

(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2013-518615

(P2013-518615A)

(43) 公表日 平成25年5月23日(2013.5.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 16/10 (2006.01)	A 6 1 M 16/10	Z
C O 1 B 21/24 (2006.01)	C O 1 B 21/24	A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2012-551368 (P2012-551368)	(71) 出願人	509262655 ゲノ 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 41
(86) (22) 出願日	平成23年1月31日 (2011.1.31)	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(85) 翻訳文提出日	平成24年9月26日 (2012.9.26)	(72) 発明者	ダビド エイチ. ファイネ アメリカ合衆国 フロリダ州 32932 クオクオア ビーチ ビー. オー. ボッ クス 321610
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/023172	(72) 発明者	リアン デントン アメリカ合衆国 フロリダ州 32780 トイトウスビルレ ベベルルイ ストリ ート 146
(87) 国際公開番号	W02011/094684		
(87) 国際公開日	平成23年8月4日 (2011.8.4)		
(31) 優先権主張番号	61/300,425		
(32) 優先日	平成22年2月1日 (2010.2.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 一酸化窒素送達システム

(57) 【要約】

ベンチレータを有する、液体二酸化窒素 (N₂O₄) を使用する方法及びシステムは、一酸化窒素を生成し、ベンチレータによって患者まで送達することができる。

【選択図】 図1

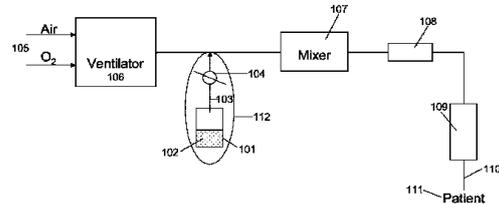


FIGURE 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

治療量の一酸化窒素を送達するシステムであって：

酸素及び/又は空気のガス混合物を送達するベンチレータ；

四酸化二窒素を含む液体リザーバ；

患者に送達されるガス供給に接続するように構成された該リザーバからの管；

該管に連結された第1の容器であって、抗酸化剤の水溶液で飽和された表面活性物質を含む該容器；及び

該第1の容器に連結された患者用インターフェイス；

を含み、該第1の容器が、該患者用インターフェイスへの到達に先立って、二酸化窒素を一酸化窒素に変換する、前記システム。

10

【請求項 2】

前記空気の供給源が、窒素、酸素富化空気、又は実質的に純粋な酸素を含む、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 3】

前記リザーバが、希釈ガスを伴い又は伴わずに、圧縮された二酸化窒素を含む、請求項 1 又は 2 記載のシステム。

【請求項 4】

前記リザーバに取り付けられた加熱要素を更に含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載のシステム。

20

【請求項 5】

前記リザーバ及び前記管に連結されたバルブを更に含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 6】

前記リザーバ及び前記空気の供給源に連通したガス混合器を更に含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 7】

前記管が、約25 μm 以下の口径を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 8】

前記管が、10 μm 以下の口径を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載のシステム。

30

【請求項 9】

治療量の一酸化窒素を送達するシステムであって：

酸素及び/又は空気のガス混合物を送達するベンチレータ；

希釈ガス中に NO_2 を含むガスポンベ；

該ガスポンベに接続するように構成された流量レギュレータ及びバルブ；

第1の容器であって、抗酸化剤の水溶液で飽和された表面活性物質を含む該容器；並びに該第1の容器に連結された患者用インターフェイス；

を含み、該第1の容器が、該患者用インターフェイスへの到達に先立って、二酸化窒素を一酸化窒素に変換する、前記システム。

40

【請求項 10】

前記ガスポンベが、800 ~ 2000ppmの NO_2 を含む、請求項 9 記載のシステム。

【請求項 11】

前記容器が、カートリッジを含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 12】

前記表面活性物質が、シリカゲル、活性チャコール、活性炭、活性アルミナ、又は硫酸カルシウムである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項記載のシステム。

【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 1 ~ 12 のいずれか一項記載のシステム。

50

【請求項 14】

抗酸化剤の水溶液で飽和された表面活性物質を含む第2の容器を更に含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 15】

前記患者用インターフェイスが、マウスピース、フェイスマスク、若しくは完全密封型フェイスマスクであるか、又は前記患者用インターフェイスが、気管挿管器である、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項記載のシステム。

【請求項 16】

治療量の一酸化窒素を哺乳動物に提供する方法であって：
 二酸化窒素を、ベンチレータから出た空気/酸素ガス流に注入すること；
 該二酸化窒素を、抗酸化剤で被覆された表面活性物質に接触させて、ガス状二酸化窒素を一酸化窒素に周囲温度で変換すること；及び
 治療量の一酸化窒素を哺乳動物に運ぶこと；
 を含む、前記方法。

10

【請求項 17】

前記二酸化窒素が、リザーバ内に含まれる液体二酸化窒素から発生される、請求項 16 記載の方法。

【請求項 18】

前記リザーバが、約25 μ m以下の口径を有する管に連結される、請求項 16 又は 17 記載の方法。

20

【請求項 19】

前記リザーバ及び前記管に連結されたバルブを更に含む、請求項 17 記載の方法。

【請求項 20】

二酸化窒素を空気/酸素ガス流に注入することが、予め決定された用量の二酸化窒素を特定の温度で提供することを含む、請求項 16 ~ 19 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 21】

