

(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2017-525489

(P2017-525489A)

(43) 公表日 平成29年9月7日(2017.9.7)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61M 1/34 (2006.01)	A 61 M 1/34	100 4 C O 7 7
A61M 1/16 (2006.01)	A 61 M 1/16	109
A61M 1/36 (2006.01)	A 61 M 1/36	119
A61M 1/38 (2006.01)	A 61 M 1/38	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2017-510850 (P2017-510850)	(71) 出願人	505005049 スリーエム イノベイティブ プロパティ ズ カンパニー アメリカ合衆国, ミネソタ州 55133 -3427, セント ポール, ポスト オ フィス ボックス 33427, スリーエ ム センター
(86) (22) 出願日	平成27年8月25日 (2015.8.25)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成29年2月23日 (2017.2.23)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(86) 國際出願番号	PCT/EP2015/069415	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 國際公開番号	W02016/030357	(74) 代理人	100128495 弁理士 出野 知
(87) 國際公開日	平成28年3月3日 (2016.3.3)		
(31) 優先権主張番号	14182261.9		
(32) 優先日	平成26年8月26日 (2014.8.26)		
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】炎症性メディエーター並びに顆粒球及び单球を血液から除去するためのシステム

(57) 【要約】

少なくとも 1 つの第 1 の装置及び少なくとも 1 つの第 2 の装置を含む血液処理システムであって、第 1 の装置は、有害なメディエーターを血液から除去するためのメンプランフィルターであり、第 2 の装置は、顆粒球及び单球を血液から除去するのに好適である。第 1 の装置は、血液を導くための第 1 の血液流路を有し、第 2 の装置は、第 2 の血液流路を有する。第 1 の装置及び第 2 の装置は、第 1 の血液流路が第 2 の血液流路と流体連通しているように、直列に連続して連結されている。

メンプランフィルターは、そのハウジング内の内部濾過空間と、内部濾過空間内に配置され、内部濾過空間を保持物チャンバと透過液チャンバとに分割する半透膜と、を有する。ハウジングは、保持物チャンバと流体連通している血液の入口装置及び血液の出口装置、並びに透過液チャンバから透過液を迂回させるための透過液の出口を有する。血液の入口装置、保持物チャンバ、及び血液の出口装置は、第 1 の血液流路を形成する。メンプランフィルターは、アルブミンに対するふるい係数 $S K_{A1b}$ が 0.015 ~ 0.35 の範囲内であるような分離特性を有する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

メディエーターによって引き起こされる急性の炎症性疾患を治療するための血液処理システムであって、少なくとも1つの第1の装置及び少なくとも1つの第2の装置を含み、

前記少なくとも1つの第1の装置は、血液を送液するための第1の血液流路を有し、前記少なくとも1つの第2の装置は、血液を送液するための第2の血液流路を有し、前記少なくとも1つの第1の装置及び前記少なくとも1つの第2の装置は、前記第1の血液流路が前記第2の血液流路と流体連通しているように、直列に連続して連結され、

前記少なくとも1つの第1の装置は、有害なメディエーターを血液から除去するためのメンプランフィルターであり、前記少なくとも1つの第2の装置は、顆粒球及び単球を血液から除去するのに好適であり、

前記メンプランフィルターは、ハウジングと、前記ハウジング内に形成された内部濾過空間と、前記内部濾過空間内に配置され、前記内部濾過空間を保持物チャンバと透過液チャンバとに分割する半透膜と、を有し、

前記ハウジングは、前記保持物チャンバと流体連通している血液の入口装置及び血液の出口装置を有し、前記血液の入口装置、前記保持物チャンバ、及び前記血液の出口装置は、血液を前記第1の装置を通して送液するための前記第1の血液流路を形成し、

前記ハウジングは、前記透過液チャンバから、前記半透膜を通過した透過液を排出するための透過液の出口を更に有し、

前記メンプランフィルターは、アルブミンに対するふるい係数 $S K_{A1b}$ が 0.015 ~ 0.35 の範囲内であるような分離特性を有する、血液処理システム。

【請求項 2】

前記半透膜が、壁及び前記壁によって取り囲まれた管腔を有する少なくとも1つの半透性の中空糸膜であり、前記保持物チャンバが、前記少なくとも1つの中空糸膜の前記管腔によって形成されることを特徴とする、請求項1に記載のシステム。

【請求項 3】

前記少なくとも1つの中空糸膜が、前記中空糸膜の前記壁の上に非対称の細孔構造を有し、前記管腔に対向する前記中空糸膜の前記壁の側に分離層を有する、請求項1又は2のいずれかに記載のシステム。

【請求項 4】

前記半透膜の水における限外濾過速度 $U F R_{water}$ が、500 ~ 2000 mL / (h m² mmHg) の範囲内であることを特徴とする、請求項1~3のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 5】

前記メンプランフィルターの全血存在下のアルブミンに対するふるい係数 $S K_{A1b}$ が、0.05 ~ 0.3 の範囲内であることを特徴とする、請求項1~4のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 6】

前記メンプランフィルターの免疫グロブリンG (IgG) に対するふるい係数 $S K_{IgG}$ が、0.001 ~ 0.1 の範囲内であることを特徴とする、請求項1~5のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 7】

前記第2の装置が、濾過装置及び/又は吸着装置であることを特徴とする、請求項1~6のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項 8】

前記少なくとも1つの第2の装置が、顆粒球及び単球を除去するための濾過装置であつて、前記濾過装置が、

内部空間、並びに前記内部空間と流体連通している入口装置及び出口装置を有するハウジングを有し、

血液を流すことができるフローチャネルを有する濾材が、前記濾過装置の前記ハウジン

10

20

30

40

50

グの内部空間内に配置され、

前記入口装置、前記出口装置、及び前記濾材の前記フローチャネルが、前記内部空間内で前記第2の流路を形成し、

前記濾材が、サイズ排除及び／又は吸着によって顆粒球及び单球を分離するように適合されていることを特徴とする、請求項7に記載のシステム。

【請求項9】

血液から顆粒球及び单球を除去するための前記少なくとも1つの第2の装置が、内部空間を取り囲む内側、並びに入口装置及び出口装置を有するハウジングを備えた吸着装置であり、

