

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5801323号
(P5801323)

(45) 発行日 平成27年10月28日(2015.10.28)

(24) 登録日 平成27年9月4日(2015.9.4)

(51) Int.Cl.

A 61 M 37/00 (2006.01)

F 1

A 61 M 37/00 550

請求項の数 20 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2012-552463 (P2012-552463)
 (86) (22) 出願日 平成23年2月11日 (2011.2.11)
 (65) 公表番号 特表2013-519412 (P2013-519412A)
 (43) 公表日 平成25年5月30日 (2013.5.30)
 (86) 國際出願番号 PCT/GB2011/000183
 (87) 國際公開番号 WO2011/098769
 (87) 國際公開日 平成23年8月18日 (2011.8.18)
 審査請求日 平成26年1月31日 (2014.1.31)
 (31) 優先権主張番号 1002370.3
 (32) 優先日 平成22年2月12日 (2010.2.12)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 510029715
 レニショー (アイルランド) リミテッド
 アイルランド国 スウォーズ スウォーズ
 ビジネス パーク (番地なし)
 (74) 代理人 100095832
 弁理士 細田 芳徳
 (72) 発明者 フィールダー, ポール, デービッド
 イギリス国 ジーエル6 8エルエフ グ
 ロースターシャー, ストラウド, チャルフ
 オード ヒル, ランダルズ グリーン, ネ
 イラーズ フォージ (番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経皮薬物送達装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに流体を供給するための1つ以上のポートを含む皮下ベース部分、および

体外表面を含む経皮部分

を含む埋め込み可能経皮流体送達デバイスであって、

該皮下ベース部分の1つ以上のポートは、該経皮部分の体外表面からアクセス可能であり、

該皮下ベース部分は、該経皮部分に取り付けられる第1のパートおよび該第1のパートから突出する伸長区画を含み、

該デバイスが体内に埋め込まれた場合、該伸長区画の少なくとも一部は、骨内に形成された陥凹内に配置される、埋め込み可能経皮流体送達デバイス。

【請求項 2】

皮下ベース部分は、骨内に形成された相補的な陥凹に少なくとも部分的に挿入可能である、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 3】

皮下ベース部分は、相補的な陥凹の内表面にかみ合うための1つ以上の特徴を含み、それにより該皮下ベース部分が骨に直接固定される、請求項 2 に記載のデバイス。

【請求項 4】

1つ以上の特徴により、皮下ベース部分が摩擦適合により相補的な陥凹内に維持される

10

20

ことが可能になる、請求項3記載のデバイス。

【請求項 5】

1つ以上の特徴が、皮下ベース部分の外表面上に提供される1つ以上の突出を含み、該1つ以上の突出により、該デバイスが押し込み適合作用により相補的な陥凹内に固定されることが可能になる、請求項3または4記載のデバイス。

【請求項 6】

皮下ベース部分が、粗い表面および骨一体化を促進するコーティングの少なくとも1つを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 7】

皮下ベース部分が、骨内に形成された陥凹の周縁部の周りの骨の外表面とかみ合うための突出したへりを含む、請求項1～6のいずれか一項に記載のデバイス。 10

【請求項 8】

該デバイスが体内に埋め込まれた場合、該伸長区画の全体が骨内に形成された陥凹内に配置される、請求項1～7のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 9】

皮下ベース部分が、第2のパートを含み、該第1のパートと第2のパートが、伸長区画により連結される、請求項1～8のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 10】

伸長区画が少なくとも10mm長である、請求項1～9のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 11】

2つ以上のポートを含む、請求項1～10のいずれか一項に記載のデバイス。 20

【請求項 12】

細菌フィルターおよび空気排出口の少なくとも1つを含む、請求項1～11のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 13】

皮下ベース部分が、少なくとも1つの遠くに埋め込まれたポンプからの流体を受けるための少なくとも1つの皮下流体流入口を含み、少なくとも1つの皮下流体流入口で受けられた流体が、1つ以上のポートにルート決定可能である、請求項1～12のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 14】

経皮部分の少なくとも一部が、組織が内に伸びることを促進する周囲表面を含む、請求項1～13のいずれか一項に記載のデバイス。 30

【請求項 15】

伸長区画は、ある長さのチューブを含む、請求項1～14のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 16】

1つ以上のポートの1つ以上の流体チャネルは、伸長区画を通って伸長する、請求項1～15のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 17】

皮下ベース部分の少なくとも一部は、埋め込み後に骨と一体化する、請求項1～16のいずれか一項に記載のデバイス。 40

【請求項 18】

請求項1～17のいずれか一項に記載の埋め込み可能経皮流体送達デバイス、

1つ以上のルーメンを有する供給チューブ、

流体を1つ以上の流出口へとルート決定するための、1つ以上の流入口を有する埋め込み可能ルーターユニット、および

1つ以上の実質内カテーテルデバイス

を含む神経学的装置であって、

該経皮流体送達デバイスの1つ以上のポートは、該供給チューブを介して該ルーターユニットの1つ以上の流入口に連結され、該1つ以上の実質内カテーテルデバイスは、該埋め込

み可能ルーターユニットの1つ以上の流出口に連結される、神経学的装置。

【請求項 19】

経皮流体送達デバイスの体外表面と協調してポートとの流体連絡を提供するための外部流体コネクタユニットを含む、請求項18記載の装置。

【請求項 20】

経皮流体送達デバイスの皮下ベース部分が適合され得る骨内の陥凹を切断するための鋸型を提供する、請求項1～17のいずれか一項に記載の経皮流体送達デバイスを埋め込むためのジグ。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物送達装置、特に頭蓋骨取り付け可能経皮流体送達デバイスを含む神経学的薬物送達装置に関する。

【背景技術】

【0002】

埋め込み可能薬物送達システムは、多くの全身投与された薬物が所望の標的に到達することを血液脳関門が妨げる場合、または薬物もしくは治療剤の所望の標的以外の標的への送達により許容され得ない副作用が生じ得る場合の神経学的状態の治療について知られている。特に、薬物および他の治療剤を、1つ以上の埋め込まれたカテーテルを介して脳実質に直接送達することは公知である。この型の治療の例としては、アミノ酪酸アゴニストのてんかん病巣またはてんかん病巣の伝播を阻害する経路への注入、脳腫瘍への細胞傷害剤の直接送達、ならびに弱っている神経細胞または損傷を受けた神経細胞の保護および修復のための神経栄養剤の注入が挙げられる。かかる神経栄養剤の注入は、パーキンソン病、アルツハイマー病および筋萎縮性側索硬化症などの種々の神経変性障害を治療するために使用され得、外傷、脳卒中または炎症により損傷を受けた神経組織の修復の刺激にも有用であり得る。

20

【0003】

完全に埋め込み可能な神経学的薬物送達システムが長年の間使用されている。典型的に、ポンプは腹部に配置され、チューブは、皮下をくぐって埋め込まれた実質内(intraparenchymal)カテーテルへと進む(tunneled)。脳実質への治療剤の送達のための埋め込み可能薬物送達ポンプの例は、例えばUS 4013074、US 4692147、US 5752930およびWO 2004/105839に示される。

30

【0004】

身体の内部と外部の間に流体連結をもたらすいわゆる経皮アクセステバイスを提供することも公知である。被験体の血流に外部アクセスを提供するために使用され得るデバイスの例は、US 2004/0249361、US 6607504およびUS 5098397に記載される。神経学的適用のための安定化された経皮アクセステバイスも、WO 2008/062173に以前に記載されている。骨スクリューを使用して頭蓋骨に固定され得るプレートを含む経皮流体移送装置がWO 97/49438に記載されている。ねじで骨に留められ得る(screwed)経皮移送デバイスもWO 99/34754に開示されている。

40

【発明の概要】

【0005】

本発明の第一の局面によると、1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに流体を供給するための1つ以上のポートを含む皮下ベース部分および体外表面を含む経皮部分を含む埋め込み可能経皮流体送達デバイスが提供され、皮下ベース部分の1つ以上のポートは、経皮部分の体外表面からアクセス可能であり、皮下ベース部分は、骨内に形成された相補的な陥凹に少なくとも部分的に挿入可能であり、皮下ベース部分は、かかる相補的な陥凹の内表面にかみ合う(grip)ための1つ以上の特徴を含み、それにより皮下ベース部分が直接的に骨に固定される。

50

【0006】

したがって、本発明は、治療剤などの流体の体内の選択された標的への送達における使用のための埋め込み可能経皮流体送達デバイスまたはポートユニットに関する。該埋め込み可能経皮流体送達デバイスは、1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに別々に連結可能である1つ以上の流出口またはポートを有する。埋め込み可能経皮流体送達デバイスは、1つ以上の関連する埋め込まれた実質内カテーテルデバイスを使用した脳内の標的への治療剤の送達における使用に特に適している。

【0007】

該埋め込み可能経皮流体送達デバイスは、流体を1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに供給するための1つ以上のポートを含む皮下ベース部分を含む。本明細書で使用される場合、用語皮下は、皮膚の外表面の下の位置を定義することが意図される。以下に記載されるように、好ましくは、皮下ベース部分は、全ての皮膚の下に埋め込み可能である。経皮部分はまた、皮下ベース部分から伸長し、体外表面を含むデバイスの一部としても提供される。当業者に理解されるように、経皮デバイスは、埋め込まれた場合、皮膚を横断して、身体の内側と外側の間に連結を提供する。皮下ベース部分の1つ以上のポートは、経皮部分の体外表面からアクセス可能であり、すなわち体外表面(すなわち身体の外側からアクセス可能な表面)は、該デバイスの皮下ベース部分の1つ以上の流出口ポートに流体的なアクセスを提供する。皮下ベース部分および経皮部分は一緒に形成され得るかまたは使用前に一緒に取り付けられる別々の構成要素として形成され得ることに留意すべきである。

10

【0008】

本発明の第一の局面のデバイスの皮下ベース部分は、骨(例えば頭蓋骨)内に形成された相補的な陥凹内に少なくとも部分的に挿入され得る。皮下ベース部分はまた、かかる陥凹の内表面または壁(1つまたは複数)にかみ合うための1つ以上の特徴を含み、それにより皮下ベース部分を骨に直接的に動かないようにし、または固定する。この様式において、骨スクリュー等を必要とせず、埋め込みのすぐ上でデバイスの機械的な適合(例えば摩擦適合)が得られ得る。時間が経過すると、骨が成長または再形成するにつれて、任意の機械的ストレスは消散する。したがって、より長い期間(例えば慢性)の適用のためには、埋め込み後に皮下ベース部分の少なくとも一部が骨一体化する(osseointegrates)ことが好ましい。したがって、以下により詳細に記載するように、埋め込み後に皮下ベース部分のいくらかまたは全部が骨と一体化して、それによりデバイスがより長い期間同じ位置で固定または動かなくされることが好ましい。かかる骨に固定されたデバイスは、浮遊しているポートまたは皮膚に安定化されたポートよりも確実に、被験体に取り付けられ得るという利点を有する。さらに、外部流体コネクタをデバイスの体外表面に取り付ける場合、軟らかい組織上に機械的な負荷はかかるない。これにより、感染のリスクを高め得る皮膚の断裂または損傷の可能性が低減される。

20

30

【0009】

有利なことに、該皮下ベース部分は、骨内に形成された相補的な陥凹との摩擦適合を提供するような形状である。例えば、該ベース部分は、骨内に形成された陥凹とかみ合い(engage)該陥凹にかみ合う(grip)粗い表面および/または他の表面特徴(例えば、隆起、突出等)を有し得る。例えば、デバイスは、押し込み適合(push-fit)または押さえつけ適合(press-fit)の作用により同じ位置で動かなくなり得る。該デバイスは、衝撃装置または他のツールを使用して、骨の陥凹とくつかみ合わされ得る。摩擦適合を提供することおよび任意に骨との一体化(osseointegration)を促進することにより、接着剤、ねじ等を使用して達成され得るよりも簡易な外科的埋め込み手順およびより信頼性のあるデバイスの被験体への取り付けが可能になる。

40

【0010】

上述のように、不可欠ではないが、皮下ベース部分の少なくとも一部が骨と一体化することが好ましい。すなわち、埋め込み後、骨は、皮下ベース部分と都合よく一体化(例えば皮下ベース部分中に、上におよび/または通って成長)する。好ましくは、ベース部分は

