

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7064882号

(P7064882)

(45)発行日 令和4年5月11日(2022.5.11)

(24)登録日 令和4年4月27日(2022.4.27)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 M 1/18 (2006.01)

A 6 1 M 1/18 5 2 5

A 6 1 M 60/205 (2021.01)

A 6 1 M 60/205

A 6 1 M 60/804 (2021.01)

A 6 1 M 60/804

請求項の数 14 (全31頁)

(21)出願番号 特願2017-566143(P2017-566143)
 (86)(22)出願日 平成28年6月23日(2016.6.23)
 (65)公表番号 特表2018-525058(P2018-525058
 A)
 (43)公表日 平成30年9月6日(2018.9.6)
 (86)国際出願番号 PCT/US2016/038957
 (87)国際公開番号 WO2016/210089
 (87)国際公開日 平成28年12月29日(2016.12.29)
 審査請求日 令和1年6月19日(2019.6.19)
 審判番号 不服2021-11127(P2021-11127/J
 1)
 審判請求日 令和3年8月20日(2021.8.20)
 (31)優先権主張番号 62/183,730
 (32)優先日 平成27年6月23日(2015.6.23)
 (33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 506339556
 ユニバーシティ オブ ピッツバーグ -
 オブ ザ コモンウェルス システム オブ
 ハイヤー エデュケーション
 University of Pitts
 burgh - Of the Commo
 nwealth System of H
 igher Education
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア 152
 60, ピッツバーグ, サッカレー アヴ
 ェニュー 130, ガードナー スティ
 ル カンファレンス センター ファースト
 フロア
 1st Floor Gardner S
 teal Conference Cen
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 体外式の携行型補助肺

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ハウジングであって、加圧ステータ部位と流体接続された血流入口、前記ハウジング内に形成された流路を介して前記加圧ステータ部位と流体接続された繊維束部位であって、前記流路が前記繊維束部位の入口マニホールドと流体接続された繊維束部位、及び前記繊維束部位の出口マニホールドと流体接続された血流出口を有するハウジングと、
 前記加圧ステータ部位内に回転可能に配置されて、前記血流入口から前記加圧ステータ部位に入る血液を加圧する羽根車であって、血液を遠心的に半径方向外方へ押し出して前記流路内に入れる羽根車と、
 前記繊維束部位内に配置され、少なくとも1つの円筒状の束に形成される複数のガス透過可能な中空繊維を有する繊維束であって、前記複数のガス透過可能な中空繊維は、血液と前記複数のガス透過可能な中空繊維の内側との間でガス拡散できるようになっていて、前記複数のガス透過可能な中空繊維は、血液が、前記繊維束部位を流れるときに、前記複数のガス透過可能な中空繊維の周囲を流れるように配置され、前記複数のガス透過可能な中空繊維は、前記繊維束部位を略軸方向に通って前記流路から前記血流出口に向かう血液のバルク流の方向に対して略垂直方向に延びている繊維束と、
 前記ハウジングに流体接続されるとともに、前記複数のガス透過可能な中空繊維の入口に流体接続されたガス入口と、
 前記ハウジングに流体接続されるとともに、前記複数のガス透過可能な中空繊維の出口に流体接続されたガス出口と、を備え、

前記繊維束の軸は、前記羽根車の回転面に略平行に方向付けられ、前記流路は、前記血液が前記繊維束の軸と垂直な前記流路から前記入口マニホールド内に導かれるように、前記加圧ステータ部位から前記入口マニホールドまで前記ハウジングの側壁に沿って上方に延びている、

肺補助のための体外システム。

【請求項 2】

前記複数のガス透過可能な中空繊維は、少なくとも一つの略円筒状の束に形成され、前記略円筒状の束は、複数の織物繊維を有し、前記複数の織物繊維の層のそれぞれは、ガス透過可能な中空繊維を有しており、
織物繊維の隣り合う層は、繊維織物の隣り合う層における前記複数のガス透過可能な中空繊維の向きが異なる向きとなるように、互いに対して回転されている

10

請求項 1 に記載の体外システム。

【請求項 3】

血液が、前記ガス入口及び前記ガス出口に流れることを阻止される、
請求項 2 に記載の体外システム。

【請求項 4】

前記繊維束を通る血液の平均速度は、少なくとも 2 cm / 秒である、
請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の体外システム。

【請求項 5】

前記繊維束を通る血液の平均速度は、2 ~ 5 cm / 秒の範囲にある、
請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の体外システム。

20

【請求項 6】

前記繊維束の断面積は、3 . 1 4 平方インチ以下である、
請求項 4 に記載の体外システム。

【請求項 7】

前記繊維束の長さは、少なくとも 1 . 8 インチである、
請求項 4 に記載の体外システム。

【請求項 8】

前記体外システムは、毎分 2 ~ 4 リットルの範囲の流れを運搬するようになっている、
請求項 1 に記載の体外システム。

30

【請求項 9】

前記流れは、調節可能である、
請求項 8 に記載の体外システム。

【請求項 10】

前記血流入口は、プレナムを介して、前記加圧ステータ部位と接続される、
請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の体外システム。

【請求項 11】

前記流路は、前記加圧ステータ部位から略接線方向に延びている、
請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の体外システム。

【請求項 12】

40

前記繊維束の断面積は、2 . 4 平方インチ以下である、
請求項 11 に記載の体外システム。

【請求項 13】

前記流路は、前記加圧ステータ部位から前記マニホールドまで曲線経路状に延びている、
請求項 11 に記載の体外システム。

【請求項 14】

前記システムは、パラコーポリアルシステムである、
請求項 1 乃至 13 のいずれか 1 項に記載の体外システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

(関連出願の相互参照)

本願は、2015年6月23日に出願された米国仮特許出願第62/183,730号の利益を主張し、該出願の開示は参照により本願に組み込まれる。

【 0 0 0 2 】

(政府の利益)

本発明は、米国国立衛生研究所によって与えられた認可番号HL117637、DK045482、DK054936、DK078775、及びHD056004の下に、政府支援を受けてなされた。政府は、本発明について一定の権利を有する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

以下の情報は、読者が、以下に開示される技術及びそのような技術が一般的に使用されることがある環境を理解することを助けるために提供される。本明細書で使用される用語は、本文書内で明確な特段の断りがない限り、特定の狭義の解釈に限定されることを意図するものではない。本明細書に記載された参照によって、当該技術または背景を容易に理解することができる。本明細書で引用される全ての開示は、参照により組み込まれる。

【 0 0 0 4 】

肺の急性疾患及び慢性疾患は、未だ主な医療問題のままである。米国肺協会は、毎年約350,000人のアメリカ人が、何らかの肺疾患で死亡していることを報告している。肺疾患は、アメリカ人の第3番目の死因であり、7つの死因の内の一つの原因である。急性肺不全及び成人呼吸促迫症候群(ARDS)が、肺疾患の一般的な形態である。ARDSは、毎年150,000人のアメリカ人を苦しめている。ARDSに関連する死亡率は、クリティカル・ケア・メディシン(救命救急医療の指針)の改善にも関わらず、40~60%のままである。しかしながら、殆どの肺疾患は、慢性である。肺気腫及び急性気管支炎、すなわち、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の2つの形態は、毎年1400万人を超えるアメリカ人を苦しめている。慢性肺疾患は、現在、アメリカにおける第3番目の主な死因であり、毎年400,000人を超える命を奪い、前記慢性肺疾患には1540億ドルの費用がかかる。肺疾患が最終ステージに達すると、肺移植が唯一の有効な治療の選択肢となる。肺移植は、過去10年に渡って着実に増加しており、毎年約3300の肺移植が世界中で実行されている。待機リストの平均時間は、患者の状態及び機関の見解に応じて、6月から12月の間で様々であるが、患者の10~15%がアメリカ合衆国での待機リストに載っている間に死亡する。手術の利益を得る程度には病んでいるが、ドナーの肺を待機する数か月間生存した後、手術を受ける程度には健康であるあらゆる患者における肺移植の機会は極めて限られている。

【 0 0 0 5 】

患者が重体になると、人工呼吸器や体外式膜型人工肺装置(ECMO)が、急性及び慢性呼吸器患者を肺の回復または肺移植に繋ぐために利用できる呼吸補助の唯一の代替手段となる。人工呼吸器(MV)は、短期間の補助のための適切なガス交換を維持できるが、長期間の補助においては、気圧性外傷(高圧)、容量損傷(過膨張)、及び炎症性肺損傷(分子及び細胞によってもたらされる炎症)から、人工呼吸器が引き起こす肺損傷の原因となり得る。肺損傷は、患者の呼吸状態をさらに悪化させ得る。ECMOは、高額かつ複雑であり、高度に訓練された専門家によって連続的に管理される必要がある外部ポンプ及び血液回路の使用を要する。MV及び特にECMOにおける患者の拘束は、より高い術後合併症や移植後の早期死亡率に反映される進行性の体調不良の原因となる。それにも関わらず、ECMOは、ますます、患者を肺移植または該患者の病気が原因となる急性心不全後の肺回復に繋ぐための唯一の代替手段とみなされるようになってきている。最近になって、能動的な移植センターでの経験が増え、ECMO技術が改良されるにつれて、「携行型ECMO」という考え方が好評を博するようになり、この考え方は、移植後の患者の回復を容易にし、かつ促進させる。携行型ECMOの成功によって強調されるのは、患者の動き易さを維持することの重要性である。現在利用可能な携行型ECMOシステムでは、既存の

10

20

30

40

50

血液ポンプ及びバイパス酸素供給器は、一体型システムにまとめられているが、前記 E C M O システムは、なお嵩張って扱い難いものであるとともに、長期補助のためには前記酸素供給器を頻繁に交換する必要がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 6 】

心不全患者のためのパラコーポリアルな左室補助人工心臓（V A D）に関する近年の成功が、肺移植または肺回復への繋ぎとなり得る携行型ポンプ - 肺装置を思い浮かべることを促す。しかしながら、十分に一体化された携行型ポンプ - 肺装置は臨床的に使用されていない。発展途上である携帯型システムまたは携行型システムでは、個々の血液ポンプ及び酸素供給器は単一の制御ユニットの下で一体化されるが、なお扱い難い。そのような装置においては、血液ポンプは、一般に、1 以上の導管（例えば、管の長さ）によって、酸素供給器に接続される。複数のシステムは、一体型の血液ポンプを有する一方で、これらの装置の羽根車ユニットから出る血液は、一般に、マニホールドによって分散される前に、径路を通して中空の繊維束部位内に移動する。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

一態様では、肺補助のための体外システムは、ハウジングを含む。該ハウジングは、加圧ステータ部位と流体接続された血流入口、流路を介して前記加圧ステータ部位と流体接続された繊維束部位、及び前記繊維束部位と流体接続された血流出口を含む。多くの実施形態では、前記流路は、前記ハウジング内に形成される。羽根車は、前記血流入口から前記加圧ステータ部位に入る血液を加圧するために、前記加圧ステータ部位内に回転可能に配置される。前記システムは、前記繊維束部位内に配置された繊維束をさらに含む。前記繊維束は、複数のガス透過可能な中空繊維を含む。前記複数のガス透過可能な繊維束は、血液と前記ガス透過可能な中空繊維の内側との間でガスを拡散できるようになっている。前記複数のガス透過可能な中空繊維は、血液が、前記繊維束部位を流れるときに、前記複数のガス透過可能な中空繊維の周囲を流れるように配置される。前記複数のガス透過可能な中空繊維は、前記繊維束部位を流れて前記流路から前記血流出口に向かう血液のバルク流の方向に対して略垂直方向に延びている。前記システムは、前記ハウジングに流体接続されるとともに、前記複数のガス透過可能な中空繊維の入口に流体接続されたガス入口、及び前記ハウジングに流体接続されるとともに、前記複数のガス透過可能な中空繊維の出口に流体接続されたガス出口をさらに含む。前記システムは、例えば、パラコーポリアルシステムであってもよい。血液が、前記ガス入口及び前記ガス出口に流れることを阻止されてもよい。