複数のスレッドが前記内部空間に配列され、

前記スレッドが、前記ハウジングの内側に接続された封止用コンパウンドに埋め込まれている少なくとも1つのスレッドの末端を有し、血液が前記スレッドの周囲を流れることができるように、前記入口装置及び前記出口装置と流体連通している外部空間が形成され、それによって、前記入口装置、前記出口装置、及び前記内側空間が前記第2の流路を形成し、

前記スレッドの配列が高度な秩序を有し、高度な秩序とは、少なくとも25%の割合の前記スレッドが、前記スレッドの長さ方向に配列しているという意味であるものと理解され、

有機ポリマーに基づく前記スレッドが、スレッド表面1m²当たり少なくとも10μgの濃度で、補体活性化生成物C5aを生成させることを特徴とする、請求項7に記載のシステム。

【請求項10】

前記スレッドが、管腔、及び前記管腔を取り囲む壁、並びに内部の管腔側の表面及び外面を有する中空のスレッドであり、前記中空のスレッドがハウジング内に配列され、前記中空のスレッドの前記外面のみが、前記外部空間を流れる血液にアクセス可能であるが、前記中空のスレッドの前記管腔は流体にアクセス可能でないことを特徴とする、請求項9に記載のシステム。

【請求項11】

血液から顆粒球及び单球を除去するための前記少なくとも1つの第2の装置が、内部空間を取り囲む内側、並びに入口装置及び出口装置を有するハウジングを備えた吸着装置であり、

粒子によって構成された吸着材が前記内部空間に配置され、

血液が流れることができる外部空間が、前記吸着材の前記粒子の周囲に形成され、前記外部空間が、前記入口装置及び前記出口装置と流体連通しており、これによって、前記入口装置、前記出口装置、及び前記内部空間が、前記第2の流路を形成することを特徴とする、請求項7に記載のシステム。

【請求項12】

第1の装置及び第2の装置が、接着継手、溶着継手、ねじ継手、又はフランジ継手によって互いに直接連結された円筒の形状を有する、請求項1～11のいずれか一項に記載のシステム。

炎症性メディエーター並びに顆粒球及び单球を血液から除去するためのシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、血液の治療、特に、敗血症の治療のためのシステムに関する。

【発明の概要】

【0002】

敗血症及び全身性炎症反応（SIRS）は、集中治療室における最も多い死因であり、死亡率は30%～70%である。敗血症は、感染病原体の侵入に対する生体の複雑な全身性炎症反応を特徴とする病気である。炎症反応によって臓器は様々な程度の臓器不全をき

10

20

30

40

50

たし、患者の死亡に至ることが多い。したがって、罹患した患者は、細菌感染の直接の影響よりも、身体の多くの場合過剰な炎症反応による全身的な影響によって死亡する。この免疫反応の制御において、好中性顆粒球及び単球による、サイトカイン等の炎症性メディエーターとして知られる物質の産生が重要な役割を果たしており、敗血症の進行と共に、制御が益々困難となる。

【0003】

抗生素質の投与及び支持的な手段、すなわち循環補助薬の投与、人工呼吸及び腎代償療法が、敗血症に対する標準的な療法として確立されている。対照的に、サイトカイン阻害物質の追加投与は無効であることがわかっている。更に、近年、サイトカインの除去について、一方では体外血液濾過によるもの、他方では体外吸着によるもの等、いくつかの構想が発表されている。10

【0004】

体外血液濾過によるサイトカイン又は全般的な炎症性メディエーターの除去に関する構想は、例えば、米国特許第5571418号、米国特許出願公開第2012/0312732号、欧州特許第2281625号、国際公開第03/009885号又は同第2011/131534号に記載されている。サイトカインの体外吸着は、例えば独国特許出願公開第19913707号、国際公開第2013/025483号、同第2012/094565号、又は米国特許出願公開第2013/0011824号の主題である。

【0005】

最後に、これを実施するための方法及び装置について説明すると、この方法及び装置において、例えば、限外濾過装置又は血漿濾過装置の形状のメンブランフィルターを介して、サイトカインを透過液と共に血液から分離し、サイトカインを含む透過液を、サイトカインを特異的に吸着するための吸着装置を通して送液し、最終的に、このようにして浄化された透過液を患者に戻す（例えば、国際公開第00/02603号、同第03/009885号、米国特許出願公開第2012/0312732号、欧州特許第0787500号、同第0958839号を参照）。20

【0006】

敗血症動物モデルにおける実験により、サイトカイン濾過（ブタにおける実験）又はサイトカイン吸着（ラットにおける実験）の明確な効果が示されている。しかしながら、ヒトにおける初期の検討では、血液中のサイトカイン濃度を効果的に低減できることを証明しながらも、明白な効果を確認するのには程遠い。30

【0007】

体外で単にサイトカインを除去する方法の短所は、濾過にしてもあるいは吸着にしても、炎症性が活性化したサイトカイン産生白血球はこの方法では除去されず、持続性の過剰な免疫反応が続くため、疾患のプロセスも継続することである。

【0008】

国際公開第2007/025735号は、敗血症の治療について記載し、その方法を追跡しているが、それによると、活性化された白血球がサイトカインの産生に寄与し、次いで他の免疫細胞を活性化し、最終的に、免疫防御系の全身的な過剰反応及び敗血症を引き起す。したがって、敗血症の治療のために、国際公開第2007/025735号は、活性化した白血球を除去するための濾過装置を提案しており、この装置において、血液は終端モードとして知られる濾材を通過して流れ、ここで白血球が保持され、血液から除去される。一実施形態において、濾材には、例えば、特異的にサイトカインと相互作用し、濾材によって処理対象の血流中のサイトカインを更に除去する、リガンド又は他の生理活性物質を備えることができる。40