空気/酸素ガス流中の二酸化窒素の濃度を、該空気/酸素ガス流の流量を制御することによって、予め決定することを更に含む、請求項 16 ~ 20 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 22】

二酸化窒素を表面活性物質に接触させる前に、二酸化窒素と空気/酸素ガスとを混合することを更に含む、請求項 16 ~ 21 のいずれか一項記載の方法。

30

【請求項 23】

前記表面活性物質が、シリカゲル、活性チャコール、活性炭、活性アルミナ、又は硫酸カルシウムである、請求項 16 ~ 22 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 24】

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 16 ~ 23 のいずれか一項記載の方法。

【請求項 25】

前記一酸化窒素を、哺乳動物による吸入の直前に、抗酸化剤で被覆された第2の表面活性物質と接触させることを更に含む、請求項 16 ~ 24 のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 26】

前記二酸化窒素が、希釈ガス中の二酸化窒素を含む加圧されたガスボンベから導入される、請求項 16 ~ 25 のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(優先権の主張)

本願は、引用によりその全容が本明細書中に組み込まれている、2010年2月1日出願の先行の米国仮出願番号第61/300,425号の恩典を請求するものである。

【0002】

50

(技術分野)

本開示は、一酸化窒素を発生させ、かつ患者に送達するための、ベンチレータを備えた液体二酸化窒素 (N_2O_4) を使用する移動式及び固定式の方法及びシステムに関する。

【背景技術】

【0003】

(背景)

一酸化窒素 (NO) は、ニトロシルラジカルとしても知られており、重要なシグナル伝達分子となり得るフリーラジカルである。例えば、NOは、血管の平滑筋を弛緩させ、これにより血管が拡張し、該血管を通る血流を増大させる。NOは、数秒の寿命で非常に反応性に富み、かつ迅速に体内で代謝されるため、これらの影響は、小さい生物学的領域に限定される。典型的には、NOガスは、窒素ガス (N_2) で希釈され、ポンペに充填された気体の形態で供給される。この方式で送達される場合、NOは O_2 の存在下で二酸化窒素 (NO_2) に酸化されるため、NOガスのタンク中に、極微量の酸素 (O_2) も存在しないように注意を払わなければならない。NOとは異なり、100万分の1レベルの NO_2 ガスは、吸入されると非常に有毒であり、肺に硝酸及び亜硝酸を形成し得る。

10

【発明の概要】

【0004】

(概要)

一実施態様において、治療量の一酸化窒素を送達するためのシステムは、酸素及び/又は空気のガス混合物を送達するベンチレータ、四酸化二窒素を含む液体リザーバ、患者に送達されるガス供給に接続するように構成された該リザーバからの管、該管に連結された第1の容器であって、抗酸化剤の水溶液で飽和された表面活性物質を含む該容器、及び該第1の容器に連結された患者用インターフェイスを含み、ここで、第1の容器は、該患者用インターフェイスへの到達に先立って、二酸化窒素を一酸化窒素に変換する。空気の供給源は、窒素、酸素富化空気、又は実質的に純粋な酸素を含むことができる。リザーバは、希釈ガスを伴い又は伴わず、圧縮された二酸化窒素を含むことができる。容器はカートリッジを含むことができる。表面活性物質は、シリカゲル、活性チャコール (activated charcoal)、活性炭 (activated carbon)、活性アルミナ、又は硫酸カルシウムであり得る。抗酸化剤は、アスコルビン酸、トコフェロール、又はトコフェロールなどの還元剤であり得る。患者用インターフェイスは、マウスピース、フェイスマスク、若しくは完全密封型フェイスマスクであるか、又は気管挿管によるものであってよい。

20

30

【0005】

該システムは、更に第2の容器を含むことができ、該第2の容器は、抗酸化剤の水溶液で飽和された表面活性物質を含む。該システムは、更にリザーバに取り付けられた加熱要素を含むことができる。該システムは、更にリザーバ及び管に連結されたバルブを含むことができる。該システムは、更にリザーバ及び空気の供給源に連通したガス混合器を含むことができる。管は、約 $25\mu m$ 以下の口径を有することができる。管は、 $10\mu m$ 以下の口径を有することができる。

【0006】

別の実施態様において、治療量の一酸化窒素を送達するためのシステムは、酸素及び/又は空気のガス混合物を送達するベンチレータ、希釈ガス中に NO_2 を含むガスポンペ、該ガスポンペに接続するように構成された流量レギュレータ及びバルブ、管に連結された第1の容器であって、抗酸化剤の水溶液で飽和された表面活性物質を含む該容器、並びに該第1の容器に連結された患者用インターフェイスを含むことができ、ここで、該第1の容器は、該患者用インターフェイスへの到達に先立って、二酸化窒素を一酸化窒素に変換する。ガスポンペは、 $800\sim 2000ppm$ の NO_2 を含むことができる。容器は、カートリッジを含むことができる。表面活性物質は、シリカゲル、活性チャコール、活性炭、活性アルミナ、又は硫酸カルシウムであり得る。抗酸化剤は、アスコルビン酸、トコフェロール、又はトコフェロールなどの還元剤であり得る。該システムは、更に第2の容器を含むことができ、該第2の容器は、抗酸化剤の水溶液で飽和された表面活性物質を含む。患者用イン