【 0 0 0 8 】

前記複数のガス透過可能な中空繊維は、例えば、複数の繊維織物の層を含んでもよく、前記繊維織物の層のそれぞれはガス透過可能な中空繊維を含む。複数の実施形態では、繊維織物の隣り合う層は、繊維織物の隣り合う層における前記複数のガス透過可能な中空繊維の向きが異なる向きとなるように、互いに対して回転されている。

【 0 0 0 9 】

複数の実施形態では、前記複数のガス透過可能な中空繊維は、少なくとも一つの略円筒状の束に形成される。前記略円筒状の束は、例えば、複数の繊維織物から形成されてもよく、前記複数の繊維織物の層のそれぞれは、ガス透過可能な中空繊維を含む。繊維織物の隣り合う層は、例えば、繊維織物の隣り合う層における前記複数のガス透過可能な中空繊維の向きが異なる向きとなるように、互いに対して回転されていてもよい。

【 0 0 1 0 】

複数の実施形態では、前記繊維束を通る血液の平均速度は、少なくとも $2 \text{ cm} / \text{秒}$ 、少なくとも $2.5 \text{ cm} / \text{秒}$ 、少なくとも $3 \text{ cm} / \text{秒}$ 、または少なくとも $3.5 \text{ cm} / \text{秒}$ である。多くの実施形態では、前記繊維束を通る血液の平均速度は、約 $2 \sim 5 \text{ cm} / \text{秒}$ の範囲にある。前記繊維束の断面積は、例えば、 7.07 平方インチ以下、 4.9 平方インチ以下

10

20

30

40

50

、または 2 . 4 平方インチ以下であってもよい。前記繊維束の長さは、例えば、少なくとも 1 . 8 インチであってもよい。

【 0 0 1 1 】

複数の実施形態では、前記システムは、前記羽根車に作用する流体力を打ち消すためのシステムを含む。流体力を打ち消すための前記システムは、例えば、羽根車と操作可能に接続される第 1 磁石であって、第 2 磁石と協働して、前記第 1 磁石と前記第 2 磁石との間に反発力を生じさせる第 1 磁石を含んでいてもよい。

【 0 0 1 2 】

前記システムは、例えば、毎分約 2 ~ 4 リットルの範囲の流量を運搬するようになっていてもよい。前記流量は、例えば、調節可能であってもよい。

10

【 0 0 1 3 】

前記ハウジング、前記繊維束部位、前記血流入口、前記血流出口、前記ガス入口、前記ガス出口、前記加圧ステータ部位、及び前記加圧ステータ部位と前記繊維束部位との間の前記流路は、例えば、一体に形成されていてもよい。

【 0 0 1 4 】

複数の実施形態では、前記血流入口は、プレナムを介して前記加圧ステータ部位と接続される。多くの実施形態では、前記流路は、前記加圧ステータ部位から略接線方向に延びている。多くの実施形態では、前記流路は、前記加圧ステータ部位から略接線方向（すなわち、接線方向または接線方向の 5 ° の範囲内）に延びている。

【 0 0 1 5 】

20

前記流路は、例えば、前記繊維束部位と流体接続されたマニホールドと流体接続されていてもよい。多くの実施形態では、前記流路は、前記加圧ステータ部位から前記マニホールドまで曲線経路状に延びている。

【 0 0 1 6 】

複数の実施形態では、前記繊維束を通る血液のバルク流は、略軸方向（すなわち、軸方向または軸方向から 5 ° の範囲内）である。前記繊維束は、例えば、前記システムの大きさを最小にするような方法または前記システムのフォームファクタを最小にするような方法で方向付けられる。複数の実施形態では、前記繊維束の軸は、前記羽根車の回転面に略平行（すなわち、平行または平行の 5 ° の範囲内）に方向付けられている。

【 0 0 1 7 】

30

複数の実施形態では、前記システムは、高さが 1 2 . 7 c m（5 インチ）以下であり、幅が 1 2 . 7 c m（5 インチ）以下であり、長さが 1 2 . 7 c m（5 インチ）以下である（ただし、外部結合されたモータドライブを除く）。

【 0 0 1 8 】

患者への体外肺補助の方法は、上述され、かつ本明細書の他の箇所で説明されるようなシステムを提供することと、前記血流入口を患者の血管系に接続することと、前記血流出口を前記患者の血管系に接続することと、前記複数のガス透過可能な中空繊維の内腔内に、前記ガス流入口及び前記ガス流出口を介してスイープガスを通過させることと、を含む。前記システムは、例えば、パラコーポリアルシステムとして操作されてもよい。

【 0 0 1 9 】

40

添付の図面と共に以下の詳細な説明を参照すると、本機器、システム及び方法は、その特性および該特性に付随する利益とともに、最大に評価され理解されることとなる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図 1 A】図 1 A は、パラコーポリアルな携行型の本肺補助装置、機器またはシステムの一実施形態の斜視図を示している。

【図 1 B】図 1 B は、前記羽根車から前記繊維束までの血流を示す図 1 A のシステムの切取斜視図を示している。

【図 2 A】図 2 A は、図 1 A のシステムの正面隠線図を示している。

【図 2 B】図 2 B は、図 1 A のシステムの A - A 線（図 2 A 参照）部分断面図を示してい

50

る。

【図 2 C】図 2 C は、図 1 A のシステムの C - C 線（図 2 A 参照）部分断面図を示している。

【図 2 D】図 2 D は、図 1 A のシステムの D - D 線（図 2 A 参照）部分断面図を示している。

【図 3 A】図 3 A は、図 1 A のシステムの側面隠線図を示している。

【図 3 B】図 3 B は、図 1 A のシステムの G - G 線（図 3 A 参照）部分断面図を示している。

【図 3 C】図 3 C は、図 1 A のシステムの I - I 線（図 3 A 参照）部分断面図を示している。

10

【図 4 A】図 4 A は、図 1 A のシステムの斜視隠線図を示している。

【図 4 B】図 4 B は、図 1 A のシステムの別の斜視隠線図を示している。

【図 5 A】図 5 A は、図 1 A のシステムの斜視分解図または斜視分解組立図を示している。

【図 5 B】図 5 B は、図 1 A のシステムの別の斜視分解図または斜視分解組立図を示している。

【図 6 A】図 6 A は、図 1 A のシステムの正面隠線分解図または正面隠線分解組立図を示している。

【図 6 B】図 6 B は、図 1 A のシステムの側面部分断面（図 6 A を参照すると B - B 線部分）分解図または側面部分断面分解組立図を示している。

【図 7 A】図 7 A は、図 1 A のシステムの側面分解図または側面分解組立図を示している。

20

【図 7 B】図 7 B は、図 1 A のシステムの A - A 線（図 7 A 参照）正面部分断面図を示している。

【図 7 C】図 7 C は、前記システムの羽根車の一実施形態の斜視分解図または斜視分解組立図を示している。

【図 7 D】図 7 D は、図 7 C の羽根車の別の斜視分解図または斜視分解組立図を示している。

【図 7 E】図 7 E は、図 7 C の羽根車の側面分解図または側面分解組立図を示している。

【図 7 F】図 7 F は、図 7 C の羽根車の A - A 線（図 7 E 参照）部分断面分解図または分解組立図を示している。

【図 8 A】図 8 A は、繊維束直径の関数として酸素供給のグラフを示している。

30

【図 8 B】図 8 B は、目的とする $160 \text{ ml} / \text{分} \sim 180 \text{ ml} / \text{分}$ の酸素供給速度についての繊維束のフォームファクタ（高さ、直径）のグラフを示している。

【図 8 C】図 8 C は、目的とする $160 \text{ ml} / \text{分} \sim 180 \text{ ml} / \text{分}$ の酸素供給速度についての繊維束のフォームファクタ（表面積、直径）のグラフを示している。

【図 8 D】図 8 D は、繊維束直径と流量 $3.5 \text{ L} / \text{分}$ での平均束速度との間の関係を示している。

【図 9 A】図 9 A は、血液が、前記繊維束を通る流れの向きに垂直な向きかつ前記繊維束と隣り合う入口側体積部に対する略接線の向きにおいて、前記入口側体積部内に導入される数値流体力学または CFD モデル / 研究を示している。

【図 9 B】図 9 B は、血液が、前記繊維束を通る流れの向きに平行な向きかつ前記繊維束と隣り合う入口側体積部に対する略垂直な向きにおいて、前記入口側体積部内に導入される数値流体力学または CFD モデル / 研究を示している。

40

【図 9 C】図 9 C は、血液が、前記繊維束を通る流れの向きに垂直な向きかつ前記繊維束と隣り合う入口側体積部に対する略半径の向きにおいて、前記入口側体積部内に導入される数値流体力学または CFD モデル / 研究を示している。

【図 10 A】図 10 A は、2 つの他のシステムと比較した図 1 A のシステムのガス交換表面積を示している。

【図 10 B】図 10 B は、2 つの他のシステムと比較した図 1 A のシステムの $3.5 \text{ L} / \text{分}$ での酸素供給効率の研究を示している。

【図 11 A】図 11 A は、パラコーポリアルな携行型の肺補助装置、肺補助機器または肺

50

補助システムの別の実施形態の斜視図を示している。

【図 1 1 B】図 1 1 B は、図 1 1 A のシステムの別の斜視図を示している。

【図 1 2 A】図 1 2 A は、図 1 1 A のシステムの側面図を示している。

【図 1 2 B】図 1 2 B は、図 1 1 A のシステムの A - A 線（図 1 2 A 参照）部分断面図を示している。

【図 1 3】図 1 3 は、図 1 1 A のシステムの他の側面図を示している。

【図 1 4 A】図 1 4 A は、図 1 1 A のシステムの H - H 線（図 1 3 参照）部分断面図を示している。

【図 1 4 B】図 1 4 B は、図 1 1 A のシステムの斜視切取図を示している。

【図 1 4 C】図 1 4 C は、図 1 1 A のシステムの別の斜視切取図を示している。

10

【図 1 4 D】図 1 4 D は、図 1 1 A のシステムの羽根車の斜視隠線図を示している。

【図 1 4 E】図 1 4 E は、図 1 1 A のシステムの側面隠線図を示している。

【図 1 4 F】図 1 4 F は、前記羽根車をさらに示した図 1 1 A のシステムの断面図（図 1 4 E の A - A 線部分を参照）を示している。

【図 1 4 G】図 1 4 G は、曲線状の 3 次元屈曲管を介した、図 1 A のシステムの前記血流入口から前記羽根車への血流の C F D 研究を示している。

【図 1 4 H】図 1 4 H は、プレナムを介した、図 1 1 A のシステムの前記血流入口から前記羽根車への血流の C F D 研究を示している。

【図 1 4 I】図 1 4 J は、図 1 A のシステムの前記羽根車及び加圧ステータ部位内における血流の C F D 研究を示している。

20

【図 1 4 J】図 1 4 J は、図 1 1 A のシステムの前記羽根車及び加圧ステータ部位内における血流の C F D 研究を示している。

【図 1 4 K】図 1 4 K は、図 1 A のシステムの流体経路内における血流の C F D 研究を示している。

【図 1 4 L】図 1 4 L は、図 1 1 A のシステムの流体経路内における血流の C F D 研究を示している。

【図 1 4 M】図 1 4 M は、図 1 A のシステムの前記加圧ステータ部位 / 渦巻き型羽根車の水切り近傍における血流の C F D 研究を示している。

【図 1 4 N】図 1 4 N は、図 1 1 A のシステムの前記加圧ステータ部位 / 渦巻き型羽根車の水切り近傍における血流の C F D 研究を示している。

30

【図 1 5】図 1 5 は、図 1 1 A のシステムのためのポンプ性能評価を示している。

【図 1 6】図 1 6 は、図 1 1 A のパラコーポリアルな携行型の肺補助システムのイン・ビトロ (in vitro) 酸素供給の研究を示していて、酸素供給は、流量の関数としてプロットされている。