【0009】

本発明の目的は、特に敗血症に罹患している患者が効果的に治療される、血液の処理のためのシステムを提供することである。

【0010】

この目的は、少なくとも1つの第1の装置及び少なくとも1つの第2の装置を含む、血50

液処理システムによって達成することができ、

- 少なくとも 1 つの第 1 の装置は、血液を送液するための第 1 の血液流路を有し、
- 少なくとも 1 つの第 2 の装置は、血液を送液するための第 2 の血液流路を有し、
- 少なくとも 1 つの第 1 の装置及び少なくとも 1 つの第 2 の装置は、第 1 の血液流路が第 2 の血液流路と流体連通しているように、逐次、連続して切り替えられ、
- 少なくとも 1 つの第 1 の装置は、有害なメディエーターを血液から除去するためのメンブランフィルターであり、

少なくとも 1 つの第 2 の装置は、顆粒球及び単球を血液から除去するのに好適であり、

- メンブランフィルターは、

ハウジングと、

10

ハウジング内に形成された内部濾過空間と、

内部濾過空間内に配置され、内部濾過空間を保持物チャンバと透過液チャンバとに分割する半透膜と、

を有し、

- ハウジングは、保持物チャンバと流体連通している血液の入口装置及び血液の出口装置を有し、

血液の入口装置、保持物チャンバ、及び血液の出口装置は、血液を第 1 の装置を通して送液するための第 1 の血液流路を形成し、

- ハウジングは、透過液チャンバから、半透膜を通過した透過液を排出するための透過液の出口を更に有し、

20

- メンブランフィルターは、アルブミンに対するふるい係数 $S K_{A1b}$ が 0.015 ~ 0.35 の範囲内であるような分離特性を有する。

20

【0011】

使用に当たり、このシステムを流れる処理対象の血液を、本発明の血液処理システムによって、多段階（すなわち連続的に）処理し、サイトカイン等の炎症性メディエーターを少なくとも 1 つの装置で除去し、顆粒球及び単球を第 2 の装置で除去する。こうして、血液は、まず少なくとも 1 つの装置を流れ、その結果、炎症性メディエーターがまず除去され、続いて少なくとも 1 つの第 2 の装置を流れて顆粒球及び単球が除去されるように、本発明のシステムを通過することができる。同様に、血液は、まず少なくとも 1 つの第 2 の装置を流れ、その結果、顆粒球及び単球がまず除去され、続いて少なくとも 1 つの装置を流れ、炎症性メディエーターが除去されるように、本発明のシステムを通過することも可能である。

30

【0012】

少なくとも 1 つの第 1 の装置及び少なくとも 1 つの第 2 の装置は、第 1 の装置の血液を送液するための第 1 の血液流路が、第 2 の装置の第 2 の血液流路と流体連通しているように、互いに連結されている。その結果、システムに導入された血液は、互いに独立して 2 段階で連続した少なくとも 1 つの第 1 の装置と少なくとも 1 つの第 2 の装置とを通過する際に、処理される。炎症性メディエーターを除去するプロセス並びに顆粒球及び単球を除去するプロセスはそれぞれ分離されており、それぞれが血液自体に対して実施される。分離されていることには、個々の装置がそれぞれの除去プロセスに特化して対応できるという利点がある。

40

【0013】

用途に応じて、血液処理のためのシステムは、血液流路が互いに連結した、单一の第 1 の装置と、单一の第 2 の装置と、を備えることが可能である。しかしながら、例えば、单一の第 1 の装置を、互いに並列に連結された 2 つの第 2 の装置に連結し、第 1 の装置から流出し、炎症性メディエーターを除去された保持物が 2 つの物質の流れに分割され、2 つの第 2 の装置の第 2 の血液流路に供給されることもまた、可能である。血液処理のためのシステムが、单一の第 1 の装置と、单一の第 2 の装置と、を備え、第 1 の装置から出した保持物が 2 つの物質の流れに分割され、1 つの物質の流れが单一の第 2 の装置を流れ、第 2 の物質の流れは更なる処理を受けずに側路に導かれることもまた、可能で

50

ある。続いて、第2の装置から流出し、顆粒球及び单球を除去された物質の流れと、側路内に導かれた物質の流れとを、(流れの進行方向に向かい)第2の装置の後で合流させ、全体の流れとして、例えば治療対象の患者へと送液することができる。血液処理のための本発明のシステムにおいて、單一又は複数の第1及び第2の装置の他の組み合わせは、当然可能である。

【0014】

メンプランフィルター内において、処理対象の血液は第1の血液流路内を流れ、血液の入口装置を介して内部濾過空間へと流入し、更に半透膜の保持物側にある保持物チャンバを流れる。保持物チャンバを流れる際、処理対象の血液の一部は、透過液又は限外濾過液として半透膜を通過するが、この半透膜は、そのサイズに関し、血液から除去される炎症性メディエーターを、透過液又は限外濾過液の一部として、細孔を通過して透過液チャンバ中に運ぶことができるように設計されている。このように処理され、炎症性メディエーター富化となった血液は、血液出口装置を介して第1の流路上のメンプランフィルターから流出し、血液から除去された、炎症性メディエーターを含む透過液は、透過液出口を介してメンプランフィルターから流出する。

10

【0015】

好ましい一実施形態において、半透膜は、壁と、壁によって囲まれた管腔を有する、少なくとも1つの中空糸膜である。好ましい実施形態において、少なくとも1つの中空糸膜は、その壁を介して、管腔に対向する中空糸膜の壁の側に分離層を有する、非対称の細孔構造を有することができる。特に好ましくは、複数の中空糸膜が、メンプランフィルター内に束として配置される。特に好ましい一実施形態において、メンプランフィルターの保持物チャンバは、少なくとも1つの中空糸膜の管腔によって形成される。

