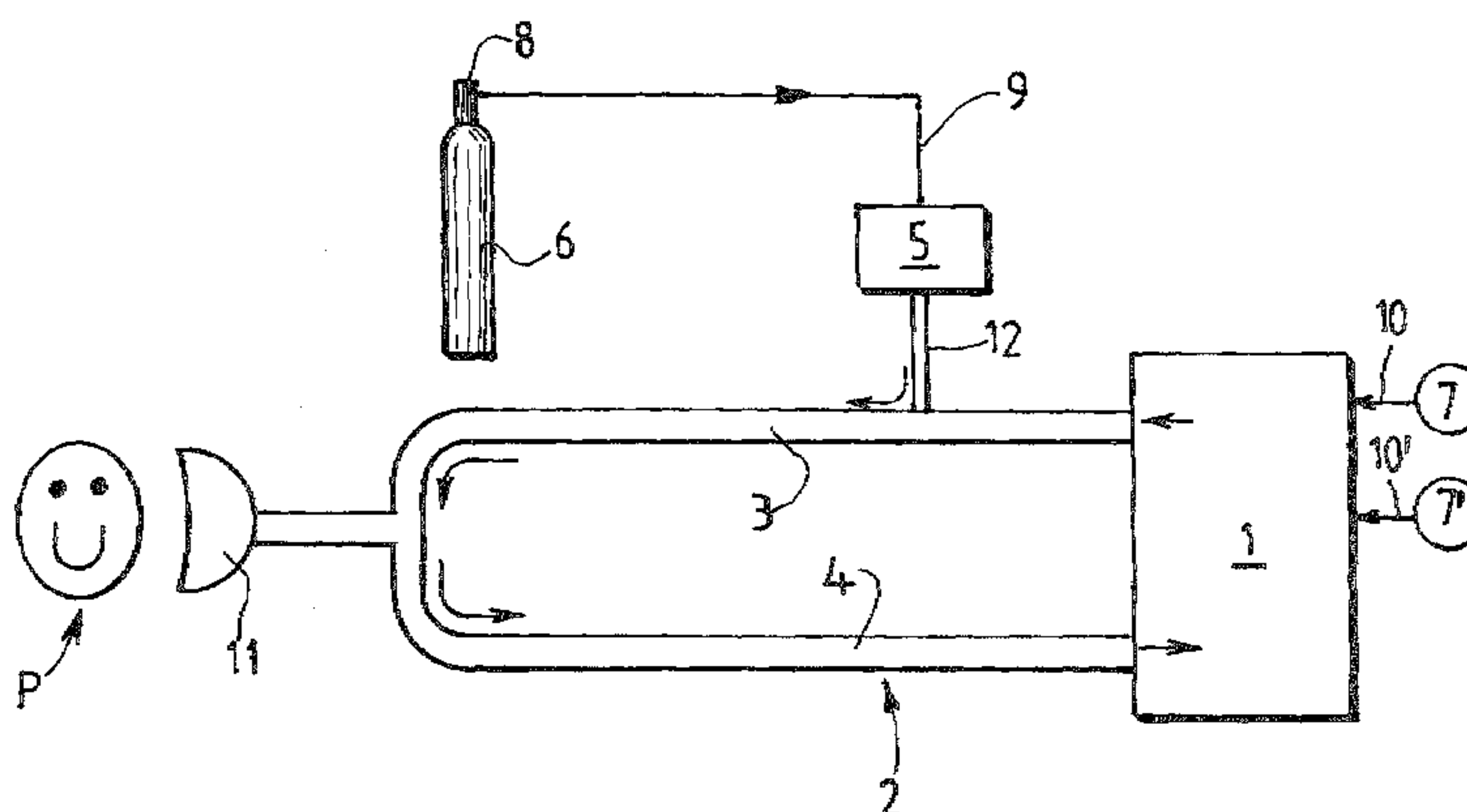
— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : PACKAGING OF A NO/NITROGEN GASEOUS MIXTURE HAVING A HIGH NO CONCENTRATION

(54) Titre : CONDITIONNEMENT D'UN MÉLANGE GAZEUX NO/AZOTE À HAUTE CONCENTRATION EN NO

(57) Abstract : The invention concerns a method for storing a NO/N₂ mixture in a packaging container (6) comprising an inner vo-
lume, characterised in that it holds a NO/N₂ gaseous mixture containing between 1200 and 4500 ppm by volume of NO, the remain-
der being nitrogen, at a pressure of at least 100 bar in the inner volume of said container (6), the inner volume being less than or
equal to 12 litres (water equivalent).(57) Abrégé : L'invention porte sur un procédé de stockage d'un mélange NO/N₂ dans un récipient (6) de conditionnement compren-
nant un volume interne, caractérisé en ce que l'on conserve un mélange gazeux NO/N₂ contenant entre 1200 et 4500 ppm en volume
de NO et de l'azote pour le reste, à une pression d'au moins 100 bar dans le volume interne dudit récipient (6), le volume interne
étant inférieur ou égal à 12 litres (équivalent en eau).