【図 1 7 A】図 1 7 A は、図 1 1 A のシステム及び 2 つの他のシステムのガス交換表面積を比較したものを示している。

【図 1 7 B】図 1 7 B は、図 1 1 A のシステム及び 2 つの他のシステムについての（流量 3 . 5 L / 分での）酸素供給効率を比較したものを示している。

【図 1 8 A】図 1 8 A は、図 1 1 A のシステムのイン・ビボ (in vivo) ガス交換 / 酸素供給の研究を示していて、酸素供給は、4 つの動物研究について流量の関数としてプロットされる。

40

【図 1 8 B】図 1 8 B は、図 1 1 A のシステムの入口飽和酸素供給によって正規化されたイン・ビボ (in vivo) 酸素供給の研究を示していて、正規化された酸素供給は、4 つの動物研究について流量の関数としてプロットされる。

【図 1 9】図 1 9 は、4 つの動物研究について、図 1 1 A のシステムにおける溶血現象を示していて、血漿遊離 H b は、時間の関数としてプロットされる。

【図 2 0】図 2 0 は、イン・ビトロ (in vitro) ガス交換研究についての実験準備を示している。

【発明を実施するための形態】

【0021】

50

概して本明細書の図面に記載され示されているような本実施形態の構成要素は、記載された例示の実施形態に加えて、多種多様な種々の構成において配置され設計されてもよい。したがって、図中に表されているような例示の実施形態の以下のより詳細な記載は、主張されたように、本実施形態の範囲を限定することを意図するものではなく、単に例示の実施形態を表しているに過ぎない。

【0022】

本明細書を通じて、「一実施形態 (one embodiment)」または「一実施形態 (an embodiment)」についての参照は、その実施形態に関連して記載された特徴、構造及び特性が少なくとも一実施形態に含まれることを意味している。したがって、種々の箇所における「一実施形態」若しくは「一実施形態」という語またはこれに類する語の出現は、必ずしも全てが、同一の実施形態について参照されている訳ではない。

10

【0023】

さらに、記載された特徴、構造または特性は、任意の好適な方法で、1以上の実施形態において組み合わせられてもよい。以下の記載においては、数多の具体的詳細が提供され、これにより実施形態が完全に理解される。しかしながら、関連技術分野における当業者によれば、種々の実施形態が、1以上のそれらの具体的詳細を伴わずに、あるいは、他の方法、構成要素、材料などを伴って実行され得ることが理解されることとなる。他の例では、公知の構造、材料または操作は、分かり難さを避けるために詳細に示されていないし、また記載されていない。

【0024】

20

本明細書及び添付の請求の範囲において使用された単数形 “a”、“an”、及び “the” は、文脈が明らかにそうでないと述べている以外は複数の参照を含む。したがって、例えば、“a impeller (羽根車)” についての参照は、複数のそのような羽根車及び当該技術分野において公知の等価物などを含み、“the impellar” についての参照は、1以上のそのような羽根車及び当該技術分野において公知の等価物などについての参照である。本明細書における値の範囲の記述は、単に、前記範囲内の各別個の値についての個々の参照を省略して標記したものとして役立つことを意図している。本明細書において別段の指示がない限り、各別個の値及び中間範囲は、本明細書において個々に記述されているかのように、本明細書に包含される。本明細書に記載された全ての方法は、本明細書において別段の指示がなく、文によって明らかに逆のことが示されていない限りにおいて、あらゆる適切な順序で実行され得る。

30

【0025】

多くの実施形態において、体外式のノパラコーポリアルな携行型の本肺補助システムは、ガス移動効率及び生体適合性における利点を提供する。本システムは、例えば、中央挿管及びノ又は周辺挿管、及び機器交換が要求されることがある前の、例えば1～3ヶ月の期間の呼吸補助のいずれかのために設計されてもよい。本システムは、例えば、深刻な急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を被る患者から、COPDまたは深刻な肺高血圧 (PH) を被る慢性患者まで対応する。パラコーポリアル機器またはシステムは、一般に、使用中に身体の直近に配置される体外式の機器である。換言すると、パラコーポリアル機器またはシステムは、「装着可能な」若しくは携行型の機器またはシステムである。本システムは、一般的な静置型の体外式のシステムとしての使用だけでなく、パラコーポリアルな使用ノ携行型の使用にもよく適している。

40

【0026】

本システムは、発展途上の携行型のECMOシステムよりも扱い難さが緩和されているとともに、向上された携行型の呼吸補助を提供する。複数の実施形態では、本システムは、高度に一体化された血液ポンプ及び肺を提供する。一体化された血液ポンプ及び肺においては、羽根車のようなポンプ機構が、ガス透過可能な中空繊維 (本明細書では、繊維束として参照されることもある) を通る流れが要因となって、血液を加圧する。本システムは、例えば、ホルスターまたはベストで、パラコーポリアルに身に着けられるように設計されてもよい。本システムは、例えば、他の機器と比べて、前記繊維束を通る平均 (ave

50

rage) 速度または平均 (mean) 速度を向上することを提供する。該速度は、ガス交換を向上させる。

【0027】

図1A乃至7Bに示されるような本システム10の複数の実施形態では、システム10は、ハウジング20を含む。ハウジング20は、加圧システム及び前記繊維束が比較的小さなフォームファクタの範囲内に含まれるような一体化方法で、システム10の全ての構成要素と一緒にする。さらに、システム10は、顕著な血液損傷を引き起こすことなく、効率的かつ顕著なガス移動を提供する。

【0028】

ハウジング20は、第1または繊維束部位22を含む。繊維束部位22は、繊維束200を収容し、酸素または酸素を含むガス混合物であってもよいスイープガスを用いて、繊維束200のガス側を均一に灌流させるように設計されたガス流路を提供する。多くの実施形態では、ハウジング20の寸法は、高さが12.7cm(5インチ)以下、幅が12.7cm(5インチ)以下、長さが12.7cm(5インチ)以下である。このフォームファクタは、ポンプ効率を向上させることによって(例えば、羽根車のデザインをより最適化することによって)、さらに低減されてもよい。

【0029】

これに関連して、回転要素または羽根車100のような加圧機構は、ハウジング20の加圧またはポンプ(ステータ)部位24(第2部位)内に配置されてもよい。例示された実施形態では、ポンプ部位は、渦巻き型の羽根車ステータ部位24として形成されている。該ステータ部位24は、ハウジング20の残りの部分とともに、一体的またはモノリシックに形成される。渦巻き型の羽根車部位24は、羽根車100を収容し、羽根車100のポンプ効率を最大にするために、従来のポンプ理論に従うように設計されてもよい。羽根車100は、ハウジング20の渦巻き型の羽根車部位24内に適合する。

【0030】

遠心ポンプのステータ部分は、流れが前記羽根車を出た後、通常、ディフューザまたは渦巻き構造のいずれかとなる。これら2つのステータタイプのそれぞれの目的は、速度エネルギーを効率的に分散させて圧力とすることである。ディフューザは、前記羽根車の周囲にある複数の半径方向に対称な拡散通路によって特徴付けられる。渦巻き型のコレクタまたは環状のコレクタのいずれかが、前記ディフューザと共に使用される。渦巻き構造は、1以上の渦巻き形状の拡散経路(複数の本実施形態の内の一つ)によって特徴付けられる。渦巻き形状の拡散経路は、ポンプ構成によって決まる。本渦巻き構造は、前記羽根車によって汲み上げられた流体を受け取り、流体の流速を下げ、運動エネルギーを圧力に変換する。前記渦巻き構造は、排出ポートに近付くにつれて曲がっていて、面積が増加している。

【0031】

複数の実施形態において、羽根車100は、羽根車100上または羽根車100内に配置された1以上の磁石により、その一部が磁力によって支持されている。例示の実施形態において、羽根車100は、羽根車100に作用する正味の流体力学的負荷が上向きとなるように渦巻き型の羽根車部位24内に配置される。したがって、羽根車100を支持するのに使用される磁石は、羽根車100に下向きの力を生じさせる。例えば、国際公開第2014/085620号で述べられているように、磁石は、羽根車100の収容部に取り付けられ、流体力及び磁石による結合力の組み合わせを打ち消す力を作用させ、これにより、ベアリングに作用する軸方向の力を最小にし、システム全体の耐久性を改善するように操作可能であってもよい。頂部及び底部ピボットベアリング112a及び112bのそれぞれは、例えば、ステンレス鋼シェル内に収容される超高分子量ポリウレタン(UHMWPE)ピボット及びカップ型ベアリングであってもよい。前記ステンレス鋼シェルは、前記ピボット及びカップ型ベアリングの耐摩耗性を最大にする。

【0032】

渦巻き型部位の下方の蓋または閉鎖部26(例えば、図5Aを参照されたい)は、羽根車

10

20

30

40

50

１００をハウジング２０の羽根車ステータ／渦巻き型部位２４内に挿入可能とする大きさである。同様に、繊維束の蓋または閉鎖部２８は、繊維束２００をハウジング部２０の繊維束部位２２内に挿入可能とする大きさである。

【００３３】

図２Ｂは、ハウジング２０内の流体／血流入口３０を経由する、繊維束２００への流体流入を示している。これに関連して、血液のような流体は、羽根車１００の中央部分に引き込まれ、図２Ｂにおいて半径方向外方に向かう矢印によって示されているように、羽根車を用いて遠心力で外方に向かうように回転される。次に、血液は、例えば、図１Ｂに示されるように、繊維束２００に導かれる。例えば図１Ｂに示されているように、羽根車１００の高さ（すなわち、図３Ｃの幾何学的配置における垂直距離）は、径路４０によって、例えば羽根車１００の下方側の洗浄が最大となるように延ばされる。これは、径路４０がピボットポンプにおける血栓堆積についての共用領域だからである。例示された実施形態において、径路４０は、渦巻き型の羽根車部位２４と同じ高さまで延びて、そこから略接線方向（例えば、そこから接線方向の５°の範囲内）に延びる。前記径路の断面は、入口３０と径路４０との間の断面積を保存するように、例えば、比較的狭くされてもよい。例えば、いくつかの実施形態における入口３０は、断面が円形であり、 0.009529 m （ $3/8$ インチ）の直径を有し、 $7.097 \times 10^{-5}\text{ m}^2$ （ 0.11 平方インチ）の断面積を有する。径路高さは、上述のように、羽根車厚さによって影響を受け、少なくとも羽根車１００の厚さ（いくつかの実施形態では、最小 0.0127 m （ 0.5 インチ）であり、最大 0.01905 m （ 0.75 インチ）である）まで延びている。 $7.097 \times 10^{-5}\text{ m}^2$ （ 0.11 平方インチ）の断面積を保存するために、径路４０の幅は、 0.0381 m （ 0.15 インチ）から 0.005588 m （ 0.22 インチ）である。

【００３４】

径路４０はまた、繊維束２００のフォームファクタをさらに増加させないように、ハウジング２０内に組み込まれる。例示された実施形態においては、径路４０は、ハウジング２０の側壁に沿って上方（図面の向き）に移動し、（以下でさらに説明される）略半径方向において、繊維束部位２２の入口体積部またはマニホールド２２aに入る。径路４０は、図２Ｃに示されるように、曲げられている。図２Ｄの断面図に示されているように、径路４０のこの曲がりによって、径路４０は、羽根車１００の直径内に適合される。さらに、径路４０の角丸矩形またはスタジアム（stadium）断面形状（例えば、図１Ｃを参照のこと）は、例えば、図１Ｄに示されているように、径路４０が、周囲が渦巻き型である羽根車１００の一部として適合するように薄く、または狭い外形が可能となる。本明細書で使用される「角丸矩形」という語は、隅部が丸い矩形を意味する。「スタジアム」という語は、矩形の反対側の両端部に弧または半円を結合させることによって形成される縦長形状を意味する。概して、径路４０は、１未満または０．５未満のアスペクト比（高さ（ここでは、高さとは、図３Ｃに示したように、径路４０の垂直の向きのことである）に対する幅の比）を有する。径路４０内に丸状または弧状の隅部／端部を提供することは、例えば、溶血及び血栓症を低減または最小にするのに役立つ。