50

、骨一体化を促進する粗い表面を含む。さらにまたは代替的に、ベース部分は、骨一体化を促進するコーティングを含み得る。例えば、プラズマ溶射チタンおよび/またはヒドロキシアパタイトのコーティングが皮下ベース部分の外表面上に提供され得る。この様式で骨一体化を促進することは、埋め込み後の皮下ベース部分の移動(例えばすべりまたはねじれ)または骨からの脱離を防ぐという利点を有する。しかしながら、骨一体化を促進することは、装置を短期間(例えば急性)の外科的介入に使用する場合には不要である。

【0011】

埋め込む場合、皮下ベース部分の少なくとも一部(好ましくはほとんど)は、骨の外表面の下に配置される。したがって、該デバイスは、好ましくは骨内に形成される適切な陥凹へのデバイスの挿入の深さを所定のものにする一つまたは複数の特徴を含む。有利なことに、該ベース部分は、骨内に形成される陥凹の周囲の周りの骨の外表面とかみ合うための突出したへり(lip)または段(1つまたは複数)を含む。したがって、かかるへりは、挿入した場合に骨表面の最も外側に位置し(sit on)、挿入の深さを設定した場合に、かかるへりにより、デバイスは骨を貫通する穴に埋め込まれる。

10

【0012】

有利なことに、皮下ベース部分は、経皮部分に取り付けられるかまたは取り付け可能な第1のパートを含む。都合のよいことに、該第1のパートから突出する伸長区画が提供される。好ましくは、デバイスが身体の骨に固定される場合、該伸長区画の全体は骨内に形成される陥凹内または溝(trench)内に配置される。これにより、伸長区画は骨内に完全に埋め込まれ、該伸長区画を含む陥凹または溝はまた、骨細片で埋め戻されて、伸長区画を埋め得る。このように、伸長区画は、埋め込まれた場合、骨の外表面の下に位置する。伸長区画は、硬い、例えば管状の部材を含み得る。伸長区画は第1のパートから突出して、供給チューブに対する流体連結部で終結するある長さのチューブを含み得る。代替的に、伸長区画は、チューブのより長い区画の近位端、例えば埋め込み可能流体ルーター等につながる(lead)チューブの端を含み得る。かかる突出伸長区画(すなわち骨陥凹に埋められる区画)を提供することは、埋め込み後(例えば流体連結部が確立された場合)の、骨に対するデバイスの回転を防ぐことにも役立つ。

20

【0013】

有利なことに、皮下ベース部分は第2のパートを含み、皮下ベース部分の第1および第2のパートは伸長区画により連結される。第1および第2のパートは、骨中に形成された別個の間隔をあけた陥凹内に配置され得る。伸長区画を受けるための第1および第2のパートの間のチャネルまたは溝も骨内に形成され得る。第2(皮下)のパートは、1つ以上のフィルター(例えば空気フィルターおよび/または細菌フィルター)を含み得る。第2のパートはまた、1つ以上の供給チューブおよび/またはカテーテルデバイスを埋め込み可能経皮流体送達デバイスに作動的に連結することを可能にする1つ以上のチューブグリップおよび/またはチューブコネクタを含み得る。第2のパートは、第2のパートを骨に取り付ける(例えば押し込み適合またはねじ込む)ことを可能にする、フランジ、リブまたは他の固定具などの頭蓋骨固定手段を含み得る。皮下ベース部分の第1および第2のパートの両方を骨に直接的に固定することは、デバイスがよりしっかりと所定の位置に固定され得、時間および/または使用によって外れにくくなるという利点を有する。

30

【0014】

パートの1つ以上の流体チャネルは、好ましくは伸長区画を通って伸長する。この様式では、埋められた伸長区画は、経皮部分と、流体を関連するカテーテルデバイスに運搬する供給チューブ(1つまたは複数)が取り付けられた皮下ベース部分のパート(例えば第2のパート)とを分離し得る。有利なことに、伸長区画は少なくとも5mm長である。伸長区画は、より好ましくは少なくとも10mm長、より好ましくは少なくとも20mm長、およびより好ましくは少なくとも30mm長である。

40

【0015】

伸長区画は、経皮部分(すなわち感染が最も起こりやすい場所)に存在する任意の感染が、埋め込まれたカテーテルデバイスを通過することに対する障壁として作用することが見

50

出されている。特に、真皮と骨膜の生体一体化(biointegration)を促進するためのデバイスの埋め込みの間に、伸長区画の領域中の皮膚は薄くなり得る。皮膚と骨膜のこの局所的な生体一体化は、経皮部分に存在する感染が伸長区画に沿って広がるリスクを低減する、骨と皮膚の間の生きたシール(living seal)を効果的に提供する。したがって、かかる伸長区画を提供することは、デバイス-皮膚の境界面に存在する任意の感染が、埋め込み可能経皮流体送達デバイスに取り付けられたカテーテルデバイスに到達することを防ぐことに役立つ効果的な感染障壁を提供することが見出されている。

【 0 0 1 6 】

埋め込み可能経皮流体送達デバイスは、単一のカテーテルデバイスに流体アクセスを提供する単一のポートを含み得る。しかしながら、デバイスが骨に直接固定される場合、これは複数のポートを伴う使用に特に適している。特に、複数の流体連結を確立するために必要なより大きな力(例えば複数の針を中隔に通すことによる)が骨に直接伝わり、断裂を引き起こし、それにより感染のリスクを増加し得る軟組織にかかる機械的負荷が最小になる。有利なことに、該デバイスは2つ以上のポートを含む。より好ましくは、該デバイスは、少なくとも3つ、少なくとも4つまたは4つより多くのポートを含み得る。それぞれのポートは、任意に埋め込み可能なルーターユニットまたは他の流体ルート決定デバイスを介して、別々のカテーテルデバイスと流体連結し得る。

10

【 0 0 1 7 】

該デバイスは、該デバイスが受ける任意の流体を濾過するための1つ以上の構成要素を含み得る。例えば、該デバイスは、細菌フィルターおよび/または気体(例えば空気)フィルターまたは排出口を含み得る。該デバイスはまた、種々のシール、流量制御構成要素およびチューブまたはチューブグリップ等を含み得る。

20

【 0 0 1 8 】

有利なことに、皮下ベース部分は、少なくとも1つの皮下流体流入口を含む。それぞれの皮下流体流入口は、好ましくは遠くに埋め込まれたポンプから(例えば腹部に埋め込まれたポンプから)の流体を受けるためのものである。皮下をくぐるチューブは、遠くに埋め込まれたポンプから皮下流体流入口に流体を供給するために提供され得る。皮下流体流入口で受け取られた流体は、好ましくは1つ以上のポートに対してルート決定可能(routeable)である。例えば、皮下流体流入口で受け取られた流体は、1つ以上のポートのそれまたはいくつかにルート決定され得る。

30

【 0 0 1 9 】

皮下流体流入口は、圧力下で(例えば定圧で)流体を受け取り得る。該デバイスは、皮下流体流入口から1つ以上のポートへの流体の流速を制御するための1つ以上の流速制御器を含み得る。皮下流体流入口で受け取られた流体は、非治療的流体またはキャリア流体であり得、例えば、該流体は、緩衝化食塩水、人工CSFまたは別の適切な不活性流体を含み得る。

【 0 0 2 0 】

皮下流体流入口にポンプ輸送される流体は、リザーバ(例えばポンプの一部としてまたはポンプとは別のリザーバ)からのものであり得るか、または体腔から回収され得る。例えば、該流体は、神経学的適用のための埋め込まれた頭蓋内シャントを使用して回収されたCSFを含み得る。かかる皮下流体流入口を提供することにより、埋め込まれたカテーテルデバイスに対して流体の一定の流量(例えば1時間あたり約0.2mlの低い流速で)が可能になる。これは特に、0.25mm未満などの小さな内径を有する埋め込まれたカテーテルデバイスを使用する神経学的適用に有利であり、一定の流体流量は、かかるカテーテルが使用中に詰まることを防ぐという利点を有する。

40

【 0 0 2 1 】

皮下流体流入口は、1つ以上のポートと恒久的に流体連結し得る。有利なことに、体外表面を介して1つ以上のポートにアクセスすることは、皮下流体流入口から1つ以上のポートへの流体の流れを実質的に遮る。すなわち、体外表面を介してポートにアクセスすること(例えば埋め込まれたカテーテルデバイスを介して治療剤を送達すること)は、皮下流入

50

口から1つ以上のポートへの流体の流れを低減し得るかまたは遮断し得る。デバイスは、体外表面からポートにアクセスされる場合に流体の流れを遮る1つ以上の弁を含み得る。したがって、体外表面は、治療剤を送達しながら、キャリア流体の流れが止められるかまたは迂回されることを可能にする。

【0022】

デバイスの経皮部分、特に皮膚とデバイスの境界面は、最も感染が起こり得る部位である。したがって、経皮部分の少なくとも一部が、組織(皮膚)の成長を促進する周囲表面を含むことが好ましい。例えば、経皮部分の周囲表面の低い領域は、多孔性であり得るかまたは粗いものであり得る。これは、経皮部分の少なくとも一部を多孔性チタンなどの多孔性材料で作製すること、経皮部分の少なくとも一部を多孔性/粗い材料(例えばヒドロキシアパタイトまたはナノ纖維マトリクス)で被覆すること、または表面を織り込むことにより達成され得る。

10

【0023】

好ましくは、経皮部分の表面は、埋め込まれた場合、真皮と接触する場所が粗い。これは、真皮が経皮部分の表面と固い接合を形成することを促進することにより、細菌または他の微生物の進入を低減することに役立つ。さらに、デバイスに分与された機械的負荷が骨に直接伝わる場合、体外表面を介してポートにアクセスすることは、この組織境界面に負荷をかけないかまたは乱さないので、それにより感染の機会も低減される。好ましくは、経皮部分の少なくともいくらかは、平坦な周囲表面を含む。例えば、経皮部分の周囲表面の上部領域は平坦であり得る(例えば、ダイアモンド様コーティングで被覆される)。好ましくは、経皮部分の表面は、埋め込まれた場合、経皮部分の表面が表皮と隣接する場所で平坦である。該平坦な表面は、組織の成長を阻害し、きれいなまま保ち得、それにより真皮下での感染のリスクをさらに低減する。

20

【0024】

上述のように、デバイスの1つ以上のポートは、経皮部分の体外表面からアクセス可能である。好ましくは、該デバイスは、細菌の進入を防ぐかまたは低減するためのシールを含む。任意の適切なシールが使用され得る。都合のよいことに、該シールは、例えばゴムまたはシリコーン製の栓の形態である。有利なことに、シールは、抗微生物(例えば抗細菌)物質を含み、例えばゴム栓またはシリコン栓は銀が浸み込んでいてもよい。好ましくは、デバイスの体外表面は、該シールを通ってまたは該シールを介して1つ以上のポートにアクセス可能なように配置される。例えば、体外表面には、1つ以上の開口部が提供され得るかまたは取り外し可能であり得る。使用において、治療剤は、例えば開口部および栓に針を通して該剤をポートに注入することによりポートに導入され得る。シールは、デバイスの体外側から置換され得る(例えば適切な滅菌条件下)。

30

【0025】

上述のデバイスは、治療剤(1つまたは複数)を中枢神経系(例えば脳または脊髄)に送達するために使用され得る。有利なことに、上述のデバイスは、治療剤(1つまたは複数)を脳に送達するために使用される。したがって、本発明は、上述の経皮流体送達デバイスを含む神経学的装置を含み得る。該装置はまた、流体を脳実質内の1つ以上の標的部位に送達するために埋め込まれ得る1つ以上の実質内(intraparenchymal)カテーテルデバイスを含み得る。

40

【0026】

有利なことに、経皮流体送達デバイスは、埋め込み可能ルーターユニットを介して1つ以上の実質内カテーテルデバイスに連結される。埋め込み可能ルーターユニットは、経皮流体送達デバイスから受け取られる流体を、1つ以上のカテーテルデバイスに連結された1つ以上の流出口へとルート決定するための1つ以上の流入口を有し得る。都合のよいことに、該装置は、1つ以上のルーメン(lumen)を有する供給チューブを含む。好ましくは、供給チューブは、少なくとも5cm長、より好ましくは少なくとも10cm長およびより好ましくは少なくとも15cm長である。かかる長さの供給チューブを提供することは、ルーターユニットと経皮流体送達デバイスを分離するように作用して、それにより、経皮流体送達デバ

50

イスからルーターユニットに到達する感染のリスクを低減する。経皮流体送達デバイスの1つ以上のポートは、供給チューブを介して、ルーターユニットの1つ以上の流入口に連結され得る。好ましくは、経皮流体送達デバイスは、マルチルーメン(multi-lumen)供給チューブを介して複数のカテーテルデバイスに連結される複数のポートおよびそれぞれ別々に複数の流出口の1つに連結される複数の流入口を有する埋め込み可能ルーターユニットを含む。