Conditionnement d'un mélange gazeux NO/azote à haute concentration en NO

5 L'invention concerne un procédé de stockage et de conditionnement, ainsi qu'un système de stockage, telle une bouteille de gaz, permettant de stocker un mélange de NO et d'azote à concentration élevée, c'est-à-dire d'au moins 1200 ppm en volume, de préférence d'au moins 1300 ppm en volume.

10 Le NO gazeux est classiquement utilisé à différentes concentrations allant de 100 à 800 ppm en volume (ci-après « ppmv »), le reste du mélange gazeux étant de l'azote, pour traiter les vasoconstrictions pulmonaires, notamment l'hypertension pulmonaire, chez des patients subissant, devant subir ou ayant subi une opération de chirurgie cardiaque ou chez des nouveau-nés hypoxiques. A ce titre, on peut citer les documents EP-A-786264 et EP-1516639.

15 Les bouteilles de NO/N₂ contenant le NO à la concentration de départ comprise entre typiquement 100 à 800 ppmv peuvent revêtir différentes tailles allant de 2 à 40 litres (équivalent de contenance en eau).

Or, les doses de NO administrées aux patients vont de 1 à 40 ppmv et les durées d'administration sont variables de quelques heures à quelques jours, par exemple jusqu'à 4
20 jours en moyenne, en fonction du patient considéré et de son état clinique.

Le NO doit donc être dilué, typiquement avec de l'air, de l'air enrichi en O₂ ou des mélanges N₂/O₂, préalablement à son administration aux patients pour faire décroître sa concentration jusqu'à moins de 40 ppmv, c'est-à-dire jusqu'à la posologie souhaitée pour le patient considéré. Cette dilution est généralement opérée dans le circuit patient
25 d'un ventilateur.

Les documents WO-A-2005/110441 et US-A-6,581,599 enseignent une teneur en NO étant comprise entre 800 et 10000 ppm en volume, le reste étant de l'azote. Toutefois, ces documents indiquent que le conditionnement de mélanges NO/azote dans des bouteilles de gaz disponibles dans le commerce ne se fait qu'à des teneurs maximales de
30 100 ppmv car des teneurs plus élevées en NO sont indésirables car susceptibles de provoquer des fuites de NO et une dégradation spontanée du NO en N₂ pour les hautes pressions partielles de NO.

Or, l'encombrement des chambres de réanimation et des blocs opératoires, et l'utilisation de systèmes d'administration et de monitoring du NO compacts destinés à
35 permettre un transport plus aisé des patients, rendent difficile l'utilisation de bouteilles de NO/N₂ de grande taille, c'est-à-dire de plus de 12 litres (contenance en eau), typiquement celles de 20 litres. En effet, de telles bouteilles engendrent un encombrement important dans les salles de soins hospitalières, sont difficiles à manipuler pour le personnel soignant,

posent des problèmes de stockage et de déplacement dans les bâtiments...

Toutefois, réduire la taille des bouteilles de gaz n'est pas suffisant car cela engendre une perte importante d'autonomie, c'est-à-dire qu'elles ne contiennent pas une quantité suffisante de gaz pour pouvoir assurer une distribution du NO pendant le temps
5 nécessaire aux soins qui peut s'étaler sur plusieurs heures, voire plusieurs jours.

Il faut donc pouvoir disposer de bouteilles petites, c'est-à-dire ayant un volume interne de moins de 12 litres, mais contenant une quantité de gaz suffisante pour permettre le traitement d'un patient pendant une durée de traitement d'au moins 12 à 24 heures sans nécessiter de changement de bouteille, préférentiellement au moins 1 à 4 journées, voire
10 davantage.

Le problème est dès lors de pouvoir disposer de mélanges NO/N₂ dans un récipient de stockage de petites dimensions, c'est-à-dire de moins de 12 litres de contenance (équivalent en eau), sans rencontrer ou en minimisant les problèmes d'autonomie susmentionnés.

La solution de l'invention concerne un procédé de stockage, c'est-à-dire de conditionnement, d'un mélange NO/N₂ dans un récipient de conditionnement comprenant un volume interne, caractérisé en ce que l'on conserve un mélange gazeux NO/N₂ contenant de 1500 à 4500 ppm en volume (ppmv) de NO et de l'azote pour le reste, à une pression d'au moins 100 bar dans le volume interne dudit récipient, le volume interne étant
15 inférieur à 12 litres (équivalent en eau).
20

Selon l'invention, pour palier la diminution de taille du récipient de conditionnement, typiquement une bouteille de gaz, tout en conservant une autonomie suffisante du récipient le rendant apte à être utilisé pour traiter des patients souffrant de vasoconstrictions pulmonaires, on augmente la teneur en NO dans le récipient de manière à
25 utiliser une moindre quantité de mélange NO/N₂, lors de sa dilution avec le gaz riche en oxygène distribué par le ventilateur médical alimentant le circuit patient auquel est raccordé le récipient selon l'invention.