【００３５】

複数の実施形態では、前記血液は、繊維束２００に入って、該繊維束２００の中空繊維周りを通る。繊維束２００を通過した後、血液は、血流／流体流出口５０と流体接続された出口体積部またはマニホールド２２bを経由してシステム１０を出す。例えば、図３Ａ及び３Ｃに示されているように、液体／流体流路は、該流路の各端部の繊維束２００の外周にてハウジング２０と隣接／ハウジング２０で封止することによって、システム１００を通るガス流路と分離されている。

【００３６】

システム１０におけるガス流路は、例えば、比較的簡単な構成であってもよい。ガスは、ガス入口ポート６０を通して、繊維束２００の一方側において径路６２に入り、繊維束２００の他方側において径路６６と流体接続されたガス出口ポート６４を通して排出される。したがって、ガスは、図２Ｂにおける最上方の矢印の平均方向またはバルク方向に、繊

10

20

30

40

50

繊維束 200 を通って流れる。径路 62 は、前記ガス流路についての入口であり、径路 64 が出口である。スリーブガスは 62 を通過し、前記繊維の内腔を横切り、64 に入る。径路 62 は、例えば、ハウジング 20 と繊維束 200 との間の接触によって、径路 64 から切り離される。複数の実施形態において、径路 62 の幅は、約 0.25 インチである。この幅は、繊維束 200 内の全ての繊維を均一に灌流させるのに役立つように選ばれる。ガス流の方向は、例えば、患者がシステム 10 を身に着けた場合に、重力方向にほぼ沿うような方向であってもよく、これにより、高められた任意の圧縮が重力の作用の結果であることが明らかとなる。

【0037】

繊維束 200 は、国際公開第 2014/085620 号に記載された方法に従って製造される。上記公報の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。しかしながら、繊維束 200 の直径は、国際公開第 2014/085620 号の繊維束よりも小さい。これに関連して、前記直径は、繊維束 200 を通る血液の所望の平均速度に基づいて選ばれる。繊維束 200 の所定の直径及び繊維密度に基づいて、所望の表面積が得られるように、シートの数を選ばれる。本明細書で使用される平均速度は、繊維束 200 の断面積でシステム 20 を通る流速を除することによって定義される。

10

【0038】

本研究において使用されるポリメチルペンテン (PMP) は、外径または OD が 380 ミクロンであり、内径または ID が 180 ミクロンである。これらの繊維は、中空繊維のアレイ、中空繊維の膜、または中空繊維の織物として製造され、複数の繊維は、概して同じ繊維の向きを有する一体化された略平面状のアレイとして製造される。繊維束 200 の製造において、このようなアレイ、膜、または織物は、切断されてシートとなる。該シートは、ガス交換のための全表面積が、例えば、約 65 m² に保持されるように、順に重ねられて複数層の積層物 (繊維束 200 のいくつかの研究された実施形態では 200 層) の状態で配置される。前記繊維束の空隙率は 0.5 に維持される。形成されたとき、繊維束 200 は、直径が 1.75 インチ (0.44 メータ) であり、高さが 3.15 インチ (0.08 メータ) である。

20

【0039】

複数の実施形態では、繊維束 200 は、例えば、互いに対して角度 5 ~ 15 ° で層状に積層され、かつガス交換を最大にするために、血流の主方向に対して略垂直方向 (すなわち、繊維束 200 の軸 A に対して略垂直方向。図 3B を参照のこと) に整列された略円筒状の中空繊維束の膜 (例えば、上述のような、シロキササン及びヘパリンコートされた繊維のアレイ、膜、または織物) である。研究された複数の代表となる実施形態では、繊維束 200 は、互いに対して角度約 14 ° で層状に積層された略円筒状の中空繊維束の膜である。これに関連して、前記繊維は切断されて円形のシートにされ、ポッティングモールドに入れて隣り合うシート間の角度が 14 ° となるように積層される。前記中空繊維の端部は、半円形のガスマニホール径路 (ガス入口マニホール径路 62 及びガス出口マニホール径路 66) に収められる。ポリウレタン接着剤が、前記モールドを旋盤において回転させることによって生じる遠心力を用いて、前記モールド内に注入される。ポリウレタンによって全ての繊維が結び付けられて繊維束 200 となる。ポッティング接着剤の厚さは、およそ 0.25 インチであり、適切な機械的支持を提供するように選ばれた。

30

40

【0040】

前記中空繊維を軸 A に対して略垂直方向 (例えば、垂直方向から 5 ° 以下の範囲内、または垂直方向から 2.5 ° 以下の範囲内) に並べることによって、中空繊維がハウジング / 血流の軸に対して略平行であるシステムと比べて、体積を顕著に減少させることができる (すなわち、コンパクトさを改善することができる)。

【0041】

多くの実施形態において、繊維束 200 は、略半円形のマニホールを形成するために、繊維束部位 22 の内壁に形成された軸方向に延びるシール部位にシールされてもよい。シール部位は、例えば、繊維束 200 と接触し、繊維束 200 とのシール接続を形成するた

50

めに、半径方向内方に延びていてもよい。2つのシール部位は、略半円状の（すなわち、約180°で延びる）マニホールドを形成するために、使用されてもよい。追加のシール部位が、例えば、繊維束部位22の内周周りに180°以下で延びるマニホールドを作製するために使用されてもよい。

【0042】

繊維束200は、例えば、ポッティング用のアセタル（D e l r i n）などから作製される再利用可能な4ピースモールド内に巻き付けられて配置されてもよい。ポッティング中に、二液型のポリウレタン接着剤（ニュージャージー州ベイヨンのC a s C h e m社から市販されている）がモールドに注入される。次に、何ら空隙なく、表面周りの均一分散を保証するために、モールドに遠心力を作用させる。前記接着剤が硬化されると、収められた繊維が取り除かれ切り取られる。この手順によって、全ての繊維間の共通のガス流路が構築される。

10

【0043】

上述のように、システム10の研究において使用された繊維は、アレイ、織物または膜の形態で提供される。前記繊維表面を横切るガス移動に顕著な悪影響を及ぼさず、凝血抵抗性を改善するための他のアプローチには、前記繊維の表面に結合された（例えば、共有結合された）双生分子種の使用が含まれる。さらに、システム10における血液流路および血液のフローパターンは、血液適合性の改善のために、例えば、数値流体力学またはCFDを用いて最適化されてもよい。システム10に存在する血液は、小塞栓のフィルタとして作用し続けることができる患者の肺を通して流れるので、システム10についての根本的な抗凝血要求はまた、さらに低減されてもよい。

20

【0044】

上述のように、血液は、血流入口または血流入口ポート30を通してシステム10に入り、羽根車100によってポンプされる。複数の研究された実施形態においては、羽根車100は、ハウジング20内に取り付けられ、遠心羽根車100の中心軸と一直線になっている2個のピボットベアリング112a及び112bによって支持される。ベアリング技術において知られているように、ピボットベアリング112a及び112bは、例えば、ベアリングカップに対して回転可能な（例えば、玉継手と同様の）丸端を含んでいてもよい。ベアリングカップは、例えば、超高分子量ポリエチレンから形成されていてもよい。このようなベアリングカップは、例えば、コネチカット州のシェルトンにあるM o d e r n P r a s t i c sから市販されている。ピボットベアリング112a及び112bの使用によって、シールまたはベアリングは必要でなくなる。前記ピボットベアリングによって、羽根車100は、システム10内において軸方向及び半径方向に一直線に維持される。また、血液が摩擦/熱発生部品と接触することを防ぐためにいくつかのシステムで使用される補助的な生理食塩水注入は要求されない。新鮮な血液がシステム10に入り、ピボットベアリング105の全体に亘って流れ、新鮮な流体で前記領域を絶えず洗浄する。

30

【0045】

ベアリングを用いずに磁力によって浮遊され、または空中に浮かされた羽根車が、さらに寿命を延ばすために使用されてもよい。しかしながら、複数の実施形態においては、システム10は、肺部位におけるファウリングの結果として、システム10の定期的な交換（例えば、1〜3ヶ月ごと）を要求する。磁力による浮遊ではないが、羽根車100の磁力結合のより簡単かつ複雑さの少ないアプローチが複数の実施形態において選ばれる。例示された実施形態においては、磁石150は、回転羽根車100上の収容部160に取り付けられ（図7C〜7Fを参照のこと）、密封シールを維持するために、磁力によって（図6Bに概略的に示された）外部モータドライブ上の回転磁石に連結する。システム10は、例えば、1以上のバッテリー80によって電力供給されてもよい。例示された実施形態においては、8個の比較的小型の（直径0.5インチ、厚さ0.25インチ）磁石150が、前記モータドライブと羽根車100との間の磁力結合を維持するために、「結合磁石」として使用される。より大型の中央に配置された磁石154は、流体力を安定化するために使用される。

40

50

【 0 0 4 6 】

操作中、酸素含有「スープガス」（例えば、酸素）は、ガス流入口 6 0 を経由してガス流入径路 6 2 に流入し、繊維束 2 0 0 の個々の繊維膜の内腔の至る所に分散される。二酸化炭素（ CO_2 ）が血液から拡散して前記繊維に入り、前記スープガスによって出口径路 6 6 まで運ばれ、該出口径路を通してガス流出口 6 4 まで運ばれるときに、酸素（ O_2 ）は前記繊維から拡散し、（前記繊維の周囲であって、前記繊維の向きに対して略垂直の向きに流れる）流れている血液に入る。上述のように、次に、前記血液は、血液流出口 5 0 を経由してシステム 1 0 を出る。酸素及び二酸化炭素は、前記繊維の内腔を出て、ガス流出経路 6 6 に入る。例えば、図 3 C に示されているように、繊維束 2 0 0 の複数の端部は、ハウジング 2 0 の繊維束部位 2 2 の第 1 端部に接し、ガス流入径路 6 2 及びガス流出径路 6 6 を形成する。それによって、血液が、ガス流入径路 6 2 及び / またはガス流出径路 6 6 に直接流入することが阻止される。繊維束 2 0 0 のポッティングは、血液が繊維束 2 0 0 から半径方向に流れてガス流入径路 6 2 及び / またはガス流出径路 6 6 に入ることを防ぐ。

10

【 0 0 4 7 】

本研究で使用されたシステム 1 0 は最適化されていない。以下にさらに記載されたように、例えば、CFD、ベンチテストおよび / またはイン・ビボ（*in vivo*）研究を含む複数のツールを使用して、最適化に影響を及ぼしてもよい。1200 ~ 2400 RPM での操作中に、システム 1 0 は、250 ~ 350 mmHg の圧力水頭を生じさせつつ、3 . 5 ~ 5 . 0 リットル / 分または LPM の流れを運ぶことができた。この動力学的範囲は、アクセス用カニューレまたは直接接続グラフトのいずれかをを用いた周辺及び / または中央配置モードを用いて取り付けられるシステム 1 0 を可能とする。