20

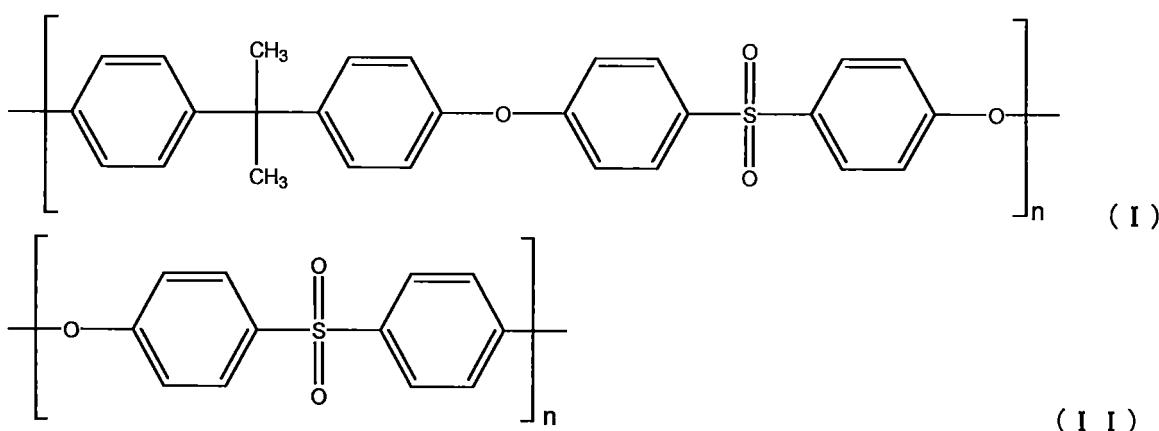
【0016】

メンプランフィルターの半透膜は、好ましくは親水性の膜である。これに関し、親水性膜の特に好ましい実施形態は、親水性の第2のポリマーと組み合わされた疎水性の第1のポリマーで作製されたものである。第1のポリマーの可能性としては、ポリスルフォン、ポリエーテルスルфон、ポリフェニレンスルfon、若しくはポリアリールエーテルスルfon等の芳香族スルfon化ポリマー、ポリカーボネート、ポリイミド、ポリエーテルイミド、ポリエーテルケトン、ポリフェニレンサルファイド、これらのポリマーのコポリマー若しくは改変、又はこれらのポリマーの混合物の群からなる工業用プラスチックが挙げられる。特に好ましい一実施形態において、疎水性の第1のポリマーは、下記の式(I)及び(II)に示した繰り返し分子単位を有する、ポリスルfon又はポリエーテルスルfonである。

30

【0017】

【化1】



40

【0018】

50

一方で合成の第1のポリマーとの相溶性を有し、それ自体が親水性である繰り返しポリマー単位を有する長鎖ポリマーは、親水性の第2のポリマーとして使用するのに好都合である。好ましくは、親水性の第2のポリマーは、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンゴリコール、ポリビニルアルコール、ポリグリコールモノエステル、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン等のポリソルビテート、カルボキシルメチルセルロース、又はこれらのポリマーの改変若しくはコポリマーである。ポリビニルピロリドンが特に好ましい。

【0019】

炎症性メディエーターの除去のためのメンプランフィルターは、例えば、標準的な血液濾過装置の形態を有してもよく、この形態において、処理対象の血液の供給及び排出は、メンプランフィルターのエンドキャップの血液入口装置又は血液出口装置を介して行われる、血液濾過装置は、保持物チャンバを形成する、メンプランフィルター中に束となって配置された中空糸膜の管腔と、流体連通している。少なくとも1つの出口装置、すなわち、血液から除去された炎症性メディエーターを含む透過液が通過してメンプランフィルターから流出する、透過液の出口は、通常は、ハウジングの壁を介し、中空糸膜の周囲の外部空間、すなわち、透過液又は濾過液チャンバへと送り込まれる。しかしながら、メンプランフィルター内に含まれる半透膜に関する限り、本発明のメンプランフィルターは、下記で説明するとおり、典型的な血液濾過装置とは異なる。

【0020】

少なくとも1つの第1の装置において、すなわち、有害なメディエーターを血液から除去するためのメンプランフィルターにおいて、使用に際し、血漿水の一部が限外濾過液として保持物側の血流から除去され、この限外濾過液は、血液中に含まれていた有害なメディエーターを含んでいる。その理由は、これらのメディエーターが、これらの（中程度の分子範囲として知られる）分子のサイズのため、膜の分離特性によって半透膜を通過できるからである。これとは対照的に、細胞構成成分等の血液の重要な構成成分、アルブミン、免疫グロブリン、HDL若しくはLDL、抗体、又はフィブリノゲン等の血漿中に溶解されている、より大型のタンパク質は、メンプランフィルターに含まれる半透膜によって、全面的に又はほぼ完全に保持される。この半透膜を含む本発明のメンプランフィルターは、本発明に従い、血液中のアルブミンに対するふるい係数SK_{A1b}が0.015~0.35の範囲内である。メンプランフィルターに関し、血液中のアルブミンに対するふるい係数SK_{A1b}は、好ましくは0.05~0.3の範囲内、特に好ましくは、0.1~0.25の範囲内である。本発明のメンプランフィルターの半透膜は、こうして、その時点で有害なメディエーターが結合することができる、ある一定の割合のアルブミンを通過させる。このようなふるい係数を有する本発明のメンプランフィルターは、50,000~150,000ダルトンの範囲の分離限界を呈する。

【0021】

他の好ましい一実施形態において、分子量が約180,000ダルトンの免疫グロブリンG(IgG)は、メンプランフィルターにおいて、すなわちメンプランフィルターの半透膜によって保持される。メンプランフィルターのIgGに対するふるい係数SK_{IgG}は、好ましくは、0.001~0.1の範囲内である。特に好ましくは、IgGに対するふるい係数SK_{IgG}は、0.003~0.08の範囲内である。

【0022】

したがって、本発明のメンプランフィルター内に含まれる半透膜、又は本発明のメンプランフィルターは、血漿濾過装置とは異なる。血漿濾過装置は血液を浄化する現場で使用されることが多く、分離限界が約200万を超える、血漿中に溶解された前述の構成成分が、血漿の分離により、血液細胞からほぼ完全に分離される。このような血漿濾過装置は、本発明のメンプランフィルターの膜よりも、非常に多くの開放性の構造を有する。このより多くの開放性の構造は、同時に、血漿濾過膜の高い透過性をもたらし、水に対する限外濾過速度UFR_{water}は、約15,000mL/(h m² mmHg)を超過する。