En effet, si la concentration en NO dans la bouteille est plus élevée, c'est-à-dire d'au moins 1200 ppmv, il faudra utiliser un volume de NO/N₂ moindre pour obtenir une
30 même concentration finale de NO dans le gaz alimentant le patient, c'est-à-dire la posologie cible fixée pour chaque patient, soit de l'ordre de 1 à 40 ppmv selon le cas, typiquement de l'ordre de 5 à 20 ppmv.

Ainsi, le Tableau 1 suivant montre les volumes (en ml) de NO/N₂ administrés dans la branche inspiratoire du circuit patient du ventilateur pour un volume par minute de 10
35 l/min du ventilateur (i.e. d'air/O₂), pour obtenir des concentrations de NO entre 5 et 40 ppmv, en fonction de la concentration de NO dans la bouteille renfermant le mélange NO/N₂ (100 à 3500 ppmv).

Tableau 1

Concentration NO dans la bouteille (ppmv)	100	200	225	400	450	800	1000	1500	2000	2250	2700	3500
NO dose finale												
5 ppmv	556	256	227	127	112	63	50	33	25	22	19	14
10 ppmv	1111	513	455	253	225	126	101	67	50	45	37	29
20 ppmv	2222	1026	909	506	449	252	201	134	100	89	74	57
40 ppmv	4444	2051	1818	1013	899	503	402	268	201	178	148	114

Comme on le voit dans le Tableau 1, les volumes administrés de NO pour obtenir les posologies de 5 ppmv sont respectivement de 556 ml pour une concentration de 100 ppmv de NO et de 14 ml pour une concentration de 3500 ppmv.

De même, pour des posologies de 40 ppmv, les volumes sont de 4444 ml pour une concentration de 100 ppmv de NO et de 114 ml pour une concentration de NO de 3500 ppmv.

Ceci démontre clairement l'intérêt qu'il y a à utiliser des concentrations importantes de NO, c'est-à-dire d'au moins 1200 ppmv, pour diminuer l'impact du volume de NO administré et de la dilution associée sur les paramètres ventilatoires (voir Tableau 2) puisque plus la concentration est élevée, moins le volume de NO nécessaire est important.

Le Tableau 2 illustre les pourcentages (%) de dilution obtenus pour les concentrations de NO de 100 à 3500 ppmv pour obtenir des posologies allant de 5 à 40 ppmv, dans les mêmes conditions d'administration que celles du Tableau 1 (i.e. ventilation de 10 l/min).

Tableau 2

Concentration NO dans la bouteille (ppmv)	100	200	225	400	450	800
NO dose finale						
5 ppmv	5,56%	2,56%	2,27%	1,27%	1,12%	0,63%
10 ppmv	11,11%	5,13%	4,55%	2,53%	2,25%	1,26%
20 ppmv	22,22%	10,26%	9,09%	5,06%	4,49%	2,52%
40 ppmv	44,44%	20,51%	18,18%	10,13%	8,99%	5,03%

Tableau 2 (suite)

1000	1500	2000	2250	2700	3500
0,50%	0,33%	0,25%	0,22%	0,19%	0,14%
1,01%	0,67%	0,50%	0,45%	0,37%	0,29%
2,01%	1,34%	1,00%	0,89%	0,74%	0,57%
4,02%	2,68%	2,01%	1,78%	1,48%	1,14%

Comme on le voit, pour une même consigne de traitement, la dilution devient négligeable pour des concentrations en NO importantes, c'est-à-dire d'au moins 1200 ppmv, et dès lors n'influence plus les paramètres et les consignes ventilatoires. En effet, plus le volume de NO est faible, moins il va modifier les consignes de ventilation et contrecarrer les effets bénéfiques du traitement, en particulier la FiO_2 .

Ainsi, les Tableaux 3 à 5 ci-après montrent clairement l'impact des dilutions sur les FiO_2 souhaitées pour des concentrations de NO initiales dans la bouteille de 225, 450 et 2000 ppmv.

La FiO_2 est un paramètre très important dans le cadre des pathologies traitées par le NO (hypoxémie réfractaire du nouveau-né, SDRA...) étant donné que pour celles-ci des FiO_2 de l'ordre de 100% peuvent être nécessaires. Ceci implique que la dilution doit être aussi faible que possible pour conserver une FiO_2 aussi élevée que possible et donc l'effet bénéfique du traitement par NO inhalé.