40

50

ターフェイスは、マウスピース、フェイスマスク、若しくは完全密封型フェイスマスクであるか、又は気管挿管によるものであってよい。

【0007】

別の実施態様において、治療量の一酸化窒素を哺乳動物に提供する方法は、二酸化窒素を空気/酸素ガス流に注入すること、該二酸化窒素を抗酸化剤で被覆された表面活性物質に接触させて、周囲温度でガス状二酸化窒素を一酸化窒素に変換すること、及び治療量の一酸化窒素を哺乳動物に運ぶことを含むことができる。二酸化窒素は、リザーバ内に含まれた液体二酸化窒素から発生させることができる。二酸化窒素は、希釈ガス中に二酸化窒素を含有する加圧されたガスボンベから導入することができる。リザーバは、約25 μ m以下の口径を有する管に連結することができる。バルブは、リザーバ及び管に連結することができる。二酸化窒素を空気/酸素ガス流に注入することは、予め決定された用量の二酸化窒素を特定の温度で提供することを含み得る。該方法は、更に空気/酸素ガス流の流量を制御することによって、該空気/酸素ガス流中の二酸化窒素の濃度を予め決定することを含み得る。該方法は、二酸化窒素を表面活性物質に接触させる前に、二酸化窒素と空気/酸素ガスとを混合することを更に含み得る。表面活性物質は、シリカゲル、活性チャコール、活性炭、活性アルミナ、又は硫酸カルシウムであり得る。抗酸化剤は、アスコルビン酸、トコフェロール、又はトコフェロールなどの還元剤であり得る。患者用インターフェイスは、カニューレ、マウスピース、フェイスマスク、又は完全密封型フェイスマスクであり得る。該方法は、哺乳動物による吸入の直前に、一酸化窒素を抗酸化剤で被覆された第2の表面活性物質と接触させることを更に含み得る。

10

20

【0008】

他の特徴は、例として様々な実施態様の特徴を示す、添付の図面とともに以下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】NO送達システムの概略図である。

【0010】

【図2】2つの事象における単呼吸の過程間での時間に対するNOシグナルを示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

30

【0011】

(詳細な説明)

一酸化窒素(NO)は、ニトロシルラジカルとしても知られており、肺血管における重要なシグナル伝達分子であるフリーラジカルである。一酸化窒素(NO)は、肺動脈圧の上昇によって引き起こされる肺高血圧を緩和することができる。低濃度、例えば、1~100ppmの範囲の一酸化窒素(NO)の吸入により、肺血管の拡張によって迅速かつ安全に、哺乳動物における肺高血圧を低下させることができる。

【0012】

一部の障害又は生理学的状態は、一酸化窒素(NO)の吸入によって仲介され得る。低濃度の吸入一酸化窒素(NO)を使用して、限定されるものではないが、急性肺血管収縮、外傷、呼吸又は気道傷害、肺における脂肪塞栓症、アシドーシス、肺の炎症、成人呼吸窮迫症候群、急性肺水腫、急性高山病、心臓手術後急性肺高血、新生児の持続性肺高血圧、周産期吸引症候群、硝子膜症(haline membrane disease)、急性肺血栓塞栓症、ヘパリン-プロタミン反応、敗血症、喘息、及び喘息重積状態、又は低酸素症を含み得る障害を防止する、逆転する、又は進行を制限することができる。一酸化窒素(NO)はまた、慢性肺高血圧、気管支肺異形成症、慢性肺血栓塞栓症、及び突発性若しくは原発性肺高血圧症、又は慢性酸素欠乏症の治療にも使用することができる。NOは、インフルエンザの治療にも使用することができる。NOは更に、肺におけるインフルエンザウイルスの複製の抑制にも使用することができる。

40

【0013】

50

一般に一酸化窒素 (NO) は、吸入又は他の方法によって個人の肺に送達される。治療量のNOを提供することは、NOの吸入によって介在され得る障害又は生理学的状態を患っている患者を治療する、あるいはそのような障害又は生理学的状態における従来の治療の必要性を補う又は最小限にすることになる。

【 0 0 1 4 】

現在、一酸化窒素 (NO) 吸入における文献は、NOがベンチレータによって供給される場合に、NO送達中にNO₂濃度が変動する問題を解決するための2つの解決策を開示している。第1に、従来の混合バルブによってベンチレータの上流で、NOを酸素で希釈し、混合することである。例えば、Kirmseらの文献、Chest, Vol. 113, p. 1650-1657 (1998)の図1を参照されたい。次いで、該ベンチレータはこの予混合ガスを肺に押しやる。その結果としてNOは完全に混合され、およそ1~4秒変動し得る一般的な呼吸の時間の間で濃度の振れはない。下側は、ガス混合物がベンチレータを通過し、ガスラインを通過して患者まで移動するのに要する時間におけるものであり、相当量のNO₂が形成され得る (NO₂形成の速度は、80ppmのNO及び90%の酸素で毎秒およそ0.14である)。NO₂は高い毒性を有するので、この方法は、一般に許容し得ない高いNO₂レベルをもたらす。しかしながら、NOは十分に混合され、一回の呼吸の期間 (1~4秒) 内での濃度の勾配はない (例えば、Kirmseらの文献、Chest, Vol. 113, p. 1650-1657 (1998)、Schedinらの文献、British Journal of Anaesthesia, Vol. 82(2), p. 182-92 (1999)、Imanakaらの文献、Anesthesiology, Vol. 86(3), p. 676-88 (1997)、Nishimuraらの文献、Anesthesiology, Vol. 82(5), p. 1246-54 (1995)、Foubertらの文献、Anaesthesia, Vol. 54(3), p. 220-225 (1999)を参照)。