20

【 0 0 4 8 】

一般に、物質移動は高速環境において強化されるので、繊維束 2 0 0 における速度は、ガス交換効率に影響を与える。しかしながら、十分に制御されていない場合には、比較的高速度を実現することにより溶血が誘発され得る。システム 1 0 においては、速度は、流れについて繊維束 2 0 0 の前面面積 / 断面積を注意深く特定することによって制御される。この領域は、繊維束直径によって特定される。上述されたように、流れは繊維に対して垂直である。3 インチ以下（または 2 . 5 インチ以下）の繊維直径によって、改善された効率が提供されることが分かった。直径 3 インチの略円筒状の束は、前面面積または断面積 7 . 0 7 平方インチに相当する一方で、直径 2 . 5 インチは、前面面積または断面積 4 . 9 平方インチに相当する。複数の実施形態において、直径は 2 インチ（断面積 3 . 1 4 平方インチ）未満である。複数の研究において、繊維束 2 0 0 の直径は 1 . 7 5 インチであり、向上された効率レベルを提供する 2 . 4 平方インチの正面面積または断面積に対応する。直径が小さくなると、単層の繊維内に適合できる繊維は少なくなる。そのため、所定のガス交換率を得るために、繊維層の数を増加する必要がある、これにより特定の束の高さが増加することとなる。そのため、直径 2 . 5 インチ、断面積（または不規則な形状の束についての平均断面積）4 . 9 平方インチの繊維束に十分な数の繊維を提供するために、最小 1 . 8 インチの高さが必要であることが分かった。システム 1 0 では、繊維束 1 0 0 の形状を介してより高い酸素供給が達成される。前記形状は、例えば、国際公開第 2 0 1 4 / 0 8 5 6 2 0 号のシステムの繊維束よりも長く、小さな径を有するものである。この形状によって、国際公開第 2 0 1 4 / 0 8 5 6 2 0 号に記載されているように能動的な混合を要せずに、前記繊維を横断する血液の平均速度が増加され、これにより効率が向上される。そのようにすることによって、システム 1 0 は、例えば、図 1 0 A 及び 1 0 B に示されているように、他の人工肺システムよりも表面積当たりのより高められた酸素供給を達成できる。本システムは、繊維束 2 0 0 に隣り合うまたはその近傍にある要素を能動的に混合しないので、「受動的」と言及されてもよい。もう一度繰り返すが、向上された効率は、繊維束 2 0 0 を通過する増加された血液の平均速度によって達成される。

30

40

【 0 0 4 9 】

直径を関数とする酸素供給（一定流量 3 . 5 L / 分）が図 8 A に示される。直径が小さく

50

なるにつれて、酸素供給は増加する。さらに、直径が十分に小さい場合、同レベルのガス交換が、低表面積によって提供され得る。図 8 A は、物質移動の原理を繊維束の形状に適用することによって生じる。目的とする酸素供給速度は、図 8 A に破線で示したように 160 ml / 分 ~ 180 ml / 分である。理解できるように、多くの直径及び表面積が、この範囲に含まれる。図 8 B 及び 8 C は、酸素供給速度のこの範囲に含まれる繊維束のフォームファクタ（高さ、直径、表面積）を示している。3.5 L / 分における、直径と平均束速度との間の関係が図 8 D に示されている。

【0050】

通常、能動的に混合する機器は、血液の損傷量については妥協している。これは、血液速度の増加によって赤血球に適用されるせん断応力が増加するためである。システム 10 によって、血液が前記機器を通して流れるときに、高度な速度制御が提供される。混合が僅かであるか、あるいは混合がされないことにより、前記繊維束における乱流が最小にされて、スムーズな速度プロファイルが提供される。これにより、例えば、血液を顕著に損傷せずに高効率を提供するのに丁度十分となるように速度が増加する。

【0051】

前記繊維束に対する前記羽根車の向きはまた、血液損傷を防ぐために、流れが、血液速度が制御されるような方法で前記羽根車から前記繊維束に注意深く向けられるような向きである。本発明者らは、血液損傷を最小または排除するように、CFDにおけるそのような流れを研究し、前記流れを向かわせる複数の種々の方法を研究している。

【0052】

上述されているように、数値流体力学（CFD）は、血液の送り出し、ガス交換、プライミングボリューム及びフォームファクタについての要求を満たすように、システム 10 のデザイン及び操作パラメータを最適化するために使用されてもよい。CFDは、血流及びガス交換をシミュレートするために使用されてもよい。検証時に、CFDは、デザイン最適化アルゴリズムに組み込まれてもよい。

【0053】

これに関連して、CFDは、例えば、血液ポンプ及び酸素供給器のデザインプロセスを効率化するために有効なツールである。開発され検証されたCFDシミュレーションは、システム 10 及びシステム 10 の血液接触要素（例えば、羽根車領域、他の回転表面、繊維束、および接続導管を含む）のデザインを分析して改良するために、型通りのデザイン最適化に組み合わせられてもよい。最適化対象には、例えば、ガス交換を最大にすること及びシステム 10 の大きさを最小にすることが含まれてもよい。前記対象は、十分なポンプ能力を保証する一方で、血液に対する外傷を最小にするために課される制約を有してもよい。最適化によって、羽根車の大きさ及び構成、繊維束の配置、表面の能動的混合、並びに血液入口及び出口ポートのような最適な一組のデザイン特性が提供される。

【0054】

CFDシミュレーションは、例えば、複数のアプローチを含んでいてもよい。層流のナビエーストークス方程式は、例えば、Fluent（v14、ペンシルバニア州キャノンズバーグのANSYS社製）及びOpenFOAM（v3、イギリス国ブラックネルのOpenCFD社製）のような市販のコードを用いて解かれてもよい。前記機器のロータ空洞領域における乱流モデリングは、十分なレイノルズ数の領域において必要に応じて適用されてもよいし、CFD予想と流れの視覚化の結果との間にずれがある場合に適用されてもよい。前記繊維束は、繊維束内の圧力損失及び空塔速度場を特徴付けるために、修正Ergun式を使用して単一の集中連続体（多孔体）としてモデル化されてもよい。酸素及び二酸化炭素の交換は、例えば、非線形のO₂ガス移動モデル及び非線形のCO₂モデルと共に対流 - 拡散 - ソース物質移動アプローチを用いてモデル化されてもよい。本発明者らは、中空繊維束における複雑な血流及びガス交換のCFDモデルを開発した。これは実験的に検証された。前記CFDモデルは、羽根車によって生じる流れパターン及び全体的なガス交換の緻密な特徴を予想するのに適している。

【0055】

血流の予備 CFD 分析は、システム 10 のために実行されている。操作者は、溶血、血小板活性化、及び血栓形成のための血液損傷モデルを使用してコンピュータによってシステム 10 の血液適合性にアクセスしてもよい。複数のそのようなモデルは、CFD を用いた実装のために特別に開発されている。N/m² におけるせん断応力のログを示しているプロットが生成された。1000 N/m² を上回る応力値は、高溶血と関連性があった。血液が繊維束 200 に入るときに、せん断応力が最小になることが望ましい。図 9 A は、血液が、繊維束 200 を通る流れの向きに対して垂直（すなわち、軸 A に対して垂直）な向きであって、入口側体積部 22 a に対して略接線の向きにおいて、繊維束 200 に隣り合う入口側体積部 22 a 内に導入される CFD モデル / 研究を示している。図 9 B は、血液が、繊維束 200 を通る流れの向きに平行（すなわち、軸 A に平行）な向きであって、入口側体積部 22 a に略垂直な（すなわち、軸 A と略同一直線上となる）向きにおいて、繊維束 200 に隣り合う入口側体積部 22 a 内に導入される CFD モデル / 研究を示している。図 9 C は、血液が、繊維束 200 を通る流れの向きに垂直（すなわち、軸 A に垂直）な向きであって、入口側体積部 22 a 及び軸 A に対して略半径の向きにおいて、繊維束 200 に隣り合う入口側体積部 22 a 内に導入される CFD モデル / 研究を示している。図 9 A の接線から入る構成は、繊維束 200 における高せん断を誘発しないが、流体が繊維束 200 に入って血液損傷または血栓形成を引き起こし得る前に、繊維束部位 22 の入口側体積部 22 a における再循環の量が多くなる原因となる。後者の 2 つの構成は、最初の数層の繊維層においてせん断レベルが高められていることを示している。図 9 B は、流体ジェットが前記束にぶつかる繊維におけるせん断応力が 1000 N/m² を超えていて、溶血がこのデザインについて懸念される状態となっていることを示している。繰り返すが、図 9 A は、比較的低いせん断応力を有している。しかしながら、プレナムまたは入口体積部 22 a においては、繊維束 200 に丁度入る前に、強い再循環流れが確認される。この再循環流れは 中央（青色）領域においてよどみ点を有し、該よどみ点は、血栓形成に向かう傾向が高いことが知られている。図 9 C は、半径入口の向きを示していて、該半径入口の向きは、システム 20 において、（1）繊維束 200 が小さなせん断応力を示し、かつ（2）強い再循環領域が繊維束 200 より前のプレナムまたは入口体積部 22 a にないように選ばれる。

【0056】

流路の最適化に基づくさらなる CFD 及び技術が、血栓形成についての「ホットスポット」を軽減する目的で、システム 10 に関して実行される。最適化のために研究される流れ径路は、（1）前記羽根車への入口、（2）前記羽根車の羽根、（3）前記羽根車からの流出、及び（4）前記羽根車を前記繊維束に接続する径路である。そのようなさらなる最適化研究に従って決定されるデザイン特性を組み込んでいる本システム 10 a は、図 11 A ~ 14 E に示されている。システム 10 a は、デザイン及び操作に関してシステム 10 と同様であり、システム 10 a の実施形態において、同様な構成要素が、符号 “a” を加えて同様に番号付けされる。システム 10 と同様に、システム 10 a は、ハウジング 20 a を含む。ハウジング 20 a は、前記加圧システム及び前記繊維束が比較的小さいフォームファクタ内に含まれるような一体化方法でシステム 10 a の全ての構成要素と一緒にする。システム 10 a はまた、顕著な血液損傷を誘発することなく、効率的かつ顕著なガス交換率を提供する。

【0057】

ハウジング 20 a は、第 1 または繊維束部位 22 a を含む。該部位 22 a は、繊維束 200 a を収容し、システム 20 と関連して示されるように、スリーブガスを用いて繊維束 200 a 側のガスを均一に灌流させるように設計されたガス流路を提供する。上述したように、多くの実施形態において、ハウジング 20 の寸法は、高さが 0.127 m（5 インチ）以下、幅が 0.127 m（5 インチ）以下、長さが 0.127 m（5 インチ）以下である。回転要素または羽根車 100 a のような加圧機構は、ハウジング 20 a の加圧またはポンプ（ステータ）部位 24 a（第 2 部位）内に配置される。ポンプ部位 24 a は、渦巻き型の羽根車ステータ部位として形成される。該ステータ部位は、ハウジング 20 a の残

10

20

30

40

50

りの部分とともに、一体的またはモノリシックに形成される。渦巻き型の羽根車部位 2 4 a は、羽根車 1 0 0 a を収容する。

【 0 0 5 8 】

血液（または別の流体）は、ハウジング 2 0 a において、入口 3 0 a を経由して、渦巻き型の羽根車部位 2 4 a に入る。システム 1 0 a に関して上述されたように、血液のような流体は、羽根車 1 0 0 a の中央部分に引き込まれ、羽根車の羽根 1 1 0 a によって遠心力で外方に向かうように回転される。次に、血液は、径路 4 0 a を経由して、繊維束 2 0 0 a に導かれる。径路 4 0 a は、渦巻き型の羽根車部位 2 4 a から接線方向に延びている。先述のように、前記の径路断面は、入口 3 0 a と径路 4 0 a との間の断面積を保持するように、比較的狭くなっている。システム 1 0 a の実施形態においては、入口 3 0 a の直径は、入口 3 0 の場合のように 3 / 8 インチの真直ぐな円筒形の直径とは対照的に、0 . 0 0 4 3 1 8 m (0 . 1 7 0 インチ) のカージオイド状 (c a r d i o i d a l) のプレナムに変わっている。入口 3 0 は、滑らかに丸められた 3 次元屈曲部 3 2 (例えば、図 1 4 G を参照のこと) を経由して、羽根車 1 0 0 に入るように、羽根車の軸の後部に位置するいくつかの流れのよどみをもたらず流れの進路を変える。これに対し、入口 3 0 a は、入口 3 0 a の末端部かつ羽根車 1 0 0 a の上方に位置するカージオイド状のプレナム 3 2 a (例えば、図 1 4 H を参照のこと) を経由して、羽根車 1 0 0 a に入るように、流れの進路を変える。複数の実施形態では、プレナム 3 2 a は、例えば、カージオイド形状を有している。カージオイド形状の目的は、その下向きの流れが羽根車領域に入る前に、羽根車の軸 / ピボットベアリング 1 1 2 a 後部側に向かう流れ (該流れは、プレナム 3 2 a を通過する) をより良好に分散させることである。