Tableau 3

225 ppmv NO	FiO_2 souhaitée (%)				
	21	23	40	60	100
	FiO_2 obtenue (en %)				
5 ppmv	20,52	22,48	39,09	60,00	97,73
10 ppmv	19,59	21,46	37,31	57,27	93,29
20 ppmv	17,81	19,51	33,92	52,07	84,80
40 ppmv	14,57	15,96	27,75	42,60	69,39

Tableau 4

450 ppmv NO	FiO_2 souhaitée (%)				
	21	23	40	60	100
	FiO_2 obtenue (en %)				
5 ppmv	20,76	22,74	39,55	59,33	98,88
10 ppmv	20,30	22,23	38,66	57,99	96,65
20 ppmv	19,39	21,23	36,92	55,39	92,31
40 ppmv	17,64	19,32	33,61	50,41	84,01

Tableau 5

2000 ppmv NO	FiO_2 souhaitée (%)				
	21	23	40	60	100
	FiO_2 obtenue (en %)				
5 ppmv	20,95	22,94	39,90	59,85	99,749
10 ppmv	20,84	22,83	39,70	59,55	99,249
20 ppmv	20,63	22,60	39,30	58,95	98,254
40 ppmv	20,22	22,15	38,51	57,77	96,284

Comme on le voit dans les Tableaux 3 et 4 concernant des teneurs initiales de NO faibles, à savoir de 225 et 450 ppmv de NO (reste azote), les baisses de FiO_2 engendrées par la dilution peuvent représenter environ 20 à 30% de la FiO_2 souhaitée (i.e. la FiO_2 de consigne), ce qui devient préjudiciable au traitement par NO car une FiO_2 basse contrebalance les effets positifs du NO.

A l'inverse, comme montré dans le Tableau 5, utiliser une forte concentration de NO (ici 2000 ppm de NO dans de l'azote) ne modifie pas ou alors de manière négligeable (i.e. environ <1%) les consignes de FiO_2 permettant ainsi de traiter les patients avec des teneurs en O_2 de quasi-100% sur de courtes périodes, pour passer certaines situations extrêmes.

Si, une augmentation de concentration de NO dans les bouteilles peut paraître simple à première vue, elle n'est pas sans poser de problèmes liés à la toxicité potentielle des fortes teneurs en NO (> 800 ppmv), puisque tout surdosage, du fait d'une mauvaise dilution par exemple, peut conduire à l'administration d'une dose toxique au patient et que, par ailleurs, plus la concentration en NO est élevée plus le risque de formation de composés toxiques augmente, tel le NO_2 toxique qui se forme par oxydation de NO en présence d'oxygène.

En d'autres termes, la solution proposée par l'invention va à l'encontre de certains préjugés existants dans le domaine concerné, qui considèrent que l'usage de NO à fortes doses, c'est-à-dire plus de 1100 ppmv, est dangereux.

Utiliser des concentrations élevées de NO c'est-à-dire plus de 1200 ppm en volume (ppmv), permet de réduire la taille des bouteilles de conditionnement utilisées et les volumes de NO administrés, donc de résoudre les problèmes d'encombrement susmentionnés et de permettre par ailleurs d'adapter le conditionnement à un traitement journalier ou par patient de manière analogue aux traitements classiques, donc de permettre un meilleur suivi du traitement reçu par le patient.

Ainsi, les Tableaux 6 et 7 ci-après montrent que le volume de NO nécessaire à un traitement journalier (Tableau 6) ou de 4 jours (Tableau 7), pour un patient adulte ventilé à 10 l/min, est compris, pour une concentration cible de 20 ppmv :

- entre 1309 litres pour une bouteille à 225 ppmv et 64 litres pour une bouteille de 4500 ppmv pour un traitement journalier (1 jour) ;

- entre 5236 litres pour une bouteille à 225 ppmv et de 256 litres pour une bouteille de 4500 ppmv pour un traitement de 4 jours.

Tableau 6

	Volume jour (en litres)									
Teneur finale en NO	5 ppmv	327	160	80	72	48	32		21	16
	10 ppmv	655	320	160	145	96	64		41	32
	20 ppmv	1309	640	320	289	193	128		82	64
Teneur NO initiale dans la bouteille (ppmv)		225	450	900	1000	1500	2250		3500	4500

Tableau 7

	Volume pour 4 jours (en litres)								
Teneur finale en NO	5 ppmv	1309	640	320	289	193	128	82	64
	10 ppmv	2618	1280	640	579	385	256	165	128
	20 ppmv	5236	2560	1280	1158	771	512	329	256
Teneur NO initiale dans la bouteille (ppmv)		225	450	900	1000	1500	2250	3500	4500

5

Les Tableaux 6 et 7 illustrent donc clairement la différence de taille de conditionnement nécessaire pour réaliser un traitement dans ces conditions, qu’il soit journalier ou étalé sur une durée moyenne de plusieurs jours, typiquement 4 jours.