【0023】

一方、本発明のメンブランフィルター又はその内部に含まれる半透膜は、血液透析器、血液透析濾過装置若しくは血液濾過装置、又はこれらにおいて使用される膜とは異なる。これらの膜の分離限界は全血において最大 40,000 ダルトンと、アルブミン及びアルブミンより大型の分子を少なくともほぼ完全に保持するように設計されており、そのために、0.005 未満という血液中のアルブミンに対するふるい係数 $S K_{A1b}$ が達成されている。

【0024】

好ましくは、本発明のメンブランフィルターの半透膜の水における限外濾過速度、すなわち透水率 UFR_{water} は、500 ~ 2000 mL / (h m² mmHg) の範囲内である。特に好ましくは、透水率は 500 ~ 1500 mL / (h m² mmHg) の範囲内である。最も好適であるのは、 UFR_{water} が 800 ~ 1200 mL / (h m² mmHg) の範囲である半透膜である。こうして、血液処理中の有害メディエーターの十分に高速な除去が達成される。

10

【0025】

使用に際し、メンブランフィルターで生成され、血液から除去された炎症性メディエーターを含む透過液又は限外濾過液は、廃棄することができる。しかしながら、透過液又は限外濾過液を浄化すること、すなわち、例えば、好適な吸着装置を介して透過液から炎症性メディエーターを除去し、浄化された透過液を、血液の処理済みの流れに戻すこともまた可能である。

20

【0026】

例えば、遠心分離装置を、顆粒球及び単球を除去するために設計されかつ好適な、第2の装置として使用することができる。しかしながら、顆粒球及び単球を除去するための少なくとも1つの第2の装置は、好ましくは、顆粒球及び単球を除去するために設計されかつ好適な、濾過装置、吸着装置、又はこれら2つの組み合わせである。

【0027】

好ましい一実施形態において、少なくとも1つの第2の装置を、顆粒球及び単球を除去するための濾過装置とすることができ、この濾過装置は、内部空間、並びに内部空間と流体連通している入口装置及び出口装置を有する濾過ハウジングを有し、

30

- 血液を流すことができるフローチャネルを有する濾材は、濾過ハウジングの内部空間内に配置され、
- 入口装置、出口装置、及び濾材のフローチャネルは内部空間内で第2の流路を形成し、
- 顆粒球及び単球を分離するための濾材は、サイズ排除及び/又は吸着によって適合される。

【0028】

濾材は、ファイバー素材、例えば不織布素材、又は1つ以上の層の布地の形態の素材とすることができます。このような濾過装置は、例えば、欧州特許第0155003号、同第1444996号、同第1553113号、同第1582228号、同第1754496号、米国特許出願公開第2011/0031191号、国際公開第2004/018078号、同第2004/039474号、同第2005/002647号、又は同第2006/061862号に記載されている。これらの文書に開示された濾過装置において、サイズ排除による顆粒球及び単球の除去に加え、又はその代替として、濾材と顆粒球及び単球との間の特異的な相互作用、すなわち吸着による除去が、使用される濾材においても起こり得る。濾過装置はまた、表面特性が顆粒球又は単球等の白血球を吸着するように設計された濾材を有することも知られている（例えば、欧州特許第0478914号、同第0606646号、同第1016426号、米国特許第4476023号、国際公開第2004/064980号、同第2008/028807号を参照）。顆粒球及び単球等の白血球を除去するためのこのような濾過装置はまた、商標名 Cellsorba（登録商標）（Asahi Medical Co. Ltd.）で市販もされている。

40

50

【0029】

濾材はまた、血液を流すことができ、（例えば）白血球がそこから除去される、多孔質素材の形態で存在することもできる。半透膜の形態の多孔質の濾材は、例えば、欧州特許第0606646号、同第1666129号、又は米国特許第5478470号に開示されている。

【0030】

血液の処理のためのシステムの他の好ましい一実施形態において、血液から顆粒球及び単球を除去するための少なくとも1つの第2の装置は、内部空間を取り囲む内側、並びに入口装置及び出口装置を有するハウジングを備えた吸着装置とすることができます、

- 複数のスレッドが内部空間に配列され、
- スレッドは、ハウジングの内側に接続された封止用コンパウンドに埋め込まれている少なくとも1つのスレッドの末端を有し、

血液がスレッドの周囲を流れることができるように、入口装置及び出口装置と流体連通している外部空間が形成され、

それによって、入口装置、出口装置、及び内側空間が第2の流路を形成し、

- スレッドの配列は高度な秩序を有し、高度な秩序とは、少なくとも25%の割合のスレッドが、スレッドの長さ方向に配列しているという意味であるものと理解され、
- 有機ポリマーに基づくスレッドは、スレッド表面1m²当たり少なくとも10μgの濃度で、補体活性化生成物C5aを生成させる。

【0031】

好ましくは、これらの装置におけるスレッドは中空のスレッドであり、管腔、及び管腔を取り囲む壁、並びに内部の管腔側の表面及び外面を有し、中空のスレッドはハウジング内に配列され、中空のスレッドの外面のみが、外部空間を流れる血液にアクセス可能であるが、対照的に、中空のスレッドの管腔は流体にアクセス可能ではない。

【0032】

顆粒球及び単球等の白血球を除去するためのこのような吸着装置は、米国特許出願公開第2008/0203024号及び同第2010/0084331号に記載されており、これらの開示は、この点において、明示的に参照される。

【0033】

他の好ましい一実施形態において、血液から顆粒球及び単球を除去するための少なくとも1つの第2の装置は、内部空間を取り囲む内側並びに入口装置及び出口装置を有するハウジングを備えた吸着装置とすることができます、粒子で構成された吸着材が内部空間に配置されている。血液が流れることができる外部空間が、吸着材の粒子の周囲に形成され、外部空間は、入口装置及び出口装置と流体連通しており、入口装置、出口装置、及び内部空間は、第2の流路を形成する。使用に際し、これらの吸着装置において、血液は第2の血液流路上で取入れ装置を介して内部空間に流入し、吸着粒子の周囲を流れ、出口装置を介して内部空間から流出する。