【0027】

有利なことに、該埋め込み可能ルーターユニットは、1つ以上の流体ろ過構成要素を含む。例えば、埋め込み可能ルーターユニットは、気体(例えば空気)フィルターまたは排出口および/または細菌フィルターを含み得る。埋め込み可能ルーターユニットが、該埋め込み可能ルーターユニットを通る複数の別々の流路を有する場合(例えばそれが複数の流出口の1つに連結される複数の流入口を含む場合)、それぞれの流路に別々のろ過が適用されることが好ましい。埋め込み可能ルーターユニットの一部としてろ過を提供することは、カテーテルデバイスの近位でろ過が起こるという利点を有する。したがって、フィルターから流体送達の点までの通路の長さは最小化され、それにより流体が流体送達装置中を通過する際の、流体への汚染物または空気の導入が最小化される。

【0028】

有利なことに、該装置は、経皮流体送達デバイスの体外表面と協調してポートとの流体連絡を提供するための、(身体に対して)外部流体コネクタユニットを含む。体外表面および外部流体コネクタユニットは、一緒になって(mate)、1つ以上のポートとの必要な流体連結(1つまたは複数)を提供するように構成され得る。上述のように、体外表面は、複数のポートへのアクセスを提供し得る。次いで、外部流体コネクタユニットは、例えば経皮流体送達デバイスの中隔を貫通して、それぞれのポートに対して別々の流体アクセスを提供する複数の針を含み得る。好ましくは、体外表面が複数のポートに対するアクセスを提供する場合、流体コネクタユニットを体外表面に対して単一な特有の方向のみで取り付け得ることを確実にする1つ以上の配列(alignment)特徴が提供される。該配列特徴は、体外表面の一緒になった部分の形状ならびに外部流体コネクタユニットおよび/または配列留め金(prong)および/または任意の他の適切な物理的特徴を含み得る。かかる配列特徴の提供により、流体コネクタユニットの流体ラインが常に経皮流体送達デバイスの同じポートと流体連絡して配置されることが確実になる。適切な流体コネクタはWO 2007/104961に記載される。

【0029】

流体コネクタユニットを経皮流体送達デバイスの体外表面に固定するための固定機構(locking mechanism)が提供され得る。これは、流体コネクタユニットの、経皮流体送達デバイスからの望ましくないまたは制御されない分離を防ぐために使用され得る。外部流体コネクタユニットは、外部ポンプ(1つまたは複数)もしくはシリンジまたは該装置を介して治療剤をポンプ輸送する他の手段に連結され得る。体外流体コネクタユニットはまた、直線に並んだフィルターを含み得る。本発明はまた、上述の型の経皮流体送達デバイスの1つ以上のポートとの流体連絡を提供するために、前記デバイスの体外表面と協調するための別々の流体コネクタユニットにまで拡張される。

【0030】

経皮流体送達デバイスは、保護キャップも含み得る。該保護キャップは、経皮流体送達デバイスの体外表面に取り外し可能にかみ合わせるために配置され得る。該キャップは、取り付けられた場合、デバイスのポートへのアクセスを防ぎ得る。経皮流体送達デバイスが中隔シールを含む場合、該キャップは、好ましくは中隔シールを保護する。保護キャップを経皮流体送達デバイスの体外表面に固定するための固定機構が提供され得る。この固定機構は、保護キャップの経皮流体送達デバイスからの(例えば患者による)認められていないかまたは望ましくない分離を防ぐために使用され得る。本発明はまた、上述のように、経皮流体送達デバイスのための保護キャップにまで拡張される。該キャップ上に警告または他の指示が記され得る。キャップまたは経皮流体送達デバイスは、埋め込まれた流体

10

20

30

40

50

送達デバイス上の情報および/または治療情報を保存する電子タグを含み得る。

【0031】

流体がそこを通ってルート決定され得る1つ以上のポートを有する経皮流体送達デバイスを提供することに加えて、1つ以上のさらなるコネクタ機能が提供され得る。例えば、該デバイスは、1つ以上の電気的連結および/または1つ以上の光学連結を提供し得る。有利なことに、該デバイスの1つ以上のポートは、流体媒体を介して電気、光または超音波エネルギーを伝達するためにそれ自体が使用され得る。

【0032】

本発明のさらなる局面によると、上述の経皮流体送達デバイスを埋め込むためのジグが提供される。該ジグは、好ましくは、経皮流体送達デバイスの皮下ベース部分がその中に摩擦適合し得る骨内(例えば頭蓋骨内)の陥凹を切断するための鋸型を提供する。該ジグは、適切な陥凹を形成しながら骨に固定されることを可能にする一時的な取り付け手段(例えば骨スクリューを受けるための開口部)を含み得る。鋸型としてジグを使用して、骨内に陥凹を形成するためのドリルまたは他の骨切断デバイスが提供され得る。さらなる局面において、本発明は、上述の型の経皮流体送達デバイスを埋め込む外科的方法にも関する。好ましくは、かかる外科的手段は、上述のジグを使用する。神経学的適用のために、経皮流体送達デバイスは、好ましくは耳の近くの頭蓋骨に埋め込まれる。該方法はまた、該デバイスが埋め込まれた領域中の頭皮を局所的に薄くすることを含み得る。

【0033】

本発明のさらなる局面によると、1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに流体を供給するための1つ以上のポートを含む皮下ベース部分および体外表面を含む経皮部分を含む埋め込み可能経皮流体送達デバイスが提供され、ここで該皮下ベース部分の1つ以上のポートは体外表面からアクセス可能であり、該皮下ベース部分は、経皮部分に取り付けられた第1のパートおよび該第1のパートから突出する伸長区画を含み、該デバイスが体内に埋め込まれた場合、該伸長区画の少なくとも一部は骨内に形成された陥凹内に配置される(例えば埋められる)。好ましくは、皮下ベース部分はさらに、第2のパートを含み、第1のパートは伸長区画により第2のパートに連結される。都合のよいことに、該デバイスが骨、身体に固定された場合、伸長区画の全体は、骨内に形成された陥凹または溝内に配置される。好ましくは、1つ以上のポートのそれぞれは、第1のパートから伸長区画を介して(though)第2のパートへと伸びる流体チャネルを含む。該デバイスはまた、本明細書に記載される他の特徴の任意の1つ以上も含み得る。

【0034】

本発明のさらなる局面によると、1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに流体を供給するための1つ以上のポートを含む皮下ベース部分および体外表面を含む経皮部分を含む埋め込み可能経皮流体送達デバイスが提供され、ここで皮下ベース部分の1つ以上のポートは、経皮部分の体外表面からアクセス可能であり、該皮下ベース部分は少なくとも一部が、骨内に形成された相補的な陥凹に挿入可能であり、皮下ベース部分の少なくとも一部は、埋め込み後に骨と一体化する。好ましくは、皮下ベース部分は、粗い表面および骨一体化を促進するコーティングの少なくとも1つを含む。該デバイスはまた、本明細書に記載される任意の1つ以上の他の特徴を含み得る。

【0035】

1つ以上の流入口および1つ以上の流出口を含む埋め込み可能ルーターユニットも本明細書に記載され、ここで流体は、該1つ以上の流入口から該1つ以上の流出口へとルート決定され得る。該ルーターユニットは、1つ以上の流入口から1つ以上の流出口へとルート決定された流体から空気を除去するための空気フィルターを含み得る。埋め込み可能ルーターユニットは細菌フィルターを含み得る。好ましくは、該埋め込み可能ルーターユニットは、それぞれが別々に、複数の流出口の1つに連結される複数の流入口を含む。埋め込み可能ルーターユニットは、そこを通過する複数の別々の流路を有する場合(例えば、複数の流出口の1つにそれぞれが連結される複数の流入口を含む場合)、それぞれの流路に別々の空気ろ過が適用されることが好ましい。例えば、それぞれの流路は別々のフィルターチャ

10

20

30

40

50

ンバを含み得る。都合のよいことに、フィルター(例えばそれぞれのフィルターチャンバ)は、気体(例えば空気)排出機能またはろ過機能を提供するための疎水性層および親水性層を含む。すなわち、フィルターは、送達される液体治療剤から任意の気体(例えば空気)を分離および除去する。膜または隔膜も(例えば疎水性層に隣接して)提供され得、それを通過して任意の排出された空気が体腔中に消散する。埋め込み可能ルーターユニットは、カテーテルデバイスの一部として提供され得る。例えば、1つの流入口および1つの流出口を有する埋め込み可能ルーターユニットは、実質内カテーテルのヘッドに組み込まれ得る。

【0036】

流体を1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに供給するための1つ以上のポートを含む皮下ベース部分および皮下ベース部分から伸長する経皮部分を含む埋め込み可能経皮流体送達デバイスも本明細書に記載され、ここで該経皮部分は体外表面を含み、該皮下ベース部分の1つ以上のポートは体外表面からアクセス可能である。該皮下ベース部分は、遠くに埋め込まれたポンプからの流体を受けるための皮下流体流入口を含み得、皮下流体流入口で受けられた流体は、1つ以上のポートにルート決定され得る。有利なことに、体外表面を介して1つ以上のポートにアクセスすることは、皮下流体流入口から1つ以上のポートへの流体の流れを実質的に遮る。皮下ベース部分はまた、被験体の骨に固定され得、皮下ベース部分の少なくとも一部は、骨一体化を促進し得る。該デバイスは、本明細書に記載される他の特徴のいずれかも含み得る。

【0037】

流体を1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに供給するための1つ以上のポートを含む皮下ベース部分および該皮下ベース部分から伸長する経皮部分を含む、埋め込み可能経皮流体送達デバイスも本明細書に記載され、ここで該経皮部分は体外表面を含み、該皮下ベース部分の1つ以上のポートは体外表面からアクセス可能であり、皮下ベース部分は経皮部分に取り付けられ得る第1のパートおよび該第1のパートから突出する伸長区画を含み、ポートにより画定される流体チャネルは、該伸長区画を通って伸長し、該デバイスが体内に埋め込まれる場合、伸長区画の全体は、骨内に形成された陥凹内に配置される。

【0038】

1つ以上の埋め込まれたデバイスへの1つ以上の連結を含む皮下ベース部分および該皮下ベース部分から伸長する経皮部分を含む埋め込み可能経皮アクセスデバイスも本明細書に記載され、ここで該経皮部分は体外表面を含み、皮下ベース部分の1つ以上の連結は体外表面からアクセス可能である。好ましくは、皮下ベース部分は、被験体の骨に直接固定され得、埋め込み後の骨一体化を促進するように構成される。該デバイスにより提供された1つ以上の連結は、光学的、電気的または流体的な連結の少なくとも1つを含み得る。有利なことに、皮下ベース部分は、複数の埋め込まれたデバイスに対して複数の連結を含む。

【0039】

したがって、埋め込み可能の経皮流体送達デバイスが本明細書に記載される。該デバイスは、皮下ベース部分を含み得る。該皮下ベース部分は、流体を1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに供給するための1つ以上のポートを含み得る。経皮部分が提供され得る。該経皮部分は皮下ベース部分から伸長し得る。該経皮部分は体外表面を含み得る。該皮下ベース部分の1つ以上のポートは、好ましくは体外表面からアクセス可能である。有利なことに、該皮下ベース部分は、被験体の骨に直接固定され得る。該デバイスは、本明細書に記載される他の特徴のいずれか1つ以上を含み得る。