10 Ainsi, pour les teneurs en NO de 1200 ppmv et au-delà, des bouteilles de petites tailles, c'est-à-dire typiquement de 5 litres (équiv. en eau) ou moins pourront être utilisées, même pour des traitements de plusieurs jours, alors que pour les concentrations inférieures, des bouteilles de plus grande taille, donc plus encombrantes, seront nécessaires, par exemple des bouteilles de 20 litres pour une teneur de 225 ppmv et une durée de traitement de 4 jours.

15 A titre indicatif, le Tableau 8 donne une correspondance des caractéristiques des bouteilles pour un traitement par NO de 4 jours pour 2250 ppmv (selon la présente invention) et 225 ppmv (selon l’art antérieur) de NO pour des pressions de remplissage de 200 bar.

Tableau 8

B20 - 225 ppm	24.4	960	204
Taille de bouteille / concentration en NO	Poids (kg)	Hauteur (cm)	Diametre (cm)
B2 - 2250 ppm	2.4	360	102

20

B2 : bouteille de volume de 2 litres (équiv. en eau)

B20 : bouteille de volume de 20 litres (équiv. en eau)

Selon le cas, le procédé de l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques techniques suivantes :

- 5 - le récipient est une bouteille de gaz ayant un corps cylindrique comprenant un col sur lequel est monté un robinet ou un robinet à détendeur intégré (RDI), de préférence le robinet ou le RDI sont protégés par un capotage ou chapeau de protection rigide, tel celui décrit par exemple par EP-A-629812.
- le récipient est une bouteille de gaz ayant un corps formé d'un ou plusieurs
10 matériaux composites, par exemple en fibres de verre, ou d'un alliage d'aluminium.
- on utilise un récipient de forme cylindrique ayant un diamètre compris entre 5 et 40 cm, et une hauteur comprise entre 10 et 80 cm.
- le mélange gazeux NO/N₂ contient moins 4000 ppm en volume de NO et de l'azote (N₂) pour le reste.
- 15 - le mélange gazeux NO/N₂ contient moins 3500 ppm en volume de NO et de l'azote (N₂) pour le reste.
- le mélange gazeux NO/N₂ contient au moins 1300 ppm en volume de NO et de l'azote (N₂) pour le reste, de préférence de 1500 à 3000 ppm en volume.
- le mélange gazeux NO/N₂ contient jusqu'à 2500 ppmv de NO.
- 20 - le mélange gazeux NO/N₂ est conservé à une pression de 100 à 500 bar, de préférence entre 140 et 350 bar.
- le mélange gazeux NO/N₂ est conservé à une pression d'au moins 200 bar, de préférence de 200 à 350 bar.
- le volume interne est inférieur ou égal à 11 litres (équivalent en eau), de
25 préférence inférieur ou égal à 5 litres.
- le récipient est une bouteille de gaz ayant un corps formé d'un alliage d'aluminium comprenant de l'aluminium (Al), de 1,8 à 2,6% de cuivre (Cu), de 1,3 à 2,1% de magnésium (Mg) et de 6,1 à 7,5% de zinc (Zn), de préférence on utilise un alliage d'aluminium comprenant (% en masse) en outre de 0 à 0,15% de silicium (Si).
- 30 - le récipient est une bouteille de gaz ayant un corps formé d'un alliage d'aluminium comprenant (% en masse) de 86,7 à 90,7% d'aluminium.
- le récipient est une bouteille de gaz ayant un corps formé d'un alliage d'aluminium ayant une densité entre 2 et 3,5 g/cm³, de préférence entre 2,5 et 3 g/cm³, typiquement de l'ordre de 2,85 g/cm³.
- 35 - le récipient est une bouteille de gaz dont la paroi périphérique a une épaisseur (E) inférieure à 30 mm.
- le récipient est une bouteille de gaz ayant un corps formé d'un alliage d'aluminium.

- le récipient de forme cylindrique comprend, à une extrémité, un fond et, à l'autre extrémité, un col avec un orifice de sortie au niveau duquel est fixé un dispositif de contrôle du passage de gaz et/ou de réduction de pression.

L'invention concerne aussi un système de conservation d'un mélange gazeux NO/N₂ comprenant un récipient de conditionnement ayant un volume interne inférieur ou égal à 12 litres (équivalent en eau), caractérisé en ce que le mélange gazeux NO/N₂ contient de 1500 à 4500 ppm en volume de NO et de l'azote pour le reste, à une pression d'au moins 100 bar dans le volume interne dudit récipient.