【 0 0 5 9 】

入口 3 0 a はまた、前記羽根車領域内により深く入る下方に向かう管の延在部を含む。該延在部は、羽根車の軸ベアリング 1 1 2 a を洗浄する流れを改善し、羽根車 1 0 0 a とシュラウドとの間の頂部隙間における圧力で駆動される逆向きの流れを変えることによってロータ径路に入る予旋回を低減させる。

【 0 0 6 0 】

羽根車 1 0 0 a を通る流れ径路は、羽根車 1 0 0 を通る流れ径路と比べて狭くなっていて、これにより、(図 2 D に示された羽根車 1 0 0 と比べると、) 図 1 4 F に記載された羽根車 1 0 0 の断面に描かれているように、ブレード間距離が低減される。羽根車 1 0 0 は、(図 1 4 I の C F D イメージにおいて黒抜きで示された) 従来の湾曲型の遠心ポンプブレード 1 1 0 を含む。前記ブレードは、開放されているか、またはシュラウドで閉鎖されている。羽根車 1 0 0 における流れパターンは混沌としている。羽根車 1 0 0 a は、従来のブレードの代わりに湾曲された流れ径路を含む。対照的に、(図 1 4 J の C F D イメージにおいて黒抜きで示された) ブレード 1 1 0 a は、大きな直径の先端を有する極めて厚いものと考えられ得る。ロータ 1 0 0 a における流れパターンは、より制御されていて、これにより、血行力学が改善され、血液損傷の可能性が低減される。

【 0 0 6 1 】

羽根車 1 0 0 a からの流出は、血液が羽根車 1 0 0 a から径路 4 0 a に流れるときに、流れの逆転及び流れの漏洩が緩和されるように「水切り」ポイントの距離 (例えば、図 1 4 F 及び図 2 D を対比して参照のこと) を調節することにより、羽根車 1 0 0 からの流出と比べて改変されている。これに関連して、流れ径路 4 0 の断面積が比較的大きいので、流れの量が多くなって、流れが逆転するようになる (図 1 4 K の C F D イメージを参照のこと) 。流れ径路 4 0 a は 流れを集中させて、これにより、流れが加圧ステータ部位 / 渦巻き型羽根車 2 4 a を出た後、より小さな断面積の径路を用いて流れの方向を変えて、曲がり角におけるより強い流れの付着を促進して、繊維束マニホールドまたはプレナム 2 2 a a の上方に上がるように設計される。径路 4 0 と比べると、径路 4 0 a はより狭く、管径は 0 . 0 0 6 0 4 5 2 m (0 . 2 3 8 インチ) であり、これにより、径路 4 0 a を通る平均速度が増加されて、あらゆるよどみ領域が最小にされる (図 1 4 L の C F D イメージを参照のこと) 。C F D シミュレーションは、これらの改変によって、前記流れ径路にお

10

20

30

40

50

ける血栓形成を緩和することによる改善された血液適合性が得られることを示していた。システム 10 の図 14 M 及びシステム 10 a の図 14 N の比較で示されているように、羽根車 100 a 及び出口 40 a の組み合わせによって、加圧ステータ部位 / 渦巻き型の羽根車 24 a の水切りの位置において、より優れた流れの並びが生じ、流れの剥離が少なくなる。

【0062】

径路 40 と同様に、径路 40 a は、システム 10 a に関連して記載されているように、繊維束 200 a のフォームファクタをさらに増加させないようにハウジング 20 a 内に一体化される。これに関連して、径路 40 a は、ハウジング 20 a の側壁に沿って上方に（例えば、図 14 B の方向であって、湾曲または曲がった進路に沿った方向に）移動し、略半径方向において繊維束部位 22 a の入口体積部またはマニホールド 22 a a に入る。システム 10 a の繊維束 200 a を通る血液またはガスのような流体の流路は、システム 10 と関連して記載されているものと同様である。

10

【0063】

図 15 は、パラコーポリアルな携行型の肺補助システム 10 a についてのポンプ性能評価を示している。黒丸のデータを通る線は、27 French 二重内腔カニューレ (DLC) について生じるように要求される流速及び圧力を示している。残りの線は、単位が回転 / 分である種々の羽根車回転速度にてシステム 10 a において生じる流量及び圧力を示している。線の交点は、機器の操作点を示している。カニューレに対してポンプするのに十分な圧力及び流れが容易に生じる。この圧力生成能力のために、この機器は、3.5 L / 分において 50 ~ 100 mmHg だけ 27 French DLC の抵抗を上回り、より抵抗が大きいカニューレについても同様にポンピングを行うことができる。

20

【0064】

システム 10 は、図 16 に示されたように、約 3 L / 分を上回る流量における目標とする酸素供給レベルである約 180 (ml / 分) を達成した。図 17 A は、システム 10 a のガス交換表面と 2 つの他のシステム (ドイツ連邦共和国の有限責任会社 Maquet Cardiopulmonary GmbH から市販されている、QUADROX - i (登録商標) small adult 及び QUADROX - i small adult 酸素供給器) のガス交換表面との比較を示している。図 17 B は、システム 10 が図 17 A の他の 2 つのシステムのいずれよりも、酸素供給において顕著に有効であることを示している。図 17 B の研究においては、流量は 3.5 L / 分であった。したがって、システム 10 a において要求されるガス交換表面積は、現在入手可能な機器において要求されるものよりも明らかに小さい。

30

【0065】

図 18 A は、システム 10 A のイン・ピボでのガス交換 / 酸素供給の研究を示している。図 18 A では、酸素供給は、4 つの動物研究についての流量の関数としてプロットされている。図 18 A は、システム 10 a の入口での飽和酸素供給によって正規化されたイン・ピボでの酸素供給の研究を示している。図 18 A では、正規化された酸素供給が、4 つの動物研究についての流速の関数としてプロットされている。流量が増加するにつれて、卓上研究において得られた結果と同様の結果が得られて、酸化供給が増加する。血液が各動物研究においてシステム 10 a を出たときに、完全な酸素供給が達成される (出口での飽和は 100 % であった)。

40

【0066】

図 19 は、4 つの動物研究についてのシステム 10 a における溶血の研究を示している。図 19 では、血漿遊離型ヘモグロビン Hb が時間の関数としてプロットされている。血液ヘモグロビンレベルは、各動物研究において実質的に横ばい状態であり、この血液ヘモグロビンレベルは、十分に許容可能なレベルの範囲内である適度な溶血だけを示している。図 15 ~ 19 に記載された「急性」動物研究において、この研究は約 6 時間続いた。血栓が生じるという問題はなかった。血流力学研究は、前記試験中における動脈圧及び中心静脈圧が前記手順の 1 時間後によく制御されていたことを示していた。

50

【 0 0 6 7 】

8 . 5 g / L の低粘度のカルボキシメチルセルロース (C M C) ナトリウム塩 (ミズーリ州セントルイスの S i g m a A l d r i c h 製) 溶液中において、イン・ビトロのポンプ試験を実施した。8 0 0 m L の静脈血液貯留器 (ミネソタ州ミネアポリスの M e d t r o n i c 製) を用いた閉ループシステムを P o l y S c i e n c e 2 1 0 h e a t e r (イリノイ州ナイルズの P o l y S c i e n c e 製) に接続された水浴を用いて 3 7 に維持した。ホフマン式クランプを用いて前記機器に作用する後負荷を調節し、P A A L 機器の前後にハネウェル 1 4 3 P C 0 3 D 圧力トランスデューサ (ニュージャージー州モリスプレーンズの H o n e y w e l l 製) を配置して圧力降下を測定するとともに、超音波フロープローブ (ニューヨーク州イサカの T r a n s o n i c S y s t e m s 製) を用いて流速を測定した。H - Q カーブが生じるように、1 5 0 0、1 7 0 0、1 9 0 0 及び 2 1 0 0 R P M にて研究を実施した。2 7 F r . A v a l o n E L I T E (登録商標) D L C (ニュージャージー州ウェインの有限責任会社 M a q u e t C a r d i o v a s c u l a r 製) の圧力降下を同様のリザーバ機構において測定した。該リザーバ機構においては、流れが、B i o m e d i c u s B P 8 0 - X ポンプ (ミネソタ州ミネアポリスの M e d t r o n i c 製) を用いて運ばれ、圧力がカニューレの入口及び出口の位置で測定された。

10

【 0 0 6 8 】

I S O 7 1 9 9 標準に従って、イン・ビトロのガス交換研究を実施した。7 リットルの牛の血液または豚の血液を地方の畜殺場から集めてヘパリン化する。血液を 4 0 μ m のフィルタ (プエルトリコ自治連邦区ファジャルドの P a l l B i o m e d i c a l 製) を通過させ、細菌増殖を防ぐために、ゲンタマイシン (0 . 1 m g / m L) を加えた。前記実験機構は、図 2 0 に示された単一パスループシステムである。該ループは、カスタム製造された規格に適合した 6 リットルの血液リザーババッグ 2 つから成る。該リザーバをループの流速を設定する B i o m e d i c u s B P 8 0 - X ポンプ (ミネソタ州ミネアポリスの M e d t r o n i c 製) に接続した。試験機器を前記ポンプの下流側に配置し、前記試験機器によって加えられる酸素を除去するために、M e d t r o n i c A f f i n i t y N T 2 . 5 m ² 酸素供給器 (ミネソタ州ミネアポリスの M e d t r o n i c 製) を前記試験機器の下流側に配置する。熱交換器に組み込まれた脱酸素器を、血液温度を 3 7 に維持する P o l y S c i e n c e 2 1 0 h e a t e r (イリノイ州ナイルズの P o l y S c i e n c e 製) に接続する。R - 3 6 0 3 T y g o n チューブ (イリノイ州ヴァーノンヒルズの C o l e - P a r m e r 製) を回路部品に接続する。N ₂、C O ₂、O ₂ の混合スイープガスを、前記脱酸素器を通して流して血液を調整し、酸素飽和を 6 5 % ± 5 に維持し、p C O ₂ を 4 5 m m H g ± 5 に維持した。調整後すぐに、前記ループを通して、リザーバ入口からリザーバ出口に入るように、血液を流し、これにより、処理後の機器の血液を、常に、前記調整された血液と分離した。図 C 0 ~ 2 に示したように、一つのサンプルをサンプリングポートのそれぞれから取り出す。C o - o x i m e t r y を備えた R a p i d P o i n t 4 0 5 B l o o d G a s A n a l y z e r (ニューヨーク州タリータウンの S i e m e n s H e a l t h c a r e D i a g n o s t i c s 製) を用いて、サンプルを分析する。超音波フロープローブ (ニューヨーク州イサカの T r a n s o n i c S y s t e m s 製) を用いて血流を測定した。純酸素スイープガスを、前記試験機器を通して 7 . 5 L / 分 (G R S e r i e s マスフローコントローラ (テキサス州ジョージタウンの F a t h o m T e c h n o l o g i e s 製) を用いて測定される) で流す。酸素移動速度を以下の関係式を用いて計算する。

20

30

40

【 0 0 6 9 】

【 数 1 】

$$\dot{V}_{O_2} = Q[\alpha_{O_2}(P_{O_2}^{out} - P_{O_2}^{in}) + C_T H b \Delta S] \quad (3).$$

ここで、 V_{O_2} は酸素供給速度であり、 Q は、血液の流量であり、 C_{O_2} は血液における酸素の溶解性 $[3 \times 10^5 \text{ ml } O_2 / (\text{ml blood mmHg})]$ であり、 $P_{out} O_2 - P_{in} O_2$ は、前記機器全体に亘る分圧差であり、 C_T は、結合能力であり、 S は、前記機器全体に亘る酸素飽和の増加である。