【図面の簡単な説明】

【0040】

ここで本発明は、添付の図面を参照して、例示のみのために説明される。

【図1】図1は、本発明の埋め込み可能神経学的薬物送達装置を示す。

【図2】図2は、被験体に埋め込まれた図1のデバイスを図示する。

【図3】図3a～3dは、図1の装置の経皮薬物送達ポートを通る種々の断面図を示す。

【図4】図4は、組み立てた場合の図1の装置の経皮薬物送達ポートを示す。

【図5】図5a～5cは、図1の装置の経皮薬物送達ポートを作製するための1つの方法を示す

10

20

30

40

50

- 【図6】図6は、図1～5に示される薬物送達ポートを埋め込むための誘導デバイスを示す。
 - 【図7】図7a～7gは、図1の神経学的薬物送達装置を埋め込むための外科的技術を示す。
 - 【図8】図8は、本発明のさらなる埋め込み可能神経学的薬物送達装置を図示する。
 - 【図9】図9a～9cは、図8の装置の経皮薬物送達ポートをより詳細に示す。
 - 【図10】図10は、本発明のさらなる埋め込み可能神経学的薬物送達装置を示す。
 - 【図11】図11は、図10の装置の空気/細菌フィルターおよび経皮薬物送達ポートを示す。
 - 【図12】図12は、図10および11に示す空気/細菌フィルターの分解図である。 10
 - 【図13】図13は、本発明のさらなる埋め込み可能神経学的薬物送達装置を示す。
 - 【図14】図14は、別個のフィルターユニットを有する本発明のさらなる埋め込み可能神経学的薬物送達装置を図示する。
 - 【図15】図15は、CSFポンプを有する本発明のさらなる埋め込み可能神経学的薬物送達装置を示す。
 - 【図16】図16は、頭蓋骨に経皮薬物送達ポートを固定するための骨取り付け技術を図示する。
 - 【図17】図17は、頭蓋骨内に埋め込まれた場合の図16のデバイスを示す。
 - 【図18】図18は、弁が付された経皮薬物送達ポートを示す。
 - 【図19】図19は、治療剤を送達するための針が挿入された、図18の弁が付された経皮薬物送達ポートを示す。 20
 - 【図20】図20は、図18および19に示される弁が付された経皮薬物送達ポートの分解図である。
- 【発明を実施するための形態】
- 【0041】
- 図1を参照すると、本発明の埋め込み可能神経学的薬物送達装置が示される。該装置は、内部リザーバを含み、単一ルーメン供給チューブ6の第1の端に連結された流出口4を有する定圧ポンプ2を含む。定圧ポンプ2が示されるが、任意の埋め込み可能ポンプ(例えば一定またはプログラム可能流速ポンプ)が使用され得ることに留意すべきである。供給チューブ6の第2の端はポートユニット10の流入口8に連結され得る。ポートユニット10は、二ルーメン(dual-lumen)供給チューブ14によりルーターユニット12の2つの流入口に連結された2つの流出口を含む。ルーターユニット12は、それぞれ神経学的カテーテルデバイス18に連結可能である2つの流出口16を含み、それぞれは供給チューブ14のそれぞれのルーメンと流体連絡している。 30
- 【0042】
- ポートユニット10は、皮下部分20および体外表面24を有する経皮部分22を含む。皮下部分20は、頭蓋骨内に適切な形状で形成された陥凹への少なくとも部分的な挿入に適している。特に、皮下部分20は、埋め込み後の骨との生体一体化を促進する物質で被覆され、したがって骨スクリュー等の必要なく頭蓋骨に固定される。すなわち、皮下部分20は、骨と一体化(骨一体化(osteointegrating)ともいう)されている。この例において、皮下部分20の外部表面に提供されるコーティングは、ヒドロキシアパタイトと合わされたプラズマ溶射チタニウムを含む。同様の効果を生じるために他のコーティングまたは表面仕上げが提供され得る。 40
- 【0043】
- 皮下部分20は、単一構成要素として形成され得るが、3つの別々の機能部分を含む。特に、皮下部分20の第1の実質的に円柱形のパート26は、伸長連結区画30により第2の実質的に円柱形のパート28に連結される。図3を参照して以下により詳細に記載されるように、第2の実質的に円柱形のパート28は、ポンプ流出口4からのキャリア流体を受けるための流入口8およびルーターユニット12を介して2つのカテーテル18のそれぞれに流体を供給するための別個のルーメンを含む二ルーメン供給チューブ14のための出口を有する。第1の実 50

質的に円柱形のパート26は経皮部分22にも取り付け可能であり、それにより2つのカテーテルデバイス18への別々の流路への外部アクセスが可能になる。特に、体外表面24は、流体(例えば薬物または他の治療剤)を、ポンプ2からカテーテルデバイス18へと流れる流体流れ中に注入することを可能にする2つのシールされたアクセスポートを含む。

【0044】

経皮部分22の体外表面24に取り外し可能に取り付けられ得る外部流体コネクタユニット23も提供される。コネクタユニット23がポートユニット10に取り付けられるかまたは一緒になる場合、一对の突出針29はシールを貫通し、それによりポートユニット10の2つのポートへの別々の流体アクセスが提供される。流体コネクタユニット23の針は、外部薬物ポンプ27の異なるチャネルに別々に連結され得るかまたはマルチルーメンチューブ25を介して個々のポンプに別々に連結され得る。この様式では、流体コネクタユニット23は、治療剤等のカテーテルデバイス18への送達を可能にするために、ポートユニット10の異なるポートへの別々の流体アクセスを提供する。流体コネクタユニット23は、同じ針が常に同じポートにアクセスすることを確実にするために、一方方向のみで体外表面24に取り付け可能であり得る。必要に応じて、流体コネクタユニット23を体外表面24に固定するための固定機構も提供され得る。

10

【0045】

第1の実質的に円柱形のパート26は、伸長連結区画30により第2の実質的に円柱形のパート28に連結される。該伸長連結区画30は、第1および第2の実質的に円柱形のパート26および28の間に必要な流路を提供する多数のルーメン(この場合3つ)を含む。また、かかる伸長連結区画30を提供することは、感染のリスクを低減するという利点を有する。感染のリスクはさらに、ポートユニット10とルーターユニット12の間に間隔をあけることによって低減される。この事は以下により詳細に記載される。

20

【0046】

図2を参照すると、体内に埋め込まれた場合の図1を参照して記載される薬物送達装置が図示される。公知の型の中隔ポンプを含み得る定圧ポンプ2は、図2には示されないが、腹部に埋め込まれる。ポンプ2から伸びる供給チューブ6は、皮下をくぐって被験体の頭部まで伸びる。ポートユニット10は、耳の近くの頭蓋骨内に適切な寸法で形成された陥凹内に固定され、ポートユニットを頭蓋骨に固定する技術は、図6および7a～7gを参照して以下により詳細に記載される。供給チューブ6はポートユニット10の流入口8に連結され、ポートユニット10から出るニルーメン供給チューブ14は頭皮の下を皮下的にくぐりルーターユニット12まで伸びる。ルーターユニット12は、カテーテルデバイス18が頭蓋骨の穴を通り脳実質に進入する点の近位で、例えば骨スクリューを使用して頭蓋骨に固定される。

30

【0047】

定圧ポンプ2は、食塩水(例えば緩衝化食塩水)または人工脳脊髄液(CSF)などのキャリア流体を貯蔵するリザーバを含む。ポンプ2は、ポンプ2の表面に提供された再充填ポート中の経皮注射により、公知の様式で再充填可能であり得る。埋め込み後、ポンプ2は、供給チューブ6を介してキャリア流体を圧力下でポートユニット10に供給する。ポートユニット10は、小流量のキャリア流体を、ニルーメン供給チューブ14およびルーターユニット12を介してカテーテルデバイス18のそれぞれに継続的に方向付けるように配列される。それぞれのカテーテルデバイス18の遠位端40は、求められる標的部位で脳実質内に正確に配置される。適切なカテーテルデバイスの例はWO 03/077785に記載される。脳内の求められる標的部位の近くにカテーテルを配置するための技術はUS 6609020およびWO 03/077784に記載される。これらの書類の内容は、参照により本明細書に援用される。

40

【0048】

埋め込み後の大部分の時間、薬物送達装置は、カテーテルデバイス18を介して小容量のキャリア流体を脳実質内にポンプ輸送するように配列される。一定または実質的に一定の流量のキャリア流体は、組織の内側への成長のためにカテーテルデバイス18が詰まる危険を低減する。このことは、0.25mm未満の外径を有する微細チューブを含むカテーテルデバイスの慢性的な埋め込みを可能にする。治療剤の送達が必要な場合、ポートユニット10の

50

経皮部分22の体外表面24は、それぞれのカテーテルデバイス18に対する流路に別々のアクセスを提供し、したがって必要な用量の治療剤が標的部位(1つまたは複数)に送達されることを可能にする。かかる治療剤の送達は、それぞれのカテーテルを介して継続的に(例えば数時間または数日間の期間にわたり)並行して行われ得る。代替的に、治療剤の送達は、送達された薬剤に関連する任意の副作用を最小限にするために連続して(例えばそれぞれのカテーテルにより順番で)行なわれ得る。

【0049】

長年の間、血液脳関門を迂回してカテーテルにより障壁が貫通される点で脳実質に侵入する感染の危険を最小限にする神経学的適用のために、充分に埋め込み可能な薬物送達システムが好まれてきた。しかしながら、かかる充分に埋め込み可能なシステムは、多くの欠点を有することが見出された。例えば、貯蔵容量が制限され得、しばしば短い保管寿命を有するかまたは特定の環境下(例えば特定の温度)で保存する必要がある薬物を送達するという問題が生じる。また、単一の埋め込まれたポンプの使用は、多数のカテーテルを使用して異なる部位に正確な容量で流体を送達する場合に必要な流量の制御を提供しない。特に肥満の患者において皮下に埋め込まれたポンプの再充填ポートにアクセスすることも困難であり得、治療剤の任意の皮下での漏れにより、かかる薬剤に対する免疫応答が誘起され得る。経皮アクセスポートまたは再充填ポートは以前から提唱されてきたが、かかるポートは胸部に埋め込み可能である傾向があり、それによりシステムの死容量(dead volume)を増加させる長い供給チューブの長さが必要となる。このさらなる死容量は、薬物送達における制御を低下させ、それにより特定の環境での治療効果が低減する。

10

【0050】

図1および2に図示される薬物送達装置は、頭蓋骨に取り付けられたポートユニット10を含むが、該装置は、経皮部分22の封入物が、血液脳関門を迂回する感染のリスクの許容され得ない増加を導入しないように構成される。該装置の多くの特徴は、以下に記載されるように感染のリスクを最小化し、かかる特徴のいくつかまたは全ては、必要に応じて該装置に含まれ得る。

20

【0051】

ポートユニット10の皮下部分20は、伸長連結区画30により第2の実質的に円柱形のパート28に連結される第1の実質的に円柱形のパート26を含む。以下に説明されるように、皮下部分20の大部分は、頭蓋骨内に形成された陥凹内に配置される。特に、伸長連結区画30の大部分は、頭蓋骨内に形成された溝穴(slot)または陥凹内に埋められる。好ましくは、伸長連結区画30は、頭蓋骨の外表面にほぼ面一にされ(sub-flush)、埋め込み後は、伸長連結区画30の頂部に骨細片等が配置される。このことにより、埋め込み後に骨が伸長連結区画30の頂部上に再度成長することが可能になる。かかる骨の成長後、第1の実質的に円柱形のパート26は、頭蓋骨内に埋められた領域により第2の実質的に円柱形のパート28と分離される。これは、感染が最も起こりやすい供給チューブ連結部とポートユニット10の経皮パートの間の感染障壁として機能する。すなわち、該配列により、皮膚と突出経皮部分22の間の境界面で生じる任意の感染が、供給チューブ14を通じて、血液脳関門を迂回するカテーテルデバイスに通じる種々のチューブの外表面に沿って移動する機会が低減される。さらに、ポートユニット10の経皮パートの大きさが最小化されて必要とされる切開の大きさが低減され、それにより感染のリスクがさらに低減される。

30

【0052】

また、ルーターユニット12は、ポートユニット10から離れて配置されることが理解され得る。この例において、ルーターユニット12は、約15cmの二ルーメンチューブ14によりポートユニット10から分離される。上述のように、感染が最も起こりやすい部位は皮膚とポートユニット10の経皮部分22との境界面である。したがって、ポートユニット10からのチューブとカテーテルデバイス18の間にルーターユニット12を提供することで、感染に対するさらなる障壁が導入される。

40

【0053】

送達されるキャリア流体または治療剤中に存在する任意の細菌を除去するために、装置

50

内に細菌フィルターが提供され得る。例えば細菌フィルターは、ポートユニット10内(例えば第2の実質的に円柱形のパート28中)および/またはルーターユニット12中に配置され得る。また、もしくは代替的に、ポンプ2も細菌フィルターを含み得る。該装置はまた、脳に送達される流体中に存在する任意の気泡を除去するための空気フィルターを含み得る。かかる気泡は、チューブ間の連結部またはポートユニット10への治療剤の注入点で最も生じやすい。この例において、空気フィルターは、カテーテルデバイス18にできるだけ近くなるようにルーターユニット12中に配置され、それにより装置からできるだけ多くの空気が除去される。代替的に、または付加的に、空気フィルターは、ポートユニット10内、例えば第2の実質的に円柱形のパート28内に提供され得る。