Selon le cas, le système de conservation de l'invention peut comprendre l'une ou plusieurs des caractéristiques techniques suivantes :

- le mélange gazeux NO/N₂ contient de 1500 à 4000 ppm en volume de NO et de l'azote (N₂) pour le reste.
- le mélange gazeux NO/N₂ contient de 1500 à 3500 ppm en volume de NO et de l'azote (N₂) pour le reste.
- le mélange gazeux NO/N₂ contient de 1500 à 3000 ppm en volume de NO et de l'azote (N₂) pour le reste.
- le mélange gazeux NO/N₂ contient de 1500 à 2500 ppm en volume de NO et de l'azote (N₂) pour le reste.
- le mélange gazeux NO/N₂ est à une pression de 100 à 500 bar, de préférence entre 140 et 350 bar.
- le mélange gazeux NO/N₂ est conservé à une pression d'au moins 200 bar, de préférence de 200 à 350 bar.
- le volume interne est inférieur ou égal à 11 litres (équivalent en eau), de préférence inférieur ou égal à 5 litres.

L'invention porte en outre sur une installation de distribution d'un gaz contenant du NO à un patient comprenant un récipient contenant un mélange gazeux NO/N₂, un ventilateur délivrant un gaz contenant de l'oxygène, et un circuit patient relié fluidiquement au ventilateur et au récipient contenant le mélange NO/N₂, directement ou par l'intermédiaire d'un système d'administration de NO, caractérisé en ce que le récipient contenant le mélange NO/N₂ est un (ou plusieurs) récipient de conditionnement, telle une bouteille de gaz, ayant un volume interne inférieur ou égal à 12 litres (équivalent en eau),

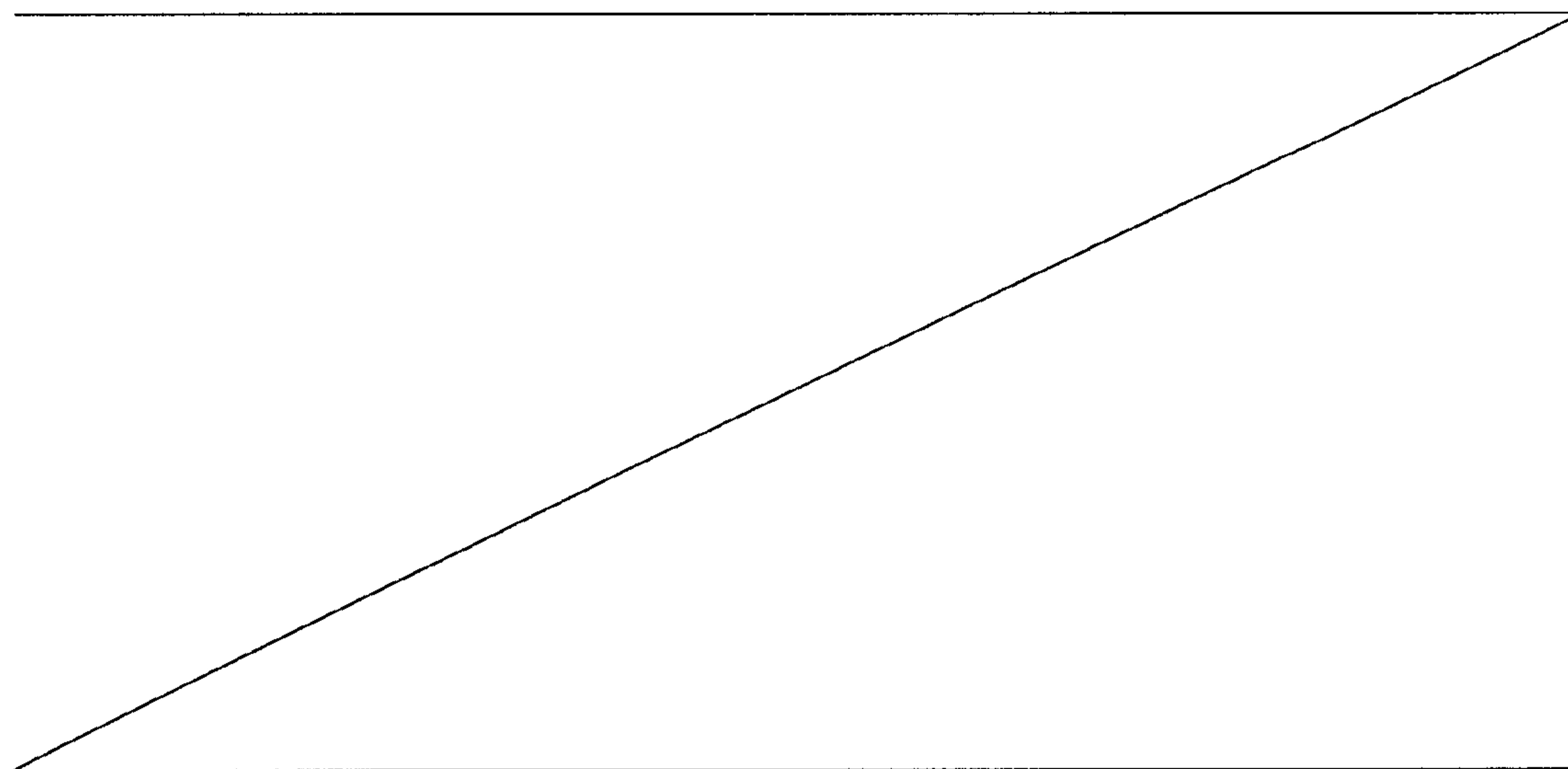
lequel volume interne contient un mélange gazeux NO/N₂ comprenant de 1500 à 4500 ppm en volume de NO et de l'azote pour le reste, à une pression d'au moins 100 bar.