【0034】

好ましくは、酢酸セルロース又はスチレンを基材とする粒子が、吸着装置内の吸着粒子として使用される。しかしながら、ポリアミド、ポリエチレンテレフタレート、又はポリアクリルニトリル等の他の素材が、表面改質されたか、又はコーティングを施されたことが知られている。

【0035】

この種の吸着装置は、顆粒球及び単球を除去するための第2の装置として適切であり、様々な特許公報の主題ともなっており（欧州特許第0319961号、同第1882738号、国際公開第2000/55621号、米国特許第4370381号）、市販品、例えば商標名Adacolumn（登録商標）（JIMRO Co., Ltd.）で入手可能である。

【0036】

血液の処理のためのシステムの好ましい一実施形態において、炎症性メディエーターの

10

20

30

40

50

除去のための少なくとも 1 つの第 1 の装置はメンプランフィルターであり、顆粒球及び単球を除去するための少なくとも 1 つの第 2 の装置は、ハウジングを有する吸着装置であり、前述のとおり、ハウジングの内部空間には複数のスレッドが、高度の秩序で配列されている。特に好ましくは、メンプランフィルターは、少なくとも 1 つの半透膜が半透性の中空糸膜であるメンプランフィルターである。メンプランフィルター及び高度の秩序で配列されたスレッドに基づく吸着装置を第 1 及び第 2 の装置とする、この好ましい実施形態において、これら 2 つの装置は、第 1 の装置の保持物チャンバが第 2 の装置のスレッドを取り囲む外部空間と流体連通しているように、互いに連結されている。中空糸膜を備えたメンプランフィルターを有する特に好ましい実施形態において、保持物チャンバとなる半透性の中空纖維の管腔は、第 2 の装置を取り囲む外部空間のスレッドと流体連通している。

10

【 0 0 3 7 】

使用に際し、これらの実施形態に関し、処理対象の血液は、第 1 の血液流路上を流れ、メンプランフィルターの血液入口装置を流れてメンプランフィルターの保持物チャンバへと流入し、保持物チャンバを流れ、その際に、濾過によって、処理対象の血液の一部が透過液として半透膜を通過し、濾過中に炎症性メディエーターの除去が行われる。保持物チャンバを流れた後、保持物は血液出口装置を介してメンプランフィルターから流出し、血液から除去された炎症性メディエーターを含む限外濾過液は、保持物出口を介し、メンプランフィルターから除去される。メンプランフィルターから流出した後、保持物、すなわち、第 1 の装置で処理された血液は、第 2 の血液流路上を吸着装置の入口装置を介し、吸着装置内に配列されたスレッドを取り囲む外部空間へと流入し、スレッドの外側で、スレッド上を流れる。スレッド上を流れる処理対象の血液からの顆粒球及び単球の除去は、このようにして、前述のスレッドにおける吸着によって達成される。

20

【 0 0 3 8 】

続いて第 2 の装置でも処理され、この時点では炎症性メディエーター並びに顆粒球及び単球をも除去された血液は、次に、吸着装置の出口装置を介し、吸着装置から流出する。

【 0 0 3 9 】

処理対象の血液がまず第 1 の装置を流れ、続いて第 2 の装置を流れることも、同様に可能である。上記の好ましい実施形態に関し、使用に際し、処理対象の血液は、続いて第 2 の血液流路上を吸着装置の入口装置を介し、吸着装置内に配列されたスレッドを取り囲む外部空間へと流入し、スレッドの外側で、スレッド上を流れる。スレッド上を流れる処理対象の血液からの顆粒球及び単球の除去は、このようにして、前述のスレッドにおける吸着によって達成される。第 2 の装置で処理され、顆粒球及び単球を除去された血液は、次に、吸着装置の出口装置を介し、吸着装置から流出する。

30

【 0 0 4 0 】

吸着装置から流出した後、第 2 の装置で処理された血液は、第 1 の血液流路上を、メンプランフィルターの血液入口装置を介し、メンプランフィルターの保持物チャンバへと流入し、保持物チャンバを流れ、その際に、濾過によって、処理対象の血液の一部が透過液として半透膜を通過し、濾過中に炎症性メディエーターの除去が行われる。保持物チャンバを流れた後、保持物、すなわち、第 1 の装置でも処理され、この時点では炎症性メディエーター並びに顆粒球及び単球をも除去された血液が、メンプランフィルターの血液出口装置を介し、メンプランフィルターから流出する。炎症性メディエーターを含む透過液は、透過液出口を介し、メンプランフィルターから除去される。

40

【 0 0 4 1 】

炎症性メディエーターを除去するための少なくとも 1 つの第 1 の装置、及び顆粒球及び単球を除去するための少なくとも 1 つの第 2 の装置は、本発明のシステムの別々の装置として直列に連結することができ、既に説明したとおり、装置の順序及び処理対象の血液が装置を通過する順序は、血液処理の要件に応じて適合させることができる。この際、ただし、装置は、少なくとも 1 つの第 1 の装置の第 1 の血液流路及び少なくとも 1 つの第 2 の装置の第 2 の血液流路が互いに流体連通しており、処理対象の血液が 2 つの血液流路を連続して流れる（すなわち、血液はこれらの流路を連続して流れ、血液処理を適用できる）

50

ように、互いに連結されていなくてはならない。第1の装置及び第2の装置は、例えば、好適なホース接続、接続ノズル、又は接続アダプタを介して連結することができる。

【0042】

第1及び第2の装置はまた、例えば、接着継手、溶着継手、ねじ継手、又はフランジ継手によって互いに直接連結された円筒の形状を有することもできる。第1の装置は、中空糸膜モジュールとすることができる、中空糸膜は、円筒形のハウジング内で、円筒形のハウジングの長手方向軸の方向に、本質的に互いに平行に配列され、流れは、ハウジングの末端から中空糸膜の管腔に入ることができる。第2の装置もまた、例えば、顆粒球及び単球を吸着するためのスレッドの配列、線維性の濾材、又は粒子状の吸着材を含むことができる円筒形のハウジングを有し、この第2の装置を、次に装置のハウジング末端の1つで、第1の装置のハウジング末端の1つとフランジ留めするか、又は、例えば、袋ナットによって第1の装置のハウジング末端の1つと接着するか、溶着するか、若しくはボルトで留めることができる。