10

20

【 0 0 1 5 】

第2の方法は、現在使用されているものであり、コンピュータ制御を用いてベンチレータ後にNOガスを注入することである (例えば、米国特許番号第5,373,693号、第5,558,083号、第5,732,694号、第5,752,504号、第6,089,229号、第6,109,260号、第6,125,846号、第6,164,276号、第6,581,592号を参照されたい)。該参考文献は、瞬間的な空気の流量を熱線風速計又は他の非常に速い空気流の測定装置で測定すること、及びこのシグナルをコンピュータに送ることを開示している。次いで、コンピュータは、窒素中のNO (典型的には800ppm) を含むガスボンベからNOガスを、患者に向かっている空気/酸素ガス流に注入するバルブのタイミングを計算する。患者が呼息しているときには、バルブは閉じており、患者が吸入しているときに、次第にNOガスがサーキット内に向かい、呼吸周期の間に一定濃度のNOガスが患者に送達されるようにし、かつそれを達成するようにする。

30

【 0 0 1 6 】

したがって、吸入されたNOガスを送達するための現在認可された装置及び方法は、複雑な機器及び注意深い操作を必要とする。NO送達システムは、その送達機構においてNO₂が存在しないことを保証するためにパージする必要がある。NOガスは重いガスボンベ中に、窒素とともに、かつ微量の酸素も含まずに貯蔵される。その場合でも、NO₂不純物はNO濃度の1%も高い場合があり、この不純物を取り除くことも、これがNOとともに患者に到達するのを防ぐこともできるものではない (80ppmでは、1%の不純物は、この供給源から0.8ppmのNO₂で存在し得る)。NOガスは、そのタイミング順序がマイクロプロセッサで制御されており、かつ患者に送達されている空気/酸素流量の瞬時の測定を必要とする特殊な注入器によって、患者へ送達されている空気/酸素ガス混合物と混合される。NO₂は高い毒性を有するので、混合及び送達工程間にNOの二酸化窒素 (NO₂) への酸化を最小化するために、この機器の全てが必要である。そのセンサ及び電子機器が適切に作動していることを保証するために、NO₂の監視も必要である。酸素分析器は、患者に送達されているガスが常に21%より多い酸素を有することを保証するのに必要である。またNO検出器も、NO濃度を監視するために使用される。該機器はまた、送達サーキット中のNO₂の形成を最小化するために、できるだけ早くにNO混合物を肺に届ける必要がある。そうであっても、80ppmのNO及び高い酸素含有量で、およそ2~3ppm (以上) のNO₂が生成される。典型的に、注入時点は、空気/酸素の流れにまでに、通常800ppmの高濃度のNOによってNO₂のほとんどが形成される場所である。NOリッチなミセルが該空気/酸素と混合し、該ミセル境界でほと

40

50

んどのNO₂が形成される。この非常に迅速なNO₂形成の理由は、NOと酸素との反応速度がNOの2乗及び酸素の1乗に比例することにある。

【0017】

NO₂の形成を最小限に抑えるための適切な混合を行うのに十分な時間をNOは有していないので、呼吸の過程でNOの濃度勾配が生じ、これは不可避であると考えられる。例えば、毎分20リットル（平均）の流れの単一パルスの過程で、肺への流量は、例えば、毎分60リットルから0まで変動し得る。いくつかの場合において、該変動は毎分120リットルから0までとなり得る。該導入が瞬時の酸素/空気流に基づいてコンピュータ制御される代わりに、一定流量のNOがこの流れに導入される場合、NOの濃度は単一の呼吸の過程で、数百ppmのNOから0まで大きく変動すると予想され、これは明らかに許容されないものであろう。

10

【0018】

本明細書中に開示される送達装置は、酸素又は空気でおよそ800ppm～2000ppmに希釈されたNO₂を含むガスボンベ、又はN₂O₄が気化してNO₂を生成する純粋なN₂O₄を含む液体供給源の2つのNO₂供給源の1つを使用する。いずれの場合も、NO₂ガスが空気/酸素ガス流に導入される。NO₂が導入される場合、NO₂形成については問題ない。一実施態様において、適切な平均濃度でNO₂を含む空気/酸素ガス流は、次いで混合され、NO₂をNOに変換してNOガスを生成することによってNOを生成するためのカートリッジに通される。次いで、NO含有空気流は、患者による吸入の直前で第2のカートリッジを通過する。該第2のカートリッジの主な目的は、第1のカートリッジ後のガスライン中で形成され得るNO₂を除去することである。該第2のカートリッジの二次的な使用は、第1のカートリッジの操作上で不具合がある場合に、該第1のカートリッジに100%のリダンダンシーを与える。ガスボンベ及び液体供給源プラットフォームのどちらも、高度な電子機器、コンピュータ、患者に向かう瞬時の空気/酸素流の測定、注入パルプの迅速な動作、並びにNO₂及び酸素の監視機器を必要としない。加えて、該送達装置は、使用が容易であり、どんな専門的な訓練も必要としない。一実施態様によると、NO送達装置は液体N₂O₄供給源を使用し、該供給源は、1回限りの使用又は典型的には1～24時間以上の短期間の治療のためにコーラ缶のサイズである。典型的な使用は、患者がNOガスから離脱する場合に、NO濃度を時間をかけて0まで低下させることを含む。一実施態様において、該NO送達装置は、わずか4gの液体N₂O₄（又は2.5mL未満）供給源から、例えば、平均流量15L/分の80ppmのNOで24時間、NOを送達することができる。別の実施態様において、該NO送達装置は、酸素又は空気中に1000ppmのNO₂を含むガスボンベである。