Plus particulièrement, l'invention porte aussi sur une installation de distribution d'un gaz contenant du NO à un patient comprenant :

- un récipient comprenant un volume interne inférieur ou égal à 5 litres, équivalent en eau contenant un mélange gazeux NO/N₂ comprenant de 1200 à 4500 ppm en volume de NO, et de l'azote pour le reste, à une pression d'au moins 100 bar,
- un ventilateur délivrant un gaz contenant de l'oxygène dans un circuit patient comprenant une branche inspiratoire, et
- un dispositif de distribution de NO, alimenté en mélange NO/N₂ par le récipient, permettant de contrôler la quantité de NO/N₂ libérée dans la branche inspiratoire du circuit patient et le mode de libération dudit mélange NO/N₂ de manière à opérer dans la branche inspiratoire, une dilution du mélange NO/N₂ avec le gaz contenant de l'oxygène provenant du ventilateur.

La présente invention va maintenant être mieux comprise grâce à la description donnée ci-après en référence à la Figure annexée représentant un mode de réalisation d'une installation de distribution de NO alimentée par un système de conditionnement de gaz selon l'invention.

Plusieurs bouteilles en un alliage d'aluminium de composition métallurgique



donnée dans le tableau suivant sont utilisées pour stocker un mélange gazeux formé de monoxyde d'azote (NO) et d'azote (N₂) à teneur élevée en NO, c'est-à-dire typiquement entre 1200 et 4500 ppmv.

Tableau 9

Eléments	Proportion (%) en masse de l'alliage
Pb	0 à 0,003
Fe	0 à 0,2
Si	0 à 0,15
Cu	1,8 à 2,6
Mn	0 à 0,2
Mg	1,3 à 2,1
Cr	0,15 à 0,25
Zn	6,1 à 7,5
Ti	0 à 0,05
Zr	0 à 0,05
Impuretés	0 à 0,15
Al	reste
Densité de l'alliage	2,85 g/cm ³ environ

5

Les bouteilles sont équipées d'un robinet à détendeur intégré, encore appelé « RDI » permettant de contrôler la sortie du gaz du récipient 6.

Le mélange gazeux NO/N₂ qui comprend une teneur en NO comprise entre 1200 et 4500 ppm, à savoir ici de l'ordre de 1500 ppmv, a été introduit sous une pression élevée dans des bouteilles de type B1, B2, B5 et B11 dont la contenant en équivalent eau est de, respectivement 1, 2, 5 et 11 litres.

Les bouteilles ainsi obtenues contenaient au final le mélange NO/N₂ a une pression de l'ordre de 200 bar et à une teneur de 1500 ppmv.

Ces bouteilles ont été utilisées pour alimenter une installation de distribution de NO à des patients souffrants de vasoconstrictions pulmonaires, par exemple une installation de distribution de NO dont un mode de réalisation est schématisé en Figure annexée.

Cette installation comprend un ventilateur 1 comprenant un circuit respiratoire ou circuit patient 2 à deux branches, c'est-à-dire avec une branche inspiratoire 3 et une branche expiratoire 4.

La branche inspiratoire 3 est conçue pour acheminer du gaz respiratoire du ventilateur 1 jusqu'au patient P, alors que la branche expiratoire 4 est conçue pour

acheminer le gaz expiré par le patient P jusqu'au ventilateur 1.

Au niveau du patient P, l'administration du gaz se fait au moyen d'une interface patient 11, par exemple un masque respiratoire ou une canule ou sonde trachéale.