【0070】

イン・ビボの急性研究を、4つの40～60 kgの羊において6時間の間実施した。前記動物に、筋肉投与ケタミンを用いて麻酔をかけ、その後、イソフルラン吸入にて麻酔を維持した。スワングアンツカテテルを肺動脈内に配置し、その後、27 Fr . DLCを用いて、前記動物にカニューレを挿入した。安定化後、流量を1～4 L / 分の間で変化させて、ガス交換と流速との関係を測定した。血漿遊離型のヘモグロビンを30～60分ごとに測定した。死体解剖中、前記機器及び臓器の肉眼的検査を行った。

10

【0071】

上述のように、磁石を使用して、流体力学的負荷のバランスを取ってもよい。流体力学的負荷がしきい値を超えて磁力を上回るならば、ベアリングシステムは機能しなくなることとなる。国際公開第2014/085620号のシステムにおける磁石の向きは、デザイン制約の結果、一部が反発する向きであり、一部が引き合う向きである。このような構成では、磁石が、高圧でのポンピングをサポートするのに十分に高い磁力に達することとはならない。システム10及び10aでは、全ての磁石が、引き合うように方向付けられて、高圧でのポンピングをサポートしてもよい。比較的高圧でのポンピングでは、例えば、4 L / 分を上回る流れについて、Avalon 27 Fr 二重内腔カニューレの使用が許可されてもよい。圧力の増加を提供することによって、幾多の病理生態学がサポートされる。

20

【0072】

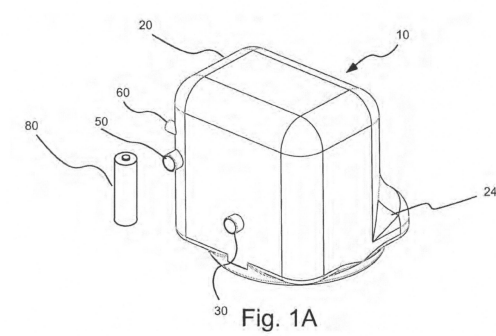
先の説明および添付の図面によって、複数の代表的な本実施形態が説明される。言うまでもないが、先の説明よりもむしろ以下の請求の範囲によって示される先の教示に照らせば、本発明の範囲を逸脱せずに、種々の修正、付加及び代替のデザインが、当業者にとって明らかとなる。前記意義及び請求の範囲の等価物の範囲に含まれる全ての変更及び変化は、請求の範囲に含まれることとなる。