10

【0043】

血液処理のためのシステムの他の一体型の設計もまた可能である。第2の装置は、吸着材を充填したチャンバを有し、円筒形の形状の第1の装置の末端の1つにボルトで留められる、エンドキャップとして設計することができる。同様に、血液の処理のためのシステムは、第2の装置が、円筒形の形状の第1の装置のハウジングの周囲に、シースの形状で同心円状に配置され、こうして、第1及び第2の装置が一体型のユニットを形成するよう20に、設計することができる。

20

【0044】

第1の装置のメンプランフィルターの半透膜の特性表示のためのパラメーターの測定は、下記の測定方法に基づく。

【0045】

メンプランフィルターのふるい係数の測定：

ふるい係数SKは、₁酸性糖タンパク質（分子量=44,000ダルトン）、SK_{G_p}、アルブミン（分子量=68,000ダルトン）、SK_{A_{1b}}及び免疫グロブリンG（分子量=180,000ダルトン）、SK_{IgG}について測定する。ふるい係数の測定は、DIN EN ISO 8637:2014-03、特にセクション5.6.2及び図5に従い、提供されたばかりの新鮮なヒトヘパリン血(10IU/mL)を用い、透析機(Nikkiso DBB-03)で実施し、測定中、全血を再循環する。血液は、実験に先立ち、ヘマトクリット値を32%、総タンパク質濃度を60g/Lに設定する。ヘマトクリット値の測定は、細胞計数装置（例えばABC Pentra 60, Axon Lab Ag）を使用して行い、総タンパク質濃度の測定は、臨床分析装置（例えば Cobas c 111, Roche Diagnostics）を使用して行う。

30

【0046】

メンプランフィルターをまず生理食塩水1Lの単回通過、続いて、更に生理食塩水1Lの再循環(20分間、200mL/分)で洗浄する。第2の洗浄工程において、洗浄液を、メンプランフィルターを介し、外部ポンプ(MPC, Ismatec)によって濾過液チャンバに抽出する(60mL/分)。生理食塩水を血液で完全に置き換え、37°、血流量Q_B=300mL/分、及び濾過液流量Q_F=60mL/分(=血流量の20%)で実験を開始する。60分後に流入血液及び流出血液の試料、並びに濾過液の試料を採取し、これらの試料から遠心分離によって血漿を抽出し、₁酸性糖タンパク質、アルブミン、及びIgGの濃度を、レーザー比濁分析(BN ProSpec, Siemens Diagnostics)により測定する。ふるい係数の算出は、DIN EN ISO 8637:2014-03のセクション5.6.2.4に記載のとおり実施する。

40

【0047】

分離限界

分離限界を求めるため、前述の方法に従い、₁酸性糖タンパク質（分子量=44,000ダルトン）、SK_{G_p}、アルブミン（分子量=68,000ダルトン）、SK_{A_{1b}}

50

、及び免疫グロブリンG（分子量 = 180,000ダルトン）、SK_{IgG}について求めたふるい係数を、グラフにおいて分子量に対してプロットする。推定される頂点、10,000ダルトンにおけるふるい係数SK = 1、及び100万ダルトンにおけるふるい係数SK = 0を統合し、これらの点を通る補正曲線を引く。分離限界として、保持率95%、すなわちふるい係数SKが0.05における分子量を求める。

【0048】

水における限外濾過速度UFR_{water}（透水率）：

中空糸膜：

メンプランフィルターに含まれる半透膜の透水率、すなわち水における限外濾過速度UFR_{water}を求めるため、規定数及び規定の長さの中空糸を有する試験セルを、試験対象の中空糸膜から調製する。この目的のため、中空糸をその末端の両側を熱いろうに埋め込む。ろうが硬化した後、中空糸膜の管腔が開くように、埋め込み物を切り出す。埋め込み物の中空糸の管腔を、連続性について点検しなくてはならない。試験セルの長さは、典型的には300±5mmである。中空糸膜の数は、概ね160~240である。

10

【0049】

試験セルの有効表面は、下記のとおり規定する。

$$A = n \cdot l \cdot d_i \cdot f_{d_i m} [m^2]$$

式中、

$$A = \text{有効面積} [m^2]$$

n = 毛管の数

20

l = 毛管の自由長 [mm]

d_i = 毛管の内径 [μm]

$$f_{d_i m} = \text{寸法係数} [1 \cdot 10^{-9} m^2 / (mm \cdot \mu m)]$$

【0050】

試験セルは、測定前に少なくとも15分間室温で脱イオン水中に保管し（湿潤）、続いて試験装置中にまとめる。測定は、37℃に温度調節した、限外濾過及び脱イオンを施した水について実施する。試験セルを、測定中、温度調節した水中に完全に浸漬する。試験セルの上流の試験圧は、200±2mbarに設定する。測定は終端方式である。試験セルはまず試験圧下で900秒間コンディショニングする。実測定時間は60秒間であり、この測定中に生成された透過液の容量を測定する。

30

【0051】

下記の式に従ってUFR_{water}を求める。

【0052】

【数1】

$$UFR_{water} = \frac{\frac{V_w}{\Delta t}}{\frac{P_o + P_E}{3600} \cdot A \cdot \left(\frac{P_o + P_E}{2}\right) \cdot f_{torr}} [ml/(h m^2 mmHg)]$$

40

式中、

V_w = 測定時間中に膜試料を流れた水の容量 [mL]

t = 測定時間 [秒]

A = 有効面積 [m²]