Le ventilateur 1 est alimenté, via plusieurs lignes de liaison 10, 10', avec de l'air (teneur en O₂ de 21% en volume) provenant d'une source d'air 7 et avec de l'oxygène issu d'une source d'oxygène 7', telles des bouteilles de gaz ou des canalisations véhiculant, respectivement, de l'air médical et de l'oxygène provenant d'une unité de production d'oxygène, telle une unité à pression modulée (PSA), ou d'une unité de stockage d'oxygène, tel un réservoir tampon ou de stockage.

L'air est enrichi en oxygène dans le ventilateur 1 et le gaz riche en oxygène ainsi obtenu est délivré par le ventilateur 1 dans la branche inspiratoire 3 du circuit patient 2.

Par ailleurs, un dispositif 5 de distribution de NO est relié fluidiquement à ladite branche inspiratoire 3 du circuit patient 2 pour y délivrer, via une ligne d'alimentation 12, un mélange NO/N₂ à concentration élevée en NO, c'est-à-dire au moins 1200 ppm en volume, selon la présente invention.

Le dispositif 5 de distribution de NO est lui-même alimenté en mélange NO/N₂, via une ligne d'amenée de gaz 9, par un récipient 6 contenant un mélange NO/azote, telle une bouteille de gaz en aluminium (cf. Tableau 9 précédent) et équipée d'un robinet ou d'un robinet à détendeur intégré 8, de préférence protégé par un capotage de protection contre les chocs.

Le dispositif 5 de distribution de NO permet notamment de contrôler la quantité de NO/N₂ libérée dans la branche inspiratoire 3, ainsi que le mode de libération de ce mélange, c'est-à-dire en continu ou de façon pulsée, par exemple uniquement pendant les phases inspiratoires du patient P.

Il s'opère donc dans la branche inspiratoire 3, une dilution du mélange NO/N₂ avec le gaz riche en O₂ distribué par le ventilateur 1. La dilution est fonction de la teneur du mélange NO/N₂ initial mais aussi de la concentration de gaz à administrer au patient.

Le mélange NO/N₂/O₂ obtenu après dilution permet de traiter les vasoconstrictions pulmonaires, notamment l'hypertension pulmonaire, chez un patient subissant, devant subir ou ayant subi une opération de chirurgie cardiaque ou chez un nouveau-né hypoxique.

Revendications

1. Installation de distribution d'un gaz contenant du NO à un patient comprenant :
 - 5 - un récipient comprenant un volume interne inférieur ou égal à 5 litres, équivalent en eau contenant un mélange gazeux NO/N₂ comprenant de 1200 à 4500 ppm en volume de NO, et de l'azote pour le reste, à une pression d'au moins 100 bar,
 - 10 - un ventilateur délivrant un gaz contenant de l'oxygène dans un circuit patient comprenant une branche inspiratoire, et
 - 15 - un dispositif de distribution de NO, alimenté en mélange NO/N₂ par le récipient, permettant de contrôler la quantité de NO/N₂ libérée dans la branche inspiratoire du circuit patient et le mode de libération dudit mélange NO/N₂ de manière à opérer dans la branche inspiratoire, une dilution du mélange NO/N₂ avec le gaz contenant de l'oxygène provenant du ventilateur.

2. Installation selon la revendication 1, dans laquelle le récipient est une bouteille de gaz ayant un corps cylindrique comprenant un col sur lequel est fixé un robinet
 - 20 ou un robinet détenteur.

3. Installation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le récipient est de forme cylindrique de diamètre compris entre 5 et 40 cm, et une hauteur comprise entre 10 et 80 cm.
 - 25

4. Installation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle le mélange gazeux NO/N₂ contient de 1500 à 4000 ppm en volume de NO.

5. Installation selon la revendication 4, dans laquelle le mélange gazeux
 - 30 NO/N₂ contient de 1500 à 3000 ppm en volume.

6. Installation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le mélange gazeux NO/N₂ est à une pression de 100 à 500 bar.

7. Installation selon la revendication 6, dans laquelle le mélange gazeux
 - 35 NO/N₂ est à une pression entre 140 et 350 bar.

8. Installation selon la revendication 1, dans laquelle le mode de libération

du mélange NO/N₂ contrôlé par le dispositif de distribution de NO est pulsé ou en continu.

9 Installation selon la revendication 1, dans laquelle le dispositif de
distribution de NO permet d'opérer dans la branche inspiratoire, une dilution du mélange
5 NO/N₂ avec le gaz contenant de l'oxygène provenant du ventilateur de manière à obtenir
une concentration finale de NO comprise entre 1 et 40 ppm.

10. Installation selon la revendication 1, dans laquelle le circuit patient
comprend par ailleurs une branche expiratoire.
10

11. Installation selon la revendication 1, dans laquelle le ventilateur est
alimenté en air par une source d'air et en oxygène par une source d'oxygène.

12. Installation selon la revendication 1, dans laquelle le récipient comprend
15 un volume interne inférieur ou égal à 2 litres, équivalent en eau.