【0054】

10

図3a～3dを参照すると、ポートユニット10の皮下部分20の内部構成が示される。特に、図3b、3cおよび3dは、図3aに示される面I-I、II-IIおよびIII-IIIのそれぞれを通る断面図である。

【0055】

先に概要を示されるように、ポートユニット10の皮下部分20は、伸長連結区画30により第2の実質的に円柱形のパート28に連結された第1の実質的に円柱形のパート26を含む。

【0056】

圧力下で遠くに配置されたポンプからの流体を受ける第2のパート28上に提供される流入口8は、伸長連結区画30を通って第1のパート26まで進む流入導管(inflow conduit)50と流体連絡している。2つの流出導管(outflow conduit)52aおよび52bも、第1のパート26から伸長連結区画30を介して第2のパート28へと戻るようにルート決定される。流出導管52aおよび52bは、ニルーメン供給チューブ14のルーメンと流体連絡している。第1のパート26は、2つの垂直チャネル54aおよび54bも含む。流入導管50は、流量制限チャネル56aおよび56bを介して、垂直チャネル54aおよび54bのそれぞれと流体連絡している。連結チャネル58aおよび58bは、垂直チャネル54aおよび54bとそれぞれの流出導管52aおよび52bの間に流体連絡を提供する。

20

【0057】

2つの垂直チャネル54aおよび54bは、一方の端で、ポートユニット10の経皮部分22の一部として提供され得るゴム栓60で密封され、該ゴム栓60は図3dに示される。ゴム栓60は、流体送達針62aおよび62bが、垂直チャネル54aおよび54bのそれぞれに進入するのを可能にする。流体送達針がその関連する垂直チャネルに挿入された場合、垂直チャネルへのキャリア流体の流れは実質的に遮られる。それに代わり、針の先端から放出された流体は、関連する連結チャネルおよび流出導管を通って取り付けられたカテーテルデバイスへと通過する。かかる配列により、それぞれのカテーテルデバイスを介して送達される治療剤の種類、量および流速が別々に制御されることに留意すべきである。挿入された流体送達針がない場合、流れ制限チャネル56aおよび56bは、それぞれの垂直チャネルにキャリア流体を分配する。流れ制限チャネル56aおよび56bはまた、それぞれのカテーテルデバイスを通過するキャリア流体の量に対して別々の流れ制御を提供する機能を実行する。針/中隔に基づく流体連結は上述されるが、代替的に針のない(needleless)流体連結が提供され得ることに留意すべきである。

30

【0058】

40

上述の例は、2つのカテーテルデバイスに流体を送達することに適したポートユニットを例示するが、より少いかまたはより多いカテーテルを用いた使用のために同様のポートユニットが作製され得ることに留意すべきである。さらに、キャリア流体を連続して流すことが特定の適用(例えばそうしなければ詰まり得る非常に細いカテーテルを使用した場合)に有利であるが、不可欠ではない。したがって、キャリア流体のための流入口はないが、上述されるものと同様のポートユニットが提供され得る。

【0059】

図4を参照すると、キャリア流体の連続供給なしでの使用のためのポートユニット110が図示される。ポート110は、皮下部分120および体外表面124を有する経皮部分122を含む。

50

皮下部分120は、伸長連結区画130により第2の実質的に円柱形のパート128に連結される第1の実質的に円柱形のパート126を含む。4ルーメン供給チューブ114の近位端は、第2のパート128から突出する。4ルーメン供給チューブ114の遠位端は、4つの別々のカテーテルデバイス(示さず)が連結されるルーターユニット(示さず)で終結し得る。

【 0 0 6 0 】

第1の実質的に円柱形のパート126は、第1のパートから伸長連結区画130を介して第2のパート128まで通過する4つの導管と別々に流体連絡する(*fluid with*)4つの垂直内部チャネルを含む。4つの導管は、4ルーメン供給チューブ114のそれぞれのルーメンと別々に流体連絡する。パートユニット110の経皮部分122は、垂直チャネルの一方の端を密封するゴム栓(示さず)を含む。該ゴム栓を通して、垂直チャネルのいずれか1つ以上に流体送達針が挿入され得、それにより流体が、それぞれの導管に沿って、関連するカテーテルデバイスへとポンプ輸送される。この様式では、流体は、必要に応じて、必要なカテーテルデバイス(1つまたは複数)へと供給され得る。

【 0 0 6 1 】

したがって、パートユニット110は、図1～3を参照して記載されるパートユニット10と同様であることが理解され得るが、腹部ポンプからのキャリア流体の連続供給を提供するための流入口は含まない。パート110を含む装置は、急性または短期間の注入が必要な場合は、詰まりを防ぐために充分に大きな直径を有するカテーテルと共に使用され得る。

【 0 0 6 2 】

図5a～5cを参照すると、図4に示されるもののようなパートユニットをPEEKなどの可塑性材料から成形するための方法が記載される。

【 0 0 6 3 】

図5aは、第1のパート152、第2のパート154、ならびに第1および第2のパートを連結する伸長区画156を含むパートユニットの成形された可塑性皮下部分150を示す。成形プロセスの間に、4つのワイヤ158は皮下部分150を通って伸長して4つの流体導管を形成する。それワイヤ158の1つと交差する4つの針160は、垂直チャネルを提供する。成形後、ワイヤ158および針160は引き抜かれて必要な導管およびチャネルのそれぞれを形成する。次いで、外側に成型(*over-moulded*)された、即ち覆われた4ルーメン供給チューブ162は、パートユニットの第2のパート154に取り付けられ得る。供給チューブ162の外部鞘は、固定スクリュー166により所定の位置に固定される。所定の位置に鞘を固定する前に、供給チューブ162のそれぞれのルーメンとパート内の導管の1つの間に流体連結が提供される。上述のように、供給チューブ162の遠位端はルーターユニット168に連結され得る。

【 0 0 6 4 】

次いで図5bに示されるように、経皮部分180は例えばレーザー溶接を使用して、皮下部分150の第1のパート152の表面に取り付けられ得る。また、成形の間に形成された導管190の端は、プラグ188を使用して密封される。経皮部分180は、皮下部分150の第1のパート152中に形成された4つの垂直チャネル184の端を密封するゴム栓182を含む。経皮部分180はまた、それぞれ、針がゴム栓182を介して関連する垂直チャネル184の1つへと通過できるようにする4つのアクセスホールを有する、体外表面186を含む。

【 0 0 6 5 】

図5cは、チタンの層200をパートユニットの下部194にプラズマ溶射する工程の後のパートユニットを示す。このプラズマ溶射工程は、ヒドロキシアパタイトの層を適用する工程が後に続き得る。経皮部分180の上部196は、この手順の間にマスク(*masked*)され、そのためにチタンまたはヒドロキシアパタイトで被覆されないことに留意すべきである。この上部196は、平坦な表面を提供するダイアモンド様コーティング(DLC)192を含み得るか、またはチタンなどの平坦な材料で作製され得る。

【 0 0 6 6 】

先に説明されるように、皮下部分150は、それが埋め込まれた頭蓋骨193と骨一体化し、これは図5cの挿入図に示される。図5cの挿入図にも示されるように、パートユニットの下部194は、真皮195(真皮と骨膜の間に改善された境界面を提供するように薄くもなり得る)

10

20

30

40

50

が粗い表面中に成長または粗い表面と生体一体化するように伸長する。皮膚の表皮197は、上部196の平坦な表面に隣接して位置するように配列されるが、表面と接着はしない。経皮部分180の上(平坦)部の定期的な洗浄を行ない、組織が接着しないことを確実にし得る。この配列により、ポートユニットが袋状に(marsupialised)ならず感染のリスクも低減されることが確実になる。

【0067】

本明細書に記載のポートユニットを形成するために、多くの他の技術または上述の技術の変形を使用し得ることに留意することが重要である。特に、当業者は、かかるポートユニットが信頼性があり、かつ経済的な様式で製造され得る種々の方法を認識している。

【0068】

図6は、上述のポートユニット(例えばポートユニット10または110)の埋め込みを容易にするように設計された埋め込み補助具250を示す。該埋め込み補助具250は、下部(頭蓋骨に面する)表面258に提供される一対のフランジ254および複数の骨ピン256を有する橈円形金属ブロック252を含む。したがって、該埋め込み補助具250は、フランジ254中の穴を通った骨スクリュー260により一時的に頭蓋骨に固定され得る。金属ブロック252はまた、除去可能ドリルホールスリーブを受け得る一対のドリル誘導ホール262および相互連結金属スロット264を含む。ドリルホールスリーブ、誘導ホール262およびスロット264の寸法および間隔は頭蓋骨に取り付けられるポートユニットの寸法に対応する。以下に記載されるように、埋め込み補助具250は、頭蓋骨が、ポートユニットの皮下部分を受けるような形状の陥凹を形成するように、切断ツールを使用して切断されることを可能にする。

【0069】

図7a～7gを参照すると、図6を参照して記載される埋め込み補助具を使用して、図1～3を参照して記載されるポートユニットおよびルーターユニットを含む神経学的装置を埋め込むための外科的方法が記載される。

【0070】

図7aは、鋳型を使用した、被験体の耳の後ろに皮膚弁300を区画する方法における第1の工程を示す。頭蓋骨に印をつける様式で、位置302で頭皮にも穴が開けられる。また、カテーテルバール(burr)ホールおよびルーターユニットが配置される部位で、より大きな皮膚弁304が作製される。図7bは、裏返された後の皮膚弁300を示す。この段階で皮下組織も除去される。

【0071】

図7cは、骨スクリュー260により頭蓋骨に取り付けられた、図6を参照して記載される埋め込み補助具250を図示する。配列補助具250は、参照印として頭蓋骨に作製された穿刺印を使用して、所定の位置に配置される。ドリルホールスリーブ266はドリル誘導ホール262に配置され、ドリル310は頭蓋骨に順番に2つの穴を形成するためにそれぞれの穴に通される。穴を開けられたそれぞれの穴は、約5mmの深さを有する。

【0072】

図7dは、ドリル誘導ホール262からドリルホールスリーブ266を除去した後に行われる、振動鋸(oscillating saw)320を使用しておよそ1mmの幅の溝を切断する工程を示す。次いで、頭蓋骨から埋め込み補助具250を取り外す。図7eは、遠位スロット331をおよそ2mmに広げるために2mmバールデバイス330を使用する次の工程を示す。

【0073】

次いで、図7fは、図4を参照して記載されるポートユニット110が取り付けられる衝撃装置340を使用して、頭蓋骨中の適切な形状のホール342とぴったりと合う連結にポートユニット110をトントン打ち込む工程を示す。ルーターユニット344およびカテーテル350もこの段階で埋め込まれ得る。

【0074】

最終的に、図7gに示されるように、衝撃装置340はポートユニット110から取り外され、スロット352は、骨細片で埋め戻される。次いで、ポートユニット110の皮下部分120は実質的に頭蓋骨内に埋められることおよび経皮部分122は、体外表面124を提供するように頭

10

20

30

40

50

皮を通って突出することが理解され得る。

【0075】

上述の外科的埋め込み方法は、ポートユニットがどのようにして外科的に埋め込まれ得るかということの单なる一例であり、当業者は、上述の方法の無数の変形が可能であることを理解する。例えば、上述の皮膚の皮膚弁を形成する代わりに、直線状の切開またはL字型(ホッケーのスティック)切開が皮膚に作製され得る。次いで、皮膚は切開の両側で薄くされ得、ポートユニットの経皮部分180を収容するために充分な皮膚が除去される。ポートユニットは、頭部の他の領域または体内の異なる骨にも取り付けられ得る。例えば、治療剤の脊髄への送達が必要な場合、ポートユニットは胸骨に取り付けられ得る。口内(例えば顎の骨)に該デバイスを取り付けることも可能である。口に取り付けられたデバイスは、(例えばセラミック製の)歯の形状をとり得るか、または歯を通過し得る。

10

【0076】

図1~7を参照して上述される例は、伸長連結部分により連結された2つの実質的に円柱形のパートを含むポートユニットを記載する。かかるポートユニットは、頭蓋骨に確実に固定され得、ポートユニットの経皮部分から埋め込まれたカテーテルデバイスに達する感染に対する障壁を提供し得る。

【0077】

図8は、4ルーメン供給チューブ414によりルーターユニット412に連結されたポートユニット410を含む神経学的装置を図示する。実質内カテーテルデバイス418は、ルーターユニット412に連結される。ルーターユニット412は、細菌フィルターも含む。