P_o = 試験圧 [mbar]（試験セルの上流の圧）

P_E = 末端圧 [mbar]（試験セルの下流の圧）

f_{torr} = 1 / 1.33322、[mbar]から [mmHg]への換算

【0053】

50

平膜：

直径 15 cm の円板状の膜試料を試験対象の平膜から切り出し、周囲が液密の好適な試料ホルダーに、開放表面の測定値が 43.20 cm² の結果となるように固定する。試料ホルダーは、圧が加えられた際に水が流れることができるハウジング内に設置する。固定された膜試料を、まず 37 ℃ に温度調節した脱イオン水に浸漬し、次に、37 ℃ に温度調節した脱イオン水の流れに、規定圧 0.4 ~ 1.0 bar 下でさらす。圧が一定となるまでの 50 秒間のリードタイムの後、60 秒間の測定時間中に膜試料を流れた水の容量を、重量測定又は容量測定によって求める。

【0054】

下記の式に従って限外濾過速度 UFR_{water} を求める。

10

【0055】

【数2】

$$UFR_{\text{water}} = 800 \cdot \frac{V_w}{\Delta t \cdot A \cdot p_0} \cdot [\text{ml/(h m}^2 \text{ mmHg) }]$$

式中、

V_w = 測定時間中に膜試料を流れた水の容量 [mL]

20

t = 測定時間 [秒]

A = 流れにさらされた膜試料の面積 (43.20 cm²)

p_0 = 測定中の設定圧 [bar]

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2015/069415
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61M1/34 A61M1/36 B01D67/00 ADD.		
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) A61M B01D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/161247 A1 (FAVRE OLIVIER [CH]) 27 June 2013 (2013-06-27) paragraphs [0011], [0022] - [0029]; figures 1-6 -----	1-3,7-12
Y	DE 203 21 776 U1 (GAMBRO LUNDIA AB [SE]) 18 February 2010 (2010-02-18) paragraphs [0002], [0043], [0044] -----	1-3,7,8, 11,12 4-6
Y	WO 2008/083965 A2 (MEMBRANA GMBH [DE]; HEUSER FRANK [DE]; KOENIG MARTIN [DE]; LEMKE HORST) 17 July 2008 (2008-07-17) page 10, line 1 - page 11, line 3 page 4, lines 4-17 -----	9,10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* 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 9 November 2015	Date of mailing of the international search report 17/11/2015	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Böttcher, Stephanie	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2015/069415

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2013161247	A1	27-06-2013	EP	2606921 A1		26-06-2013
			JP	2013128773 A		04-07-2013
			US	2013161247 A1		27-06-2013
<hr/>						
DE 20321776	U1	18-02-2010	AT	12003 U1		15-09-2011
			AT	486623 T		15-11-2010
			AU	2003288847 A1		14-07-2004
			DE	20321776 U1		18-02-2010
			EP	1572330 A1		14-09-2005
			EP	2281625 A1		09-02-2011
			ES	2355721 T3		30-03-2011
			SE	0203855 A		21-06-2004
			US	8197745 B1		12-06-2012
			US	2006144782 A1		06-07-2006
			WO	2004056460 A1		08-07-2004
<hr/>						
WO 2008083965	A2	17-07-2008	CN	101610801 A		23-12-2009
			EP	2101843 A2		23-09-2009
			JP	5424894 B2		26-02-2014
			JP	2010515503 A		13-05-2010
			JP	2013138921 A		18-07-2013
			KR	20090110303 A		21-10-2009
			US	2010084331 A1		08-04-2010
			WO	2008083965 A2		17-07-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2015/069415

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61M1/34 A61M1/36 B01D67/00 ADD.
--

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräfetoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
A61M B01D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestpräfetoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 2013/161247 A1 (FAVRE OLIVIER [CH]) 27. Juni 2013 (2013-06-27) Absätze [0011], [0022] - [0029]; Abbildungen 1-6 -----	1-3,7-12
Y	DE 203 21 776 U1 (GAMBRO LUNDIA AB [SE]) 18. Februar 2010 (2010-02-18) Absätze [0002], [0043], [0044] -----	1-3,7,8, 11,12
A	WO 2008/083965 A2 (MEMBRANA GMBH [DE]; HEUSER FRANK [DE]; KOENIG MARTIN [DE]; LEMKE HORST) 17. Juli 2008 (2008-07-17) Seite 10, Zeile 1 - Seite 11, Zeile 3 Seite 4, Zeilen 4-17 -----	4-6
Y	-----	9,10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolliert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
E frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist	*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	*&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist	

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abeendeatum des internationalen Recherchenberichts
9. November 2015	17/11/2015
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Böttcher, Stephanie

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2015/069415

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2013161247	A1	27-06-2013	EP 2606921 A1 JP 2013128773 A US 2013161247 A1	26-06-2013 04-07-2013 27-06-2013
DE 20321776	U1	18-02-2010	AT 12003 U1 AT 486623 T AU 2003288847 A1 DE 20321776 U1 EP 1572330 A1 EP 2281625 A1 ES 2355721 T3 SE 0203855 A US 8197745 B1 US 2006144782 A1 WO 2004056460 A1	15-09-2011 15-11-2010 14-07-2004 18-02-2010 14-09-2005 09-02-2011 30-03-2011 21-06-2004 12-06-2012 06-07-2006 08-07-2004
WO 2008083965	A2	17-07-2008	CN 101610801 A EP 2101843 A2 JP 5424894 B2 JP 2010515503 A JP 2013138921 A KR 20090110303 A US 2010084331 A1 WO 2008083965 A2	23-12-2009 23-09-2009 26-02-2014 13-05-2010 18-07-2013 21-10-2009 08-04-2010 17-07-2008

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100093665

弁理士 蟻谷 厚志

(74)代理人 100146466

弁理士 高橋 正俊

(74)代理人 100173107

弁理士 胡田 尚則

(72)発明者 ボード フォン ハルテン

ドイツ連邦共和国，4 2 3 4 9 ブッパータール，クッフハウゼン 6 2

(72)発明者 デトレフ クリーター

ドイツ連邦共和国，9 7 0 7 4 ビュルツブルク，ホーフマイアーシュトラーセ 7

(72)発明者 ホルスト ディーター レムケ

ドイツ連邦共和国，6 3 7 8 5 オーバーンブルク，ドクトル・キッテル・ベーク 6

F ターム(参考) 4C077 AA07 BB02 CC04 EE01 LL05 LL13 LL21 NN02 NN14