20

30

【0019】

NO₂供給源として、四酸化二窒素（N₂O₄）とも呼ばれる液体二酸化窒素（NO₂）の使用を含むシステムが記載される。一実施態様において、該システムは、加熱されるリザーバに液体N₂O₄を貯蔵することによって作動する。N₂O₄はおよそ21℃で沸騰する。液体リザーバが加熱されると、圧力が上昇する。31℃のときリザーバ内の圧力は、周囲を上回るおよそ1気圧である。51℃まで加熱すると、リザーバ内の圧力は、およそ4気圧まで上昇する。これは、NO₂蒸気をリザーバから追い出し、制限（オリフィス）を通り、空気又は酸素流に入らせるのに十分である。空気又は酸素ガス流中の濃度は、空気又は酸素流の流量、並びにリザーバの温度及びN₂O₄リザーバのオリフィスのサイズに依存する。別の実施態様において、本明細書中に記載されたシステムは、NO₂供給源として、酸素又は空気中におよそ800ppm～2000ppmに希釈されたNO₂を含むガスボンベの使用を含み得る。

40

【0020】

この装置は、空気流へのNO₂の一定流を発生させるのに理想的であるが、毎分10～30パルス（呼吸）の典型的な頻度で、空気を肺に拍動するベンチレータに接続される場合の有用性については、これまで検討されていない。

【0021】

図1に示されているように、液体貯蔵型のNO送達システムは、加熱されるリザーバ101を含む。一般に、リザーバ101は、リザーバ中の液体の量及び患者の具体的な必要性に応じて、数時間から1日以上連続使用のNOを供給する。一実施形態において、リザーバ101は

50

、カートリッジ108によってNOに変換されるNO₂の治療量を貯蔵する。治療量のNOは、必要な濃度に希釈される。様々な実施態様において、リザーバ101は、数十ミリグラムから数十グラムの液体N₂O₄を保持するサイズである。短期間の治療の場合は、リザーバ101は、数ミリグラムのN₂O₄を保持するサイズにすることができる。例えば、リザーバ101は、およそ30mgのN₂O₄ (101) を保持するサイズとすることができ、これは、20ppmのNOを15L/分で60分間供給できるであろう。長期間の適用では、リザーバ101は、長期間の使用、例えば、数日から1週間のために、10g以上のN₂O₄を保持できるサイズにすることができる。例えば、およそ7gのN₂O₄を含むリザーバは、20L/分で7日間、20ppmのNOを供給することができる。他の実施形態において、リザーバ101は、1ml未満、2ml未満、3ml未満、4ml未満、5ml未満、又は10ml未満の液体N₂O₄を保持するサイズである。別の実施態様において、液体リザーバ及びその加熱される構成成分101~104及び112は、空気又は酸素中にNO₂を含む加圧されたガスボンベで置き換えられる。ガスボンベを出る流れは、該ガスボンベに取付けられた圧力レギュレータによって、及び/又は微調整バルブによって制御され得る。ガスボンベ中のNO₂の濃度は、典型的に800~2000ppmの範囲である。

10

20

30

40

50

【0022】

一実施形態において、リザーバ101は、1g (約0.7ml) のN₂O₄ (102) を含むことができる。リザーバ101は、非常に小さい口径の小さいオリフィス又は管103に取り付けることができる。リザーバ101及び管103は、絶縁材によって覆うことができる。N₂O₄はおよそ21で沸騰するので、リザーバ内の圧力は、例えば、30 で約15psi (約0.10MPa)、40 で約30psi (約0.21MPa)、50 で約60psi (約0.41MPa)であろう。ガスボンベとともに使用するための従来の機構である、装置内のガスの圧力を制御するガスレギュレーターの代わりに、該装置内の圧力が正確に制御されるように温度を制御してもよい。一実施形態において、加熱要素112がリザーバに取付けられ、温度を制御するのに使用される。別の実施形態において、小型のマイクロプロセッサを使用して、該装置内の圧力及びNO₂の放出を正確に制御するように、適切な温度を選択することができる。一実施形態において、要素101~104及び112を含む全液体システムは、NO₂蒸気だけが空気/酸素流に導入されるように、完全に温度制御されていなければならない。