20

【0078】

図9aを参照すると、図8に図示されるポートユニット410がより詳細に示される。ポートユニット410は、皮下部分420および体外表面424を有する経皮部分422を含む。皮下部分420は、その長さの大部分に沿って伸びる複数の突出するブローチングフィン(broaching fin)421を含む。皮下部分420はまた、伸長区画430がそこから突出する第1の実質的に円柱形のパート426を含む。伸長区画430の遠位端は、供給チューブ414の4つのルーメン434のそれぞれに入り、別々の流体連結を提供するための4つの突出する堅いチューブ432を含む。経皮部分422は、ポートユニット410を通過する4つの別々の流体チャネルを密封する体外表面424からアクセス可能なゴム栓を含む。ゴム栓を通した流体送達針の挿入により、ポートユニットの別々の流体チャネルへの流体アクセスが提供され、それにより供給チューブ414およびルーターユニット412を介して取り付けられたカテーテルデバイスへと流体がポンプ輸送される。

30

【0079】

図9bは、被験体の頭蓋骨440中に形成される、図9cに示されるような鍵状の陥凹442中に埋め込まれたポートユニット410の側面図を示す。埋め込みは、衝撃装置等を使用して、ポートユニット410を陥凹に押し込み、それによりフィン421が骨に切れ込みを入れ、ポートユニットが所定の位置に固定されることにより行なわれ得る。フィン421と組み合せたポートユニットの鍵様の形状は、ポートユニット410を所定の位置に固定するように働き、その任意の望ましくない移動(例えば回転)を防ぐ。皮下部分422の大部分は、経皮部分422が皮膚の穴を通過しつつ頭蓋骨440の外表面の下に配置される。ポートユニット410の伸長区画430および供給チューブ414の近位端も、骨細片444で埋め戻される開口部の頭蓋骨の外表面の下に埋められる。皮膚446の真皮は、皮下部分422および経皮部分422の粗い表面に対して密封をする。皮下組織(hypodermis)即ち皮下組織(subdermal tissue)448は、ポートユニット埋め込みの領域で薄くされ、それにより真皮と骨膜の間に生きたシールが提供されることが可能になることも留意される。

40

【0080】

供給チューブ414とポートユニット410の伸長区画430を一体化することが可能であることも留意すべきである。例えば、供給チューブの近位端は、第1の実質的に円柱形のパート426から直接突出して、皮下部分422の埋められた伸長区画を形成し得る。

【0081】

50

図10～12は、ポートユニット510、供給チューブ514、ルーターユニット512および4つのカテーテルデバイス518を含むさらなる神経学的装置を示す。特に、図10は被験体に埋め込まれた装置を示し、図11は、埋め込み前の装置を示し、図12はフィルターユニットの構成要素をより詳細に示す。

【0082】

図10および11を参照すると、ポートユニット510が供給チューブ514によりどのようにルーターユニット512に連結されるかが理解され得る。カテーテルデバイス518は、ルーターユニットの流出口にそれぞれ連結される。ポートユニット510は、図8および9a～9cを参照して上述されるポートユニット410に類似する。しかしながらルーターユニット512は、空気フィルター機能を提供する。

10

【0083】

図12を参照すると、ルーターユニット512の構造がより詳細に示される。ルーターユニット512は、4チャンバー流出部分520、親水性(細菌)フィルター522、4チャンバー流入部分524、疎水性フィルター526および中隔528を含む。以下により詳細に示すように、供給チューブ514の4つのルーメンを通りルーターユニット512へと通過した流体は、別々に濾過され、流出口530を介してそれぞれのカテーテルデバイス518にアウトプットされる。すなわち、ルーターユニットを通るそれぞれの流路は、別々に濾過され、異なるカテーテルデバイス518へとルート決定される流体は混合されない。

【0084】

操作中、供給チューブ514のそれぞれのルーメンからの流体は、流入部分524の流入チャンバーのそれぞれの1つに通される。流体の液体は、親水性フィルター522に引きつけられ、親水性フィルター522を介して流出部分520の関連する流出チャンバーへと通過する。気体(例えば空気)は、親水性フィルター522を通過しない。流出部分520のそれぞれのチャンバーからの流体は、カテーテルデバイス518に順に連結される流出口530へと通る。疎水性フィルター526は液体に対して障壁として働くが、任意の気(例えば空気)泡は通過させる。したがって、気体(例えば空気)は流体から除去され、中隔528を通って体内に消散される。親水性フィルター522はまた、細菌ろ過機能を提供するようにも構成され得る。

20

【0085】

図10から理解され得るように、ルーターユニット512は、カテーテルデバイス518に可能な限り近くに配置される。これは、空気の除去が可能な限り下流で行なわれることを確実にし、それによりカテーテルデバイス518から放出される流体中に存在する空気の量を最小限にする。特に、空気ろ過は、空気を導入し得るポートユニット510およびチューブ連結部の大部分から離れて行なわれる。

30

【0086】

図13を参照すると、本発明の神経学的装置のさらなる態様が示される。該装置は、腹部埋め込み可能定圧ポンプ602、経皮ポートユニット610、ルーターユニット612およびカテーテルデバイス618を含む。単一ルーメン供給チューブ606は、ポンプ602からルーターユニット612へとキャリア流体を供給する。4ルーメン供給チューブ614は、ポートユニット610からルーターユニット612への4つの別々の流路を提供する。ポートユニット610は、好ましくは図4を参照して記載される型のポートユニットである。該装置は、腹部ポンプ602により供給される流体の流れが低流速で継続的にカテーテルデバイス618にポンプ輸送され、かかるデバイスの詰まりを防ぐように配列される。治療剤を含む流体はまた、ポートユニット610へとポンプ輸送され得、ルーターユニット612を介してそれぞれのカテーテルデバイス618へと方向付けられる。ルーターユニット612は、細菌フィルターおよび/または空気フィルターを含む。

40

【0087】

図14は、図13を参照して記載されるデバイスの変形を図示する。腹部ポンプ602からのキャリア流体は、単一ルーメン供給チューブ606を介してフィルターユニット620へとポンプ輸送される。フィルターユニット620は、受け取ったキャリア流体を、供給チューブ622の近位端で4つのルーメンにルート決定された4つの流れに分割する。供給チューブ622の

50

遠位端で、4つのルーメンは、それぞれカテーテルデバイス618に連結された4つの別々のチューブに分かれる。ポートユニット610は、4ルーメン供給チューブ624によりフィルターユニット620に連結され、フィルターユニット620を通って4つの別々の流体流れへの4つの流体連結を提供する。したがって、治療剤は、ポートユニット610からカテーテルデバイス618のいずれか1つにポンプ輸送され得る。

【0088】

図15は、図13に示されるものの代替的な配列を図示する。定流量のキャリア流体を供給するために使用される腹部ポンプに代わって、脳質シャント640およびポンプ642が代わりに提供される。この配列では、キャリア流体の供給の代わりに、定流量の脳脊髄液(CSF)が、ルーターユニット612を通過する。

10

【0089】

上述の経皮流体ポートデバイスは、頭蓋骨内に形成される適切な陥凹内に押し付けて適合される。多くの代替的な固定配列を使用して、ポートユニットが頭蓋骨に固定され得る。

【0090】

図16および17は、骨716内に形成される相補的な陥凹714にかみ合う突出する円柱形部分712を有するポートユニット710を図示する。図16の上挿入図に示すように、円柱形部分712は打ち抜き(perforation)718を含む。図16の下挿入図に示すように、相補的な円形の溝または陥凹714は、任意に中央の円形アイランド720を含み、骨内に形成され得る。円形の穴が形成される(すなわち中央の円形アイランド720がない)場合、円柱形部分712の内部の空洞を充填するために骨細片が使用され得る。図17は、所定の位置に固定された場合の図16のデバイスを図示する。再度、ポートユニット710は、ユニットを皮下に出すポートまたは流体チャネルへのアクセスを可能にする体外表面724を有する。

20

【0091】

供給チューブ730は、円柱形部分712に形成されるスロットを通ってルート決定され得る。かかる供給チューブ730は、少なくとも部分的に骨内に形成される溝内に埋められ得る。例えば、供給チューブ730の近位端は、上述のものと同様の様式で骨内に埋められる伸長区画を形成し得る。

【0092】

次に、図18~20を参照すると、図1~3を参照して上述されるポートの変形が示される。

30

【0093】

図18は、弁が付されたポートユニット800の構成要素を示す断面図である。弁が付されたポートユニット800は、ハイポチューブ(hypotube)806で抑えられるワッシャー802およびガスケット804を含むが、そうでなければ腔内での移動が自由である。隔壁808も提供される。流体が流入口818から流出口820へと流れることが可能な第1の状態にある場合のポートユニット800を図18に示す。特に、ガスケット804が流入口チャネル810を塞ぐことなく圧力下で流入口818において受け取られた液体が流出口820へと流れ得ることが理解され得る。

【0094】

図19は、中空針830が隔壁808を通って挿入され、それによりワッシャー802に対して押し下げられる場合の弁が付されたポートユニット800を示す。この第2の状態において、ワッシャー802は、ガスケット804を加圧し、それにより流入口チャネル810からの流体の流出が遮られる。したがって、流入口818から流出口820への流路は遮断される。代わりに、挿入された針830を通って分配された流体は、流出口820および前方の埋め込まれたカテーテルデバイスへとポンプ輸送され得る。

40

【0095】

図20は、弁が付されたポートユニット800の内部構成要素の分解図を示す。上述のポートユニットと同様に、弁が付されたポートユニット800は、骨内に形成された陥凹内に配置され得る皮下部分およびそこから突出する経皮部分を有し得る。

【0096】

50

上記の例は本発明の単なる例示であることを再度思い出すべきである。単一のポート、2つのポートまたは4つのポートを有するポートユニットが、先に詳細に記載されるが、本発明は種々の数のポートを有するポートユニットに対しても同等に適用可能である。さらに、ポートユニットの製造方法およびポートユニットを埋め込む方法は単なる例示である。種々の製造技術および/または埋め込み技術の使用が可能である。さらに、上述のデバイスは体内への流体の送達における使用について記載されるが、かかるデバイスは、体内から流体を抽出するためのシャントにも使用し得ることに留意すべきである。したがって、先に詳細に記載される経皮流体送達デバイスは、経皮流体送達デバイスまたは経皮流体抽出デバイスとして使用し得る。

【図1】

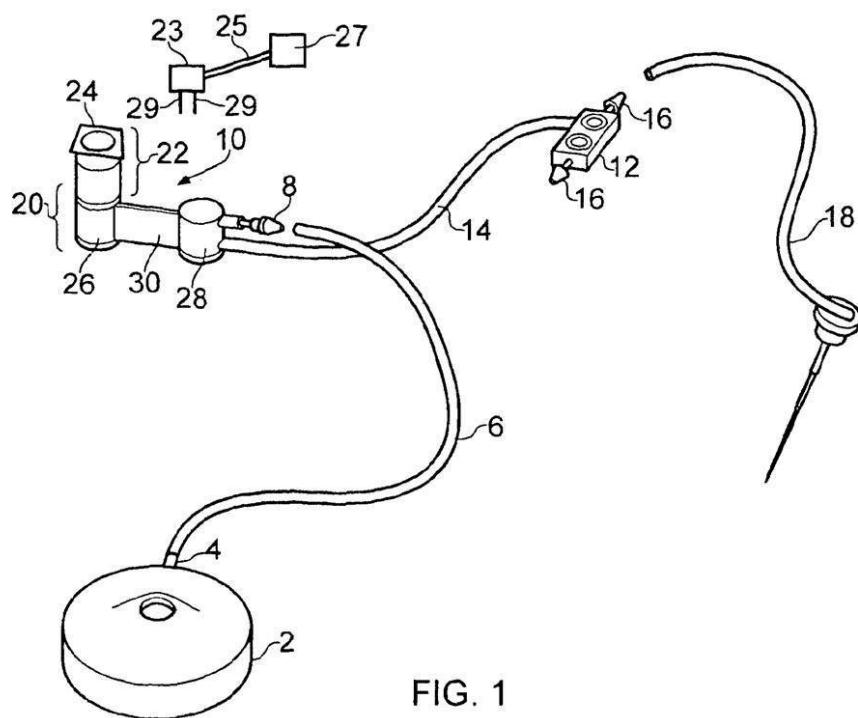


FIG. 1

【図2】

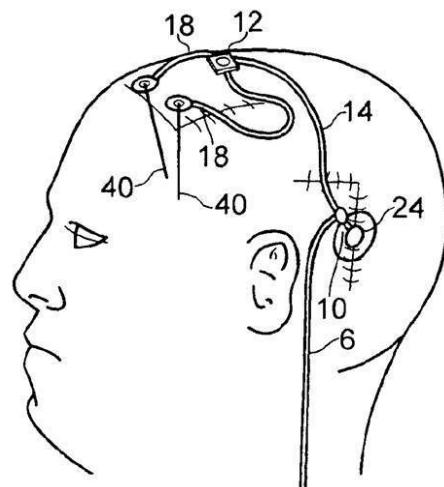


FIG. 2

【図3】

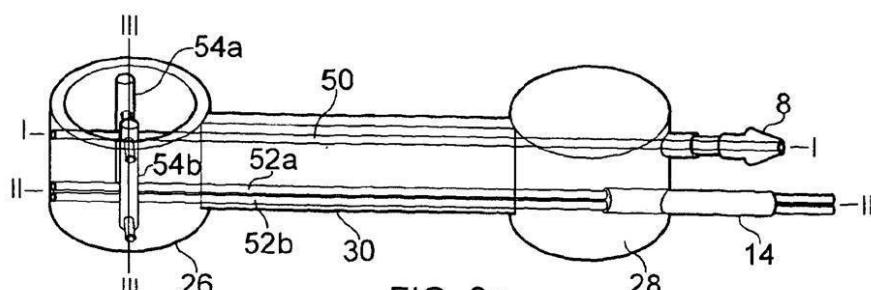


FIG. 3a

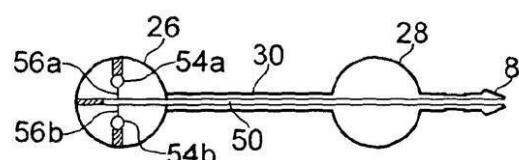


FIG. 3b

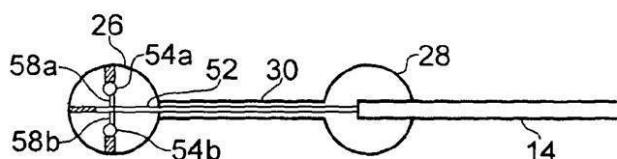


FIG. 3c

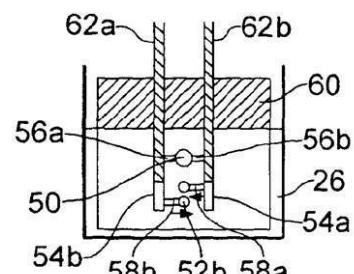


FIG. 3d

【 四 4 】

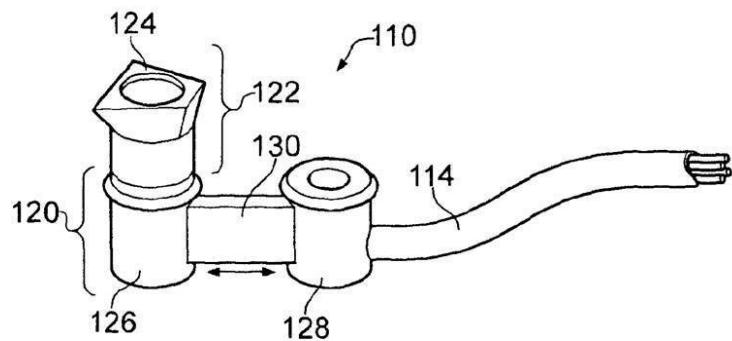
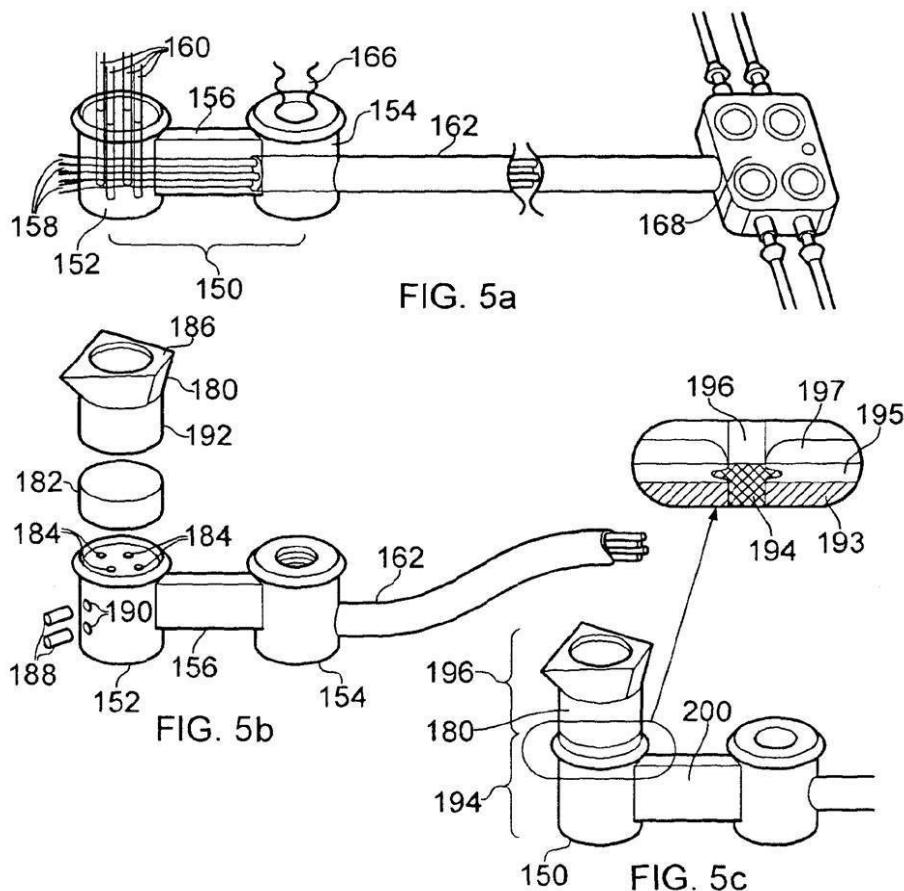


FIG. 4

【図5】



【図6】

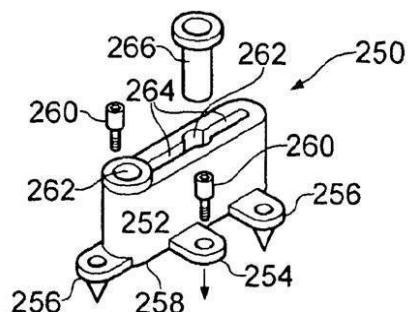


FIG. 6

【図7】

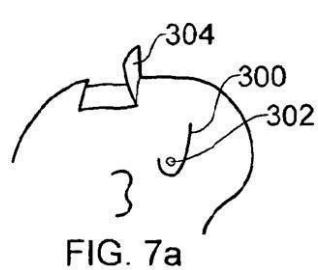


FIG. 7a

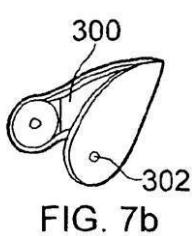


FIG. 7b

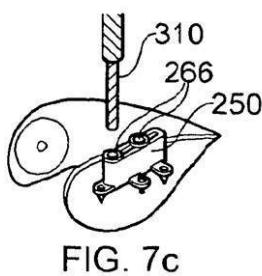


FIG. 7c

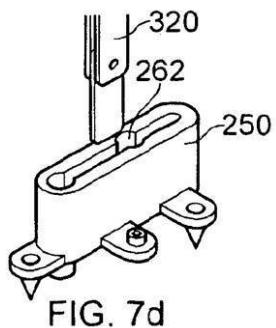


FIG. 7d

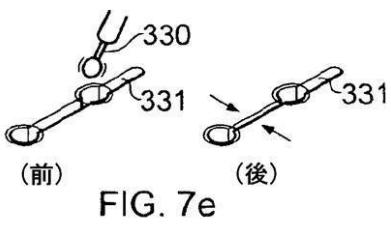


FIG. 7e

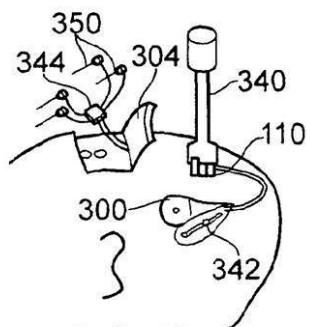


FIG. 7f

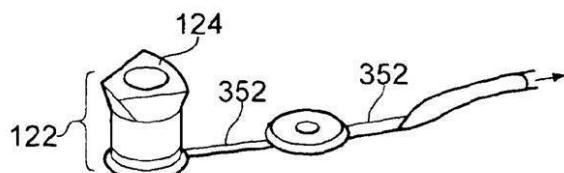


FIG. 7g

【図8】

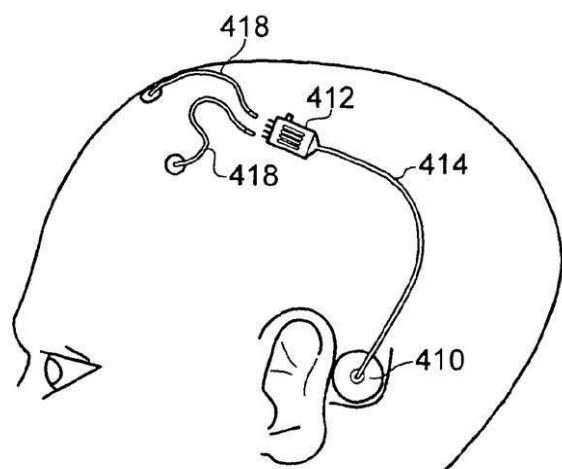
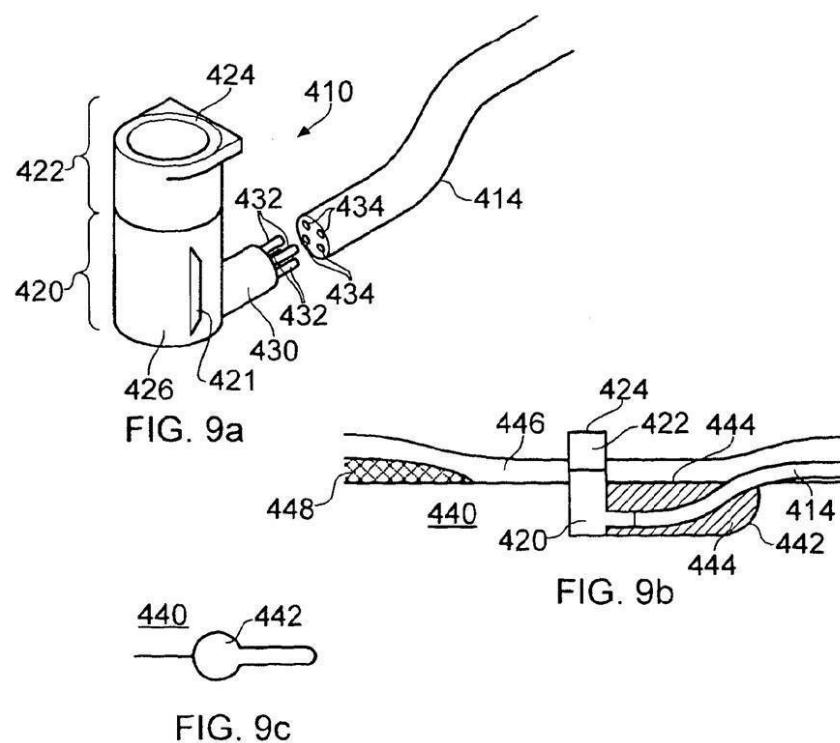
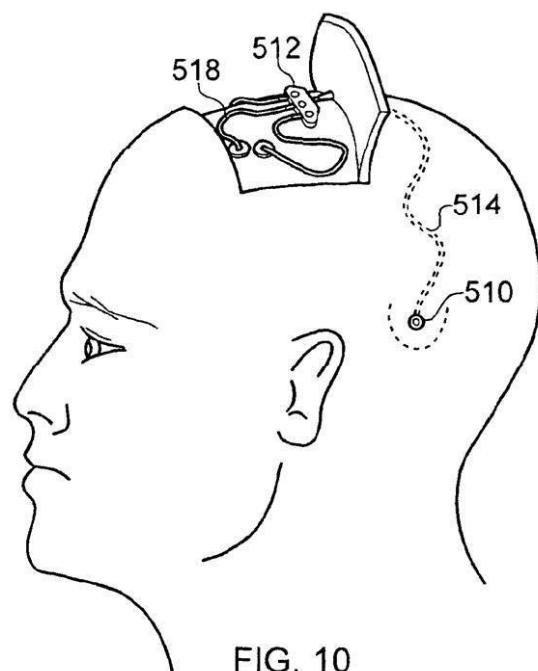