【0023】

ガスが蒸発すると、1つのN₂O₄分子が、2つのNO₂分子になる。あるいは、NO₂の既知の物理的ガス性質を使用すると、約3~4µmの臨界オリフィス口径では、NO₂は、約0.16ml/分で漏出するであろう。この0.16ml/分のNO₂が、2L/分のガス流中に希釈される場合、得られる濃度は、80ppm (100万分の1) となる。例えば、口径が25µmで、長さが約20インチ (約50.8cm) の水晶管103を使用することで、同じ結果を達成することができる。

【0024】

リザーバ101内の圧力は、温度を制御することによって極めて正確に制御することができる。該リザーバからの流量Qは、差圧、及び管の直径の4乗に比例し、かつ管の長さに反比例する。この等式を本適用について試験した。

【数1】

$$Q = \frac{\pi \Delta P D^4}{128 \mu L}$$

【0025】

移動式の使用の一実施形態において、小型のオン/オフバルブ104がリザーバと微調整バルブの間に挿入され得る。別の実施形態において、チェックバルブを使用して、該チェックバルブのパネへの圧力が、周囲温度で該バルブがしっかりと密閉されていることを確保するようにする。該バルブは、可変サイズの孔、又は単純なニードルバルブとして動作することができる。一実施形態において、小型のマイクロプロセッサを使用して、該バルブの設定を選択することができる。別の実施形態において、石英管を使用して流れを制御し、かつ温度のみを変化させることで、全ての変動を制御する。このシステムは、バルブを

有さず、既知の温度に加熱されるリザーバ、及び微細管だけを有する極めて単純な装置となるであろう。該装置は、リザーバを加熱すること、及び管を所望の長さに切断することによって達成することができる。

【 0 0 2 6 】

この装置は、空気/酸素ガス流が毎分15~30パルス(呼吸)の典型的な頻度で患者の肺に拍動されるベンチレータとともに作動するように設計される。加熱された N_2O_4 供給源は、正確に制御された量の NO_2 を、ベンチレータを出た空気/酸素流に漏出することができる。一実施態様において、ガスは次いで、適切な混合を確実にするために、ガス混合器107を通過される。次いで該ガスは、抗酸化剤の水溶液で飽和された表面活性物質を含む容器108を通過する。一実施態様において、該容器は、 NO_2 を NO に変換することによって NO を生成するカートリッジであり得る。 NO 発生カートリッジとも呼ばれる該カートリッジは、入口と出口を備える。ベンチレータとの使用のために、数インチより少ない水の、非常に低い圧力損失を有するように設計される。この実行能力を有するカートリッジは、GeNO LLC社によって製造される。これらのカートリッジは、抗酸化剤の飽和水溶液に浸漬されて被覆された表面活性物質を含む。該抗酸化剤は、アスコルビン酸、トコフェロール、又はトコフェロールなどの還元剤であり得る。該表面活性物質は、シリカゲルであり得る。

10

【 0 0 2 7 】

別の実施態様において、 NO ガスは、第1の容器から、典型的にガス接続以外は前者と同一の第2の容器109へと移動することができる。該第2の容器は、患者に送達される前に全ての NO_2 が NO に変換されることを確実にするために使用される、任意の安全装置となり得る。該第2の容器の機能は、第1の容器と同じであり、第1の容器が NO_2 を NO に変換し損ねた場合のバックアップとしての役割を果たす。次いで、混合物は、患者用インターフェイス111に直接流れる。該患者用インターフェイスは、マウスピース、フェイスマスク、又は完全密封型フェイスマスクであり得る。該第2の容器は、ガスライン中に存在するいかなる NO_2 も NO に変換するので、ガス流が遅滞される場合でも、患者へのガス流中の NO_2 濃度は常に0である。

20

【 0 0 2 8 】

別の実施態様において、 NO ガスは、容器107から NO センサに移動することができる。 NO センサは、 NO ガスが流れていることを保証するのに使用される任意の安全装置であり得る。図1に示されたシステムは、 NO_2 モニタを任意に含むことができるが、これは、患者に送達されているガスの NO_2 濃度が典型的に0であるので不要である。

30

【 0 0 2 9 】

更なる実施態様において、 NO ガスを送達するシステムは、軽量、携帯、移動式の NO を空気で送達する装置に使用することができる。該装置は、小型のバッテリー駆動型のポンプによって、又は患者の吸入(喫煙と同様)によって駆動され、かつ重いガスポンプ、高度な電子機器、又は監視機器を必要としない、自給式の携帯型システムであり得る。更に、該送達装置は、個人が NO 治療を自己投与することを可能にする。該 NO 送達装置はまた、軽量、小型、及び携帯可能である。あるいは、該 NO 送達装置は、より大きな装置であるが、それでも長期に渡って NO を送達することができる携帯型装置であり得る。該移動式システムは、 NO_2 が該移動式装置自身の内部の空気流に導入された直後に、 NO_2 が完全に混合するように混合容積を含むことができる。

40

【 0 0 3 0 】

そのような移動式システムは、該携帯装置の有用寿命を延長させるコンサーバを更に含むことができる。コンサーバは、吸入周期を感知し、 NO_2 ガスのガス流を提供するが、呼吸行為の間は該流れを停止する。そのようなコンサーバは、携帯 NO ガスポンプの寿命を倍増させ、かつ各呼吸の期間に一定濃度の NO を提供することができる。携帯システム用のコンサーバは、以下から市販されている:例えば、Bonsai OxyPneumatic Conserverの商標名で公知のPulmolab Medical Supplies社製のもの、Precision Medical社のEasyPulse5 O_2 Conserving Regulator、アラームを有する若しくはそれを有さないLotus Electronic O_2 Conserving Conserver、Oxymatic Electronic Every Breath 400シリーズConserver、Oxymatic

50

Electronic Every Breath 400シリーズConserver Adjustable、Sage S.M.A.R.T. Therapy、Salter O₂ Express Pneumatic Conserver、Salter O₂ Express Pneumatic Conserver 安全-Tバック付き、Sequoia Electronic Alternate Breath Conserver、又はSequoia Electronic Every Breath Conserver。他のコンサーバは、患者の吸気努力を検出すること、及び吸気の初期部の間にガス流を提供することによって、患者にNO₂を送達するように構成された、電子式需要パルス投与 (Electronic Demand Pulsed-Dose) 送達システムを含み得る。患者が呼吸を開始すると、カニューレ先端が流れを感知し、電磁弁が開き、勢いある酸素が患者に迅速に送達される。該勢い又は流れの大きさは、異なる製造業者間で変動し得る。パルス投与システムは、NO治療間の流量計に取って代わり得るものであり、ガス供給源に取付けることができる。ほとんどの装置において、操作者は、ガス流及び操作モード (パルス流又は連続流のいずれか) を選択することができる。バッテリー駆動の流体バルブを、ガス又は液体NO₂供給源に取付けて、該システムを操作することができる。

10

【実施例】

【0031】

(実施例)

ベンチレータ (Biomed社Crossvent 4+) を出る空気/酸素流に、NO₂を直接注入した。1回換気量を1:2のI:Eで毎分20回の呼吸で1000mLに設定して、60L/分のピーク流量を有する20L/分の流量を達成した。送達されているNO₂ガスの量は、N₂O₄リザーバの温度を制御することによって、及び単純なニードルバルブによって制御した。2つのGENOカートリッジは相当な容積を有し、ガス流を混合する役割も果たす。高速の化学発光検出器を使用して、NO応答を監視した。該NO検出器は、出願人自ら設計したものである。NO化学発光検出器は、TEAニトロソアミン分析器の一部から構築した。これは、真空ポンプによる圧力10mmHgで操作するオゾン-サンプルリアクターから構成される。オゾンとサンプルを、冷却した光電子増倍管の前のオゾン反応器で混合した。該光電子増倍管の応答を、NO濃度の測定値とした。該高速の鍵となったのは、真空下で操作すること、及びTEA分析器から取得した高速増幅器を有することであった。該機器の応答時間は、10ミリ秒であると決定付けられた。

20

【0032】

単一呼吸の過程での時間に対するNOシグナルの摂動を2つの事象について比較した (図2参照)。圧力パルスのタイミングは、圧力変換器によって測定され、一番下の線で示される。第1に、酸素中のNO₂の事前混合条件についての化学発光NO分析器の応答は、上から2番目の線 (青) で示される。ガスは事前に混合されているので、示されているパルスは化学発光検出器におけるベンチレータの圧力パルスの影響を表しており、実際の濃度の勾配を反映したものではない。第2に、ベンチレータの下流であって、2つのアルコールビン酸カートリッジの後に、一定流量で導入されているNO₂に対する化学発光分析器の応答が、そのページの最上の線 (赤) で示される。該2つの線の生データを互いに引き算し、その差を上から3番目の線 (黒) として示す。該データの全ては80ppmで取得され、図には、明瞭さのためだけに補正值を示す。減算された線は、NO 10ppmのピーク間ノイズを有する。平均からの差は、+7ppm (+8.8%) 及び-3ppm (-3.8%) であり、これは80ppmのとき、そのピークが87及び下で77ppmであることを意味する。これは、FDA指針書が平均NOレベルの+150%から0までの変動を許容と見なしていることに対してはるかに優れている。該装置の応答時間を電氣的に170ミリ秒まで速度を落とした場合、事前混合及びベンチレータ後の線は、摂動を示さなかった。およそ30秒の時定数を用いて化学発光検出器PrinterNOxを使用すると、差は観察されなかった。

30

40

【0033】

ブタを用いた予備の動物実験に、該システムを使用した。麻酔動物を、本明細書中に記載したNO送達システムに接続されたCrossvent 4+ベンチレータ (Bio-Med Devices社) に置いた。このベンチレータとともに、医療用空気-酸素ガス混合器によって空気と酸素とを、該ベンチレータに先立って混合した。肺の低酸素血の誘発に先立って、該ブタを30分間安定化した。該肺の低酸素血は、酸素の吸気濃度を30%の正常酸素圧レベルから15%に

50

低下させることによって誘発した。特定用量の吸入によるNO療法での治療に先立って、低酸素をおよそ10～15分間維持した。本明細書に記載したGeNOシステムによって、1、5、20又は80ppmのいずれかで10～15分間、NOを送達した。ベンチレータが吸入の直前のNOの生成ために正確なNO₂濃度をアルコールピン酸カートリッジに送達するように、NO₂の流れを導入すること及び空気/酸素混合器を調整することによって、所望のNO用量を送達した。NO及びNO₂の吸気濃度は、支流で250ml/分で電気化学的ガス分析器（PrinterNox、Micro Medical Limited社、ケント、英国）に移動させることによって連続的に監視した。NOによる各治療の後、少なくとも30分間、FIO₂を30%に戻した。