FIG. 8

【図9】



【図10】



【図11】

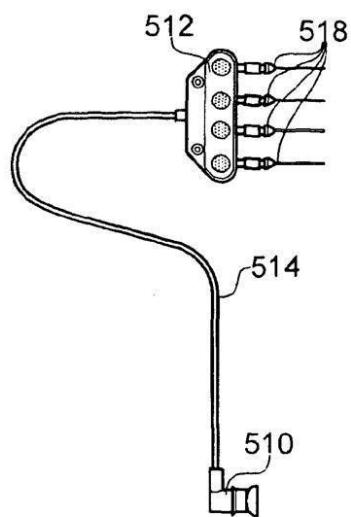


FIG. 11

【図12】

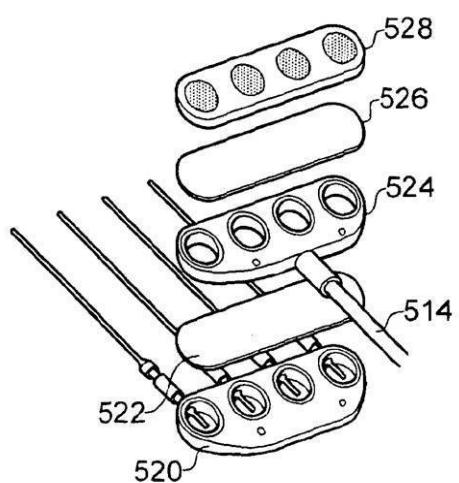


FIG. 12

【図 13】

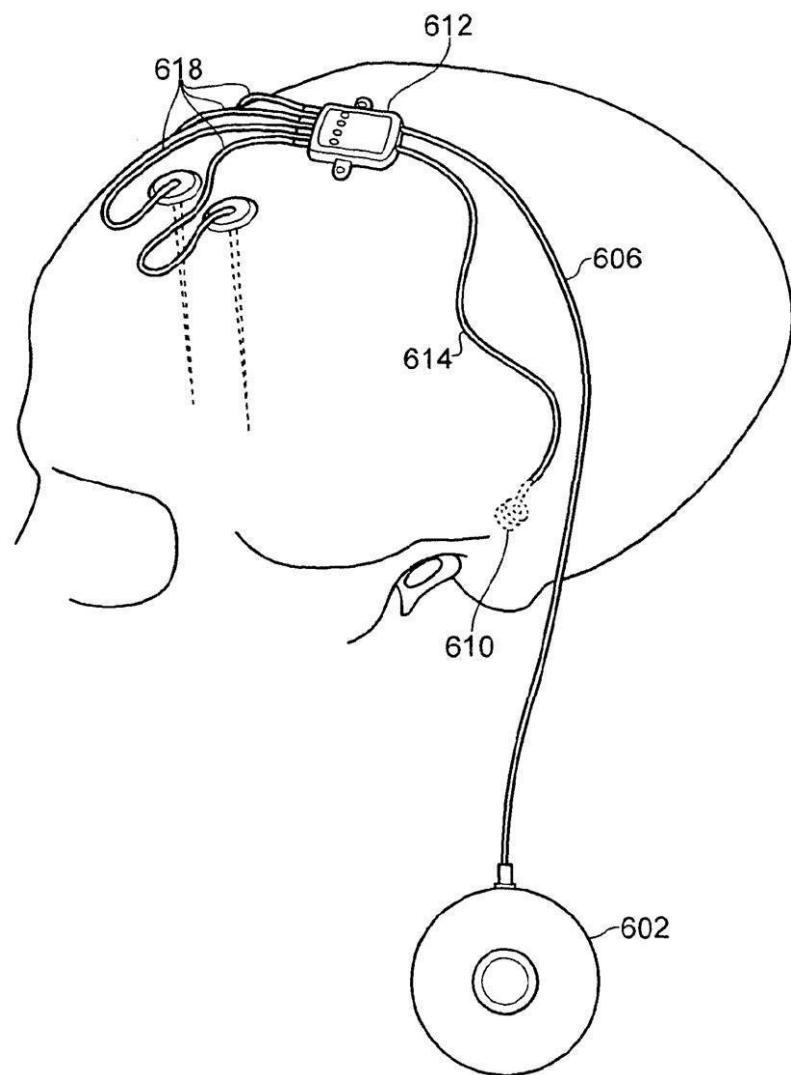


FIG. 13

【図14】

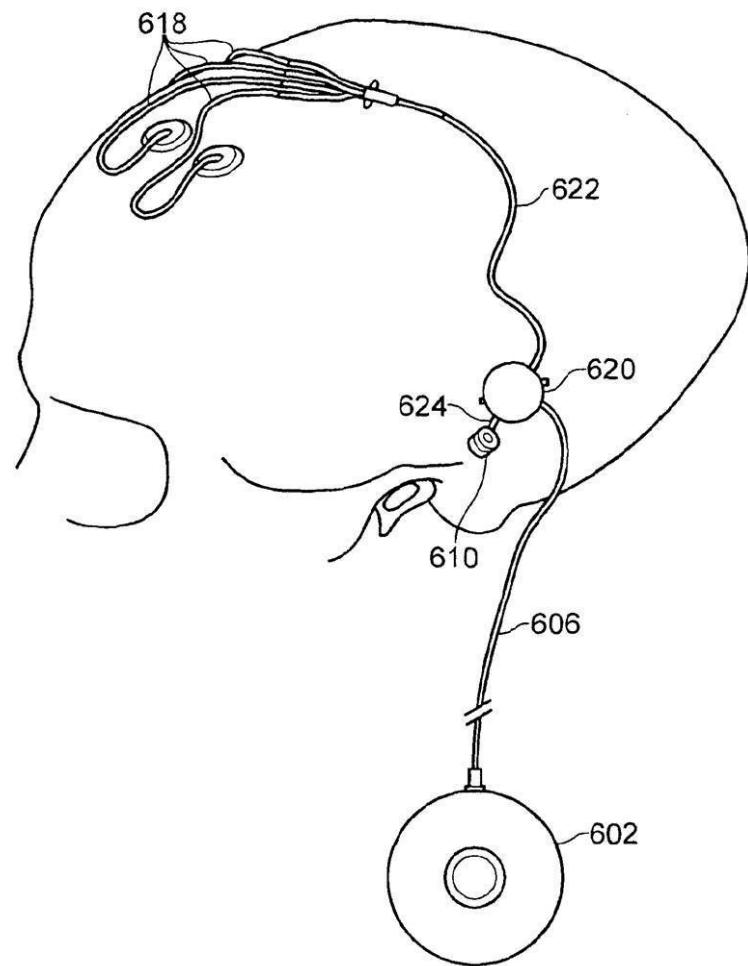


FIG. 14

【図15】

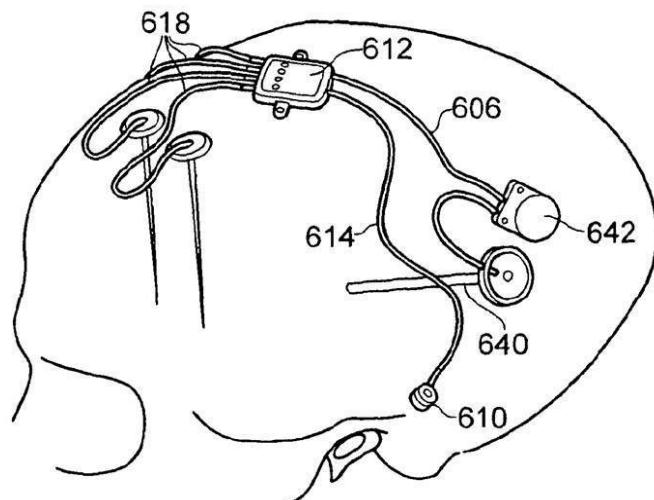


FIG. 15

【図16】

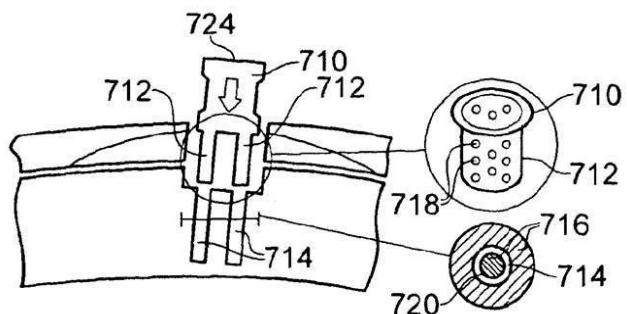


FIG. 16

【図17】

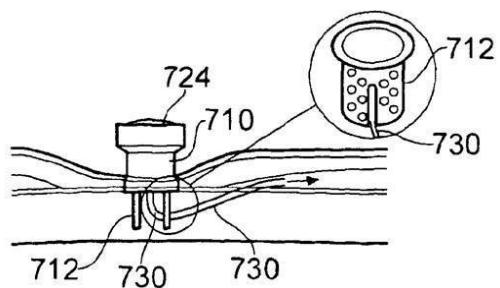


FIG. 17

【図18】

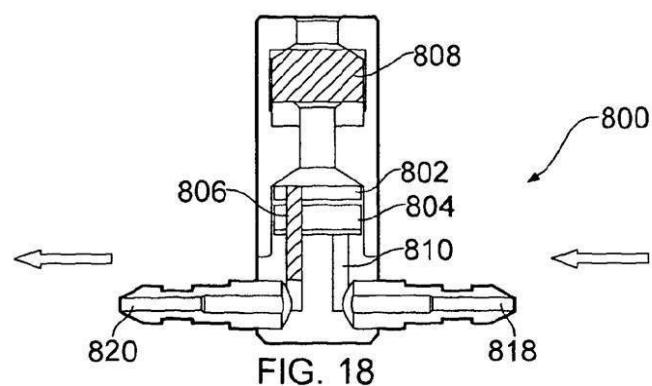


FIG. 18

【図19】

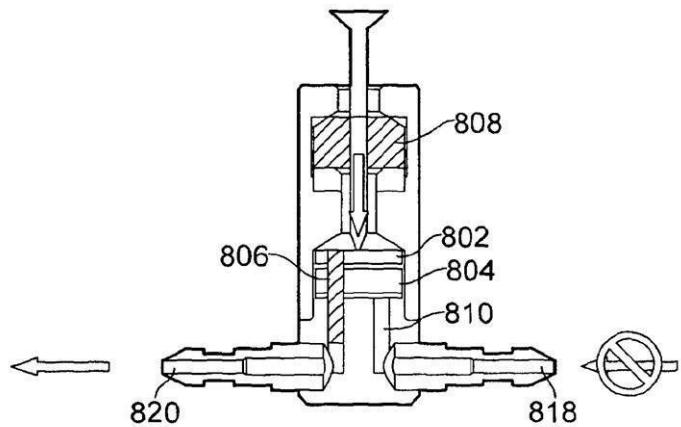


FIG. 19

【図20】

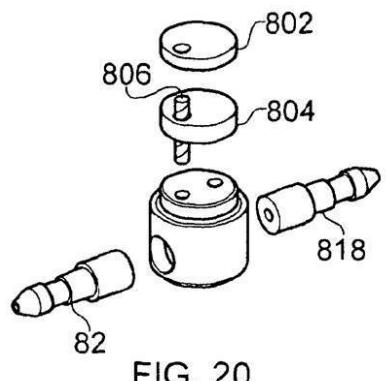


FIG. 20

フロントページの続き

- (72)発明者 ジル, ステphen, ストレトフィールド
イギリス国 サウス グロースターシャー ピース16 1エルレー ブリストル, フレンチャイパー パーク ロード, フレンチャイホスピタル, ブリストル エヌエイチエス トラスト(番地なし)
- (72)発明者 ルイス, トレフォー, オーウェン
イギリス国 サウス グロースターシャー ピース35 2エイユー, ブリストル, ソーンバリーセント ジョンズ ストリート 11
- (72)発明者 ヴィック, アンドリュー, サミュエル
イギリス国 イーエックス10 8ジェイエフ デヴォン, シドマス, ヒルサイド ロード, カレリア ハウス(番地なし)

審査官 鈴木 洋昭

- (56)参考文献 特表2009-526589(JP, A)
国際公開第2009/103758(WO, A2)
特開平3-126438(JP, A)
特表2006-525827(JP, A)
特開2004-495(JP, A)
特表平11-504231(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 M 37/00

WPI