【0034】

ブタの低酸素血によって誘発された平均肺動脈圧（mPAP）に対する、GeNOアスコルビン酸カートリッジによって生成されたNOの吸入の影響は、30%から15%への吸気酸素の低下が、mPAPをおよそ40%まで増加させたのに対し、GeNOシステムから吸入されたNOが、低酸素によって誘発されたmPAPの上昇を顕著に低下させることを示した。30%から15%への吸気酸素の低下は、PVRをおよそ30%まで増加させたが、一方でGeNOシステムを介した吸入NOの送達は、PVR上昇を誘発したこの低酸素血を、ほぼベースラインの状態まで低下させた。全身血管抵抗（SVR）及び平均動脈圧（MAP）は、低酸素血の誘発と吸入NOの送達のどちらにもあまり影響されなかった。これらのインビボ実験を通して、目立ったNO₂の送達はなかった。80ppmのときでさえ、NO₂レベルは機器の検出限界である0.05ppm未満であった。

10

【0035】

上記の様々な実施態様は例示のみのために提供され、請求する発明を制限すると解釈されるべきではない。当業者であれば、本明細書に例示されかつ記載された例示の実施態様及び適用に従うことなく、かつ以下の特許請求の範囲で規定される請求する発明の精神及び範囲を逸脱することなく、請求した発明になされ得る種々の改良及び変更を容易に認識することができるであろう。

20

【図1】

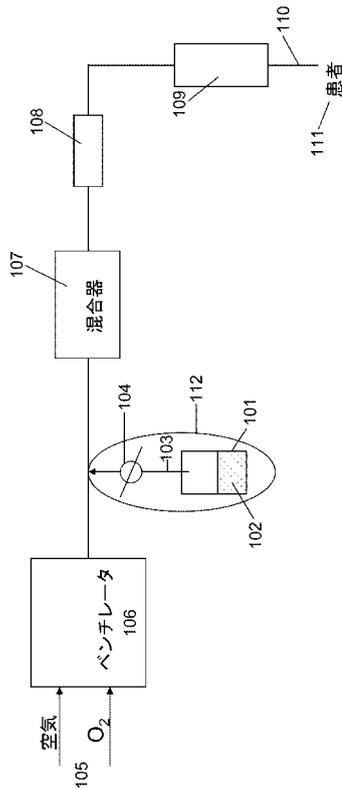


図 1

【図2】

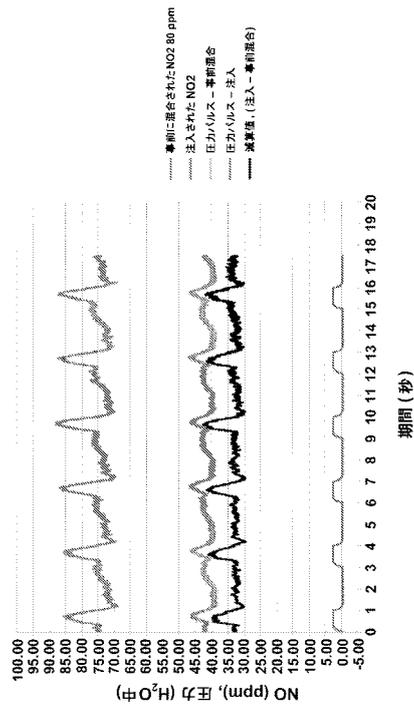


図 2

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 11/23172
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61M 16/10; A61M 16/00 (2011.01) USPC - 128/203.25, 203.12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC (8) - A61M 16/10; A61M 16/00 (2011.01) USPC - 128/203.25, 203.12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 128/200.24 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PUBWEST (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB) Terms - nitrogen oxide NO dioxide NO2 N2O4 antioxidant acid support filter silica vermiculite gel vermiculite ventilator Google - nitric oxide delivery system N2O4 antioxidant silica-gel; Nitrogen oxide ventilator NO2 antioxidant		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/0180147 A1 (ROUNBEHLER, ET AL.) 17 August 2006 (17.08.2006), para [0012],[0015], [0017], [0024], [0027], [0030], [0033], [0081], FIG. 2	1-3, 9-10, 16-19
A	US 2009/0314289 A1 (FINE, ET AL.) 24 December 2009 (24.12.2009), entire document	1-3, 9-10, 16-19
A	WO 1997/36627 A1 (ESCHWEY, et al.) 09 October 1997 (09.10.1997), entire document	1-3, 9-10, 16-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* 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 10 March 2011 (10.03.2011)		Date of mailing of the international search report 30 MAR 2011
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 PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 11/23172

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. <input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. <input type="checkbox"/>	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. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 4-8, 11-15, 20-26 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:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. <input type="checkbox"/>	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. <input type="checkbox"/>	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	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

 フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, RS, 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, RO, RS, RU, 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

(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 3 2 9 2 2 クオクオア ピーエムビー 4 5 1 フオレスト ア
 ベニュー 1 0 5

(72)発明者 ブリアン ジョフンソン
 アメリカ合衆国 フロリダ州 3 2 8 3 3 オルランド パドドクク ストリート 1 9 2 0 4