30

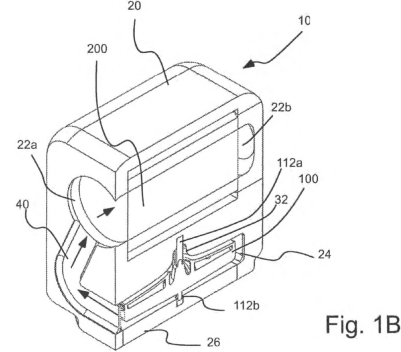
40

50

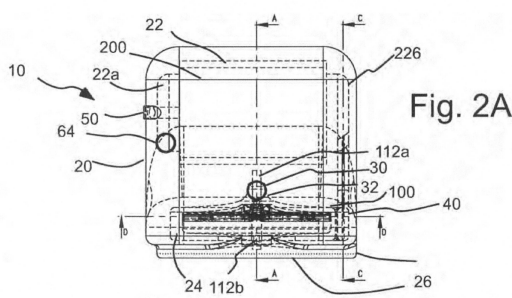
【図面】
【図 1 A】



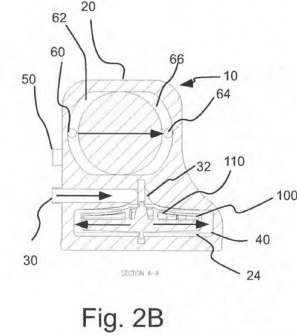
【図 1 B】



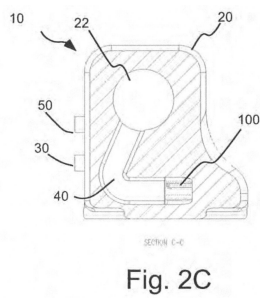
【図 2 A】



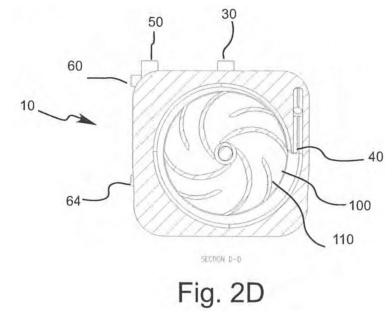
【図 2 B】



【図 2 C】



【図 2 D】



10

20

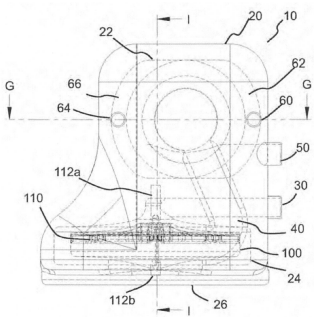
30

40

50

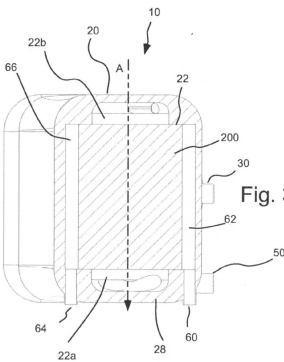
【図 3 A】

Fig. 3A



【図 3 B】

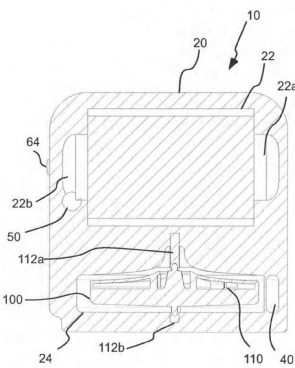
Fig. 3B



10

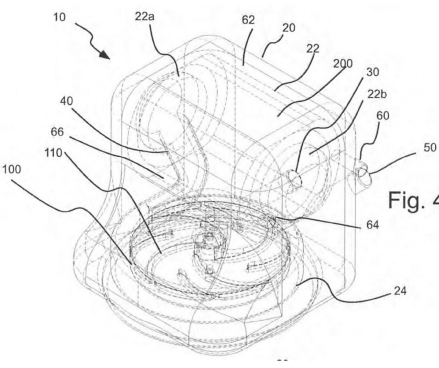
【図 3 C】

Fig. 3C



【図 4 A】

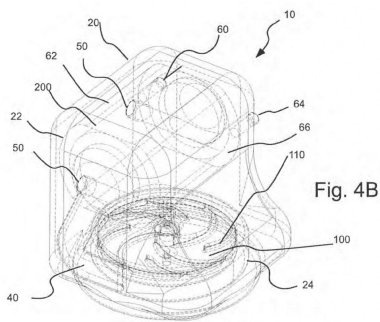
Fig. 4A



20

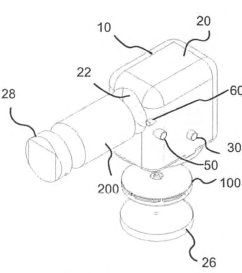
【図 4 B】

Fig. 4B



【図 5 A】

Fig. 5A



30

40

50

【図 5 B】

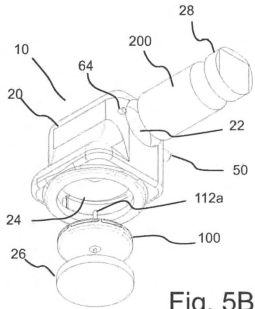


Fig. 5B

【図 6 A】

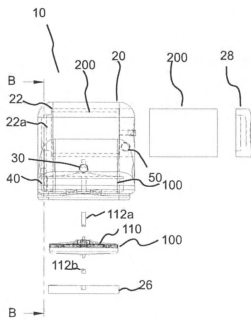


Fig. 6A

10

【図 6 B】

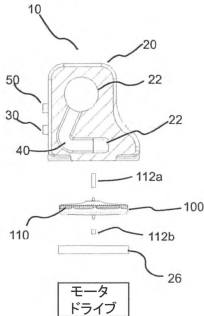


Fig. 6B

【図 7 A】

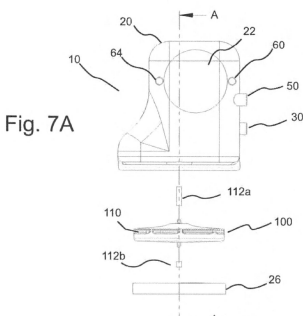


Fig. 7A

20

【図 7 B】

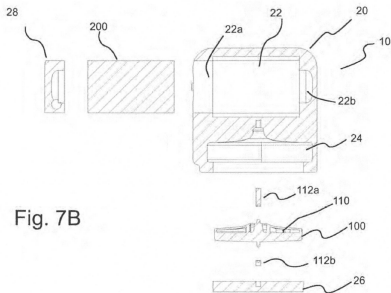


Fig. 7B

【図 7 C】

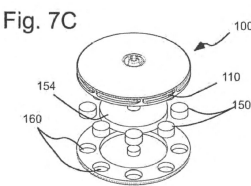


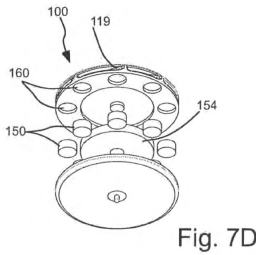
Fig. 7C

30

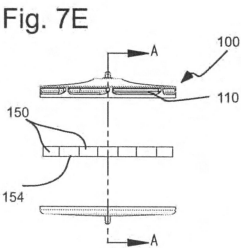
40

50

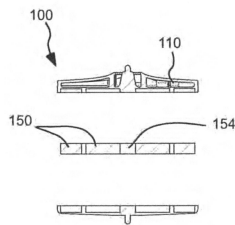
【図 7 D】



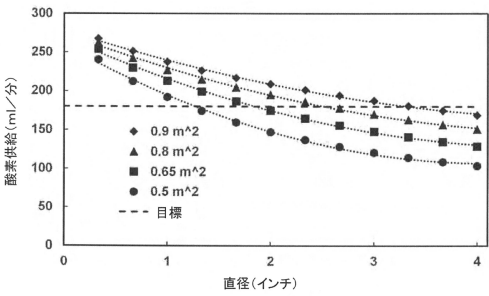
【図 7 E】



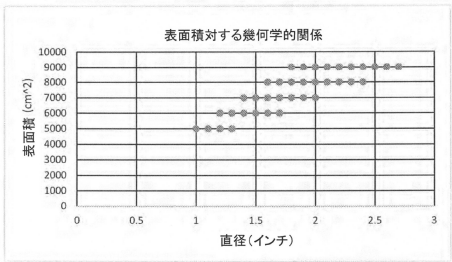
【図 7 F】



【図 8 A】



【図 8 B】



【図 8 C】

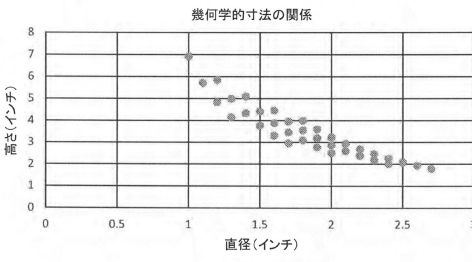


Fig. 8B

Fig. 8C

10

20

30

40

50

【図 8 D】

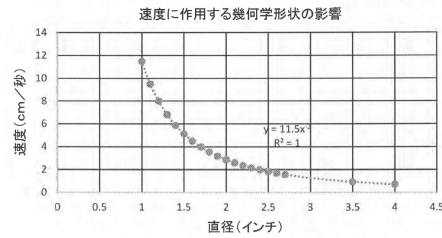


Fig. 8D

【図 9 A】

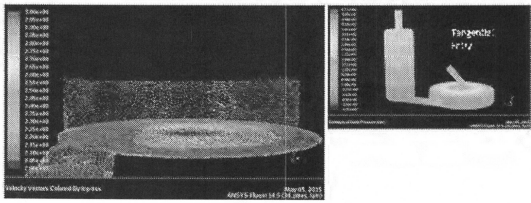


Fig. 9A

【図 9 B】

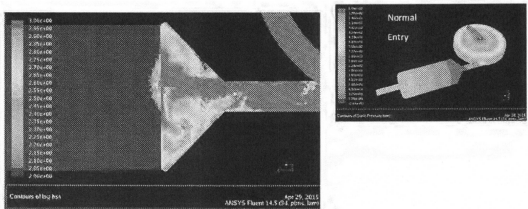


Fig. 9B

【図 9 C】

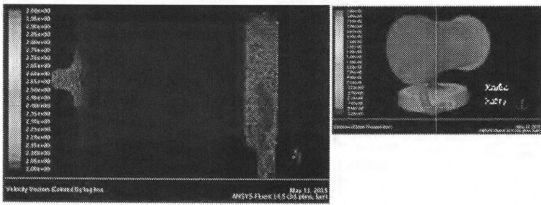


Fig. 9C

【図 10 A】

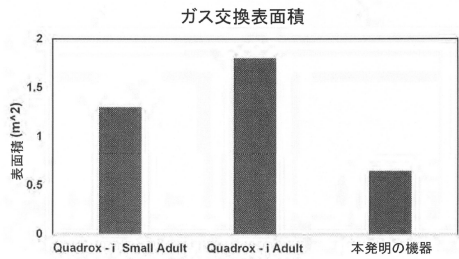


Fig. 10A

【図 10 B】

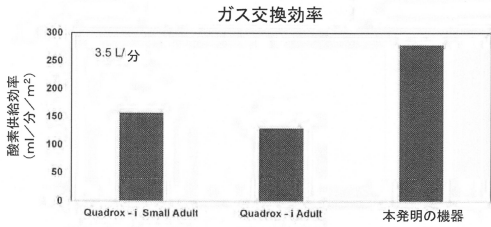


Fig. 10B

10

20

30

40

50

【図 1 1 A】

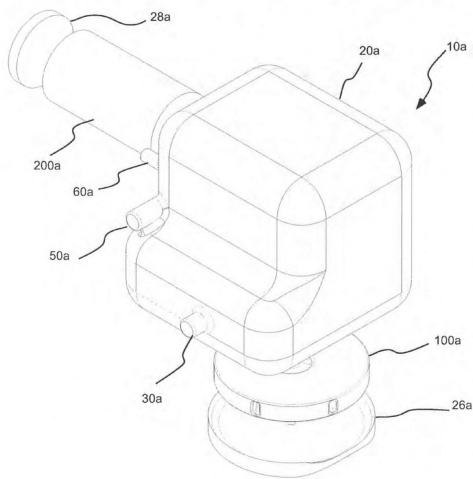


Fig. 11A

【図 1 1 B】

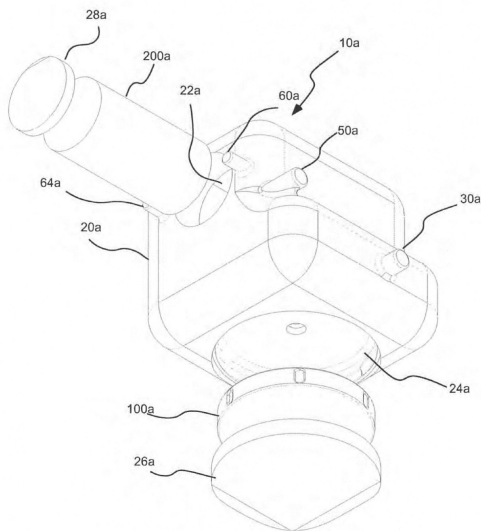


Fig. 11B

【図 1 2 A】

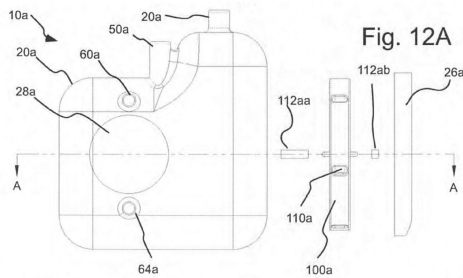


Fig. 12A

【図 1 2 B】

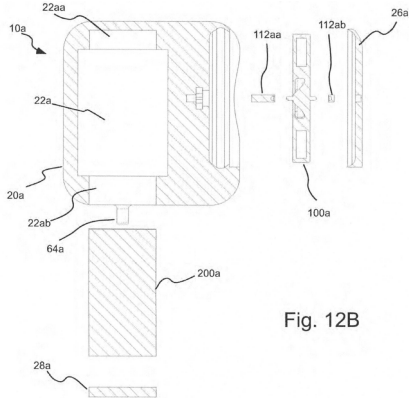


Fig. 12B

10

20

30

40

50

【図 13】

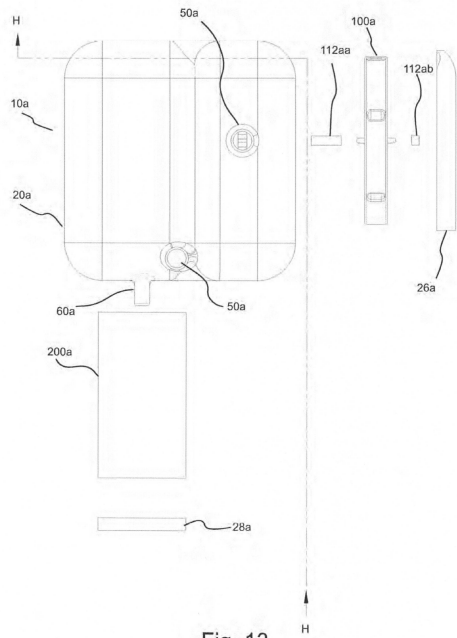


Fig. 13

【図 14 A】

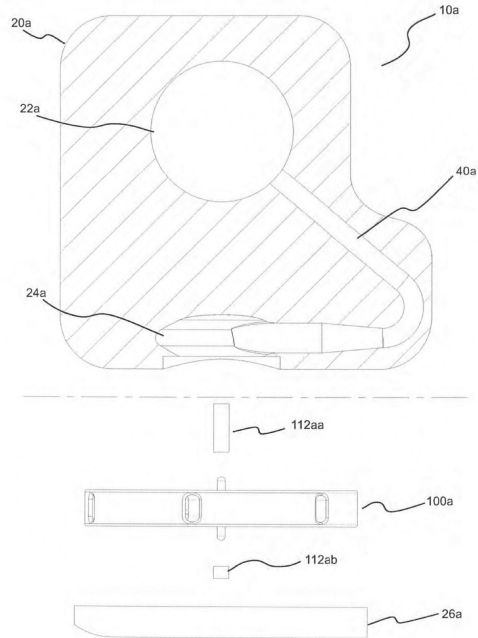


Fig. 14A

【図 14 B】

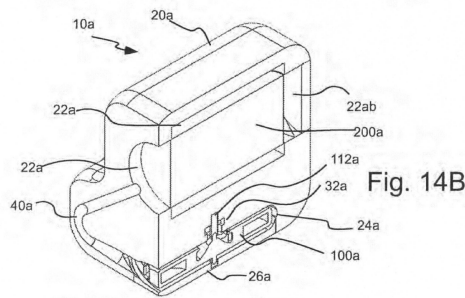


Fig. 14B

【図 14 C】

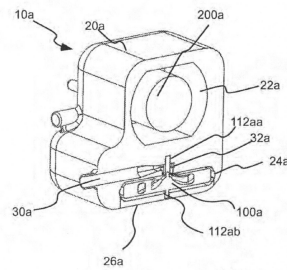


Fig. 14C

10

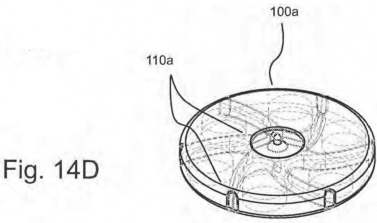
20

30

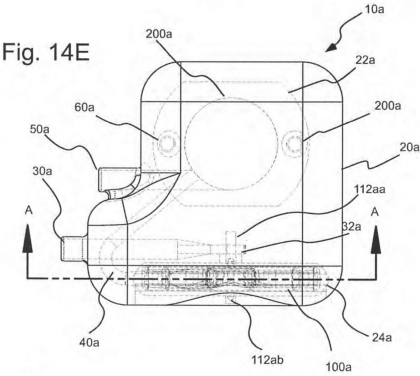
40

50

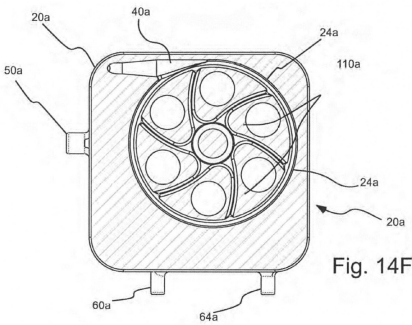
【 1 4 D 】



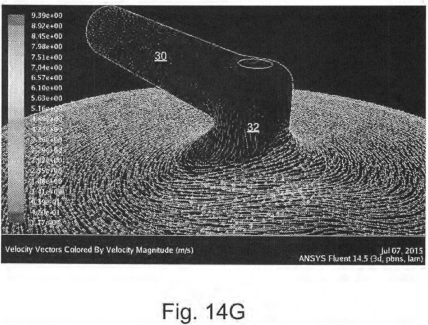
【 1 4 E 】



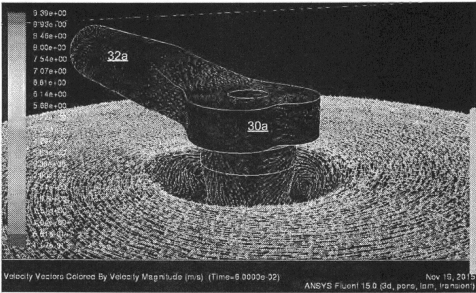
【 1 4 F 】



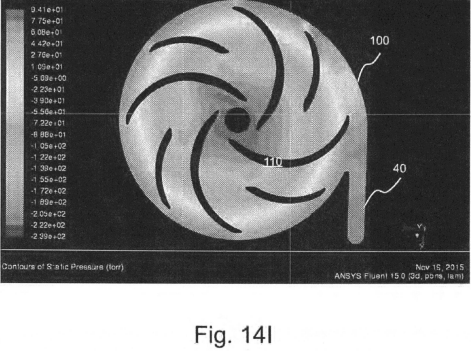
【 1 4 G 】



【 1 4 H 】



【 1 4 I 】



10

20

30

40

50

【図 1 4 J】

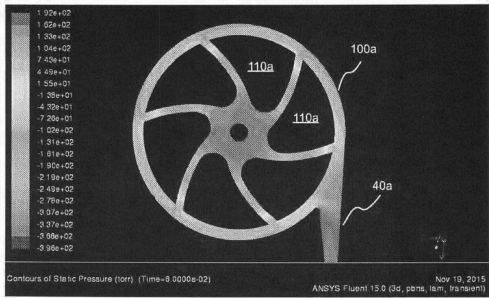


Fig. 14J

【図 1 4 K】

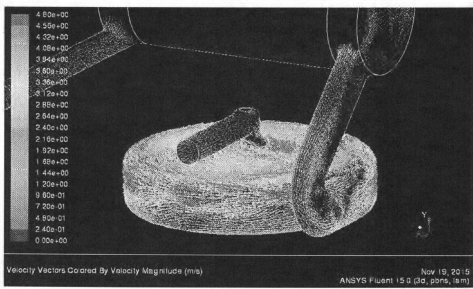


Fig. 14K

【図 1 4 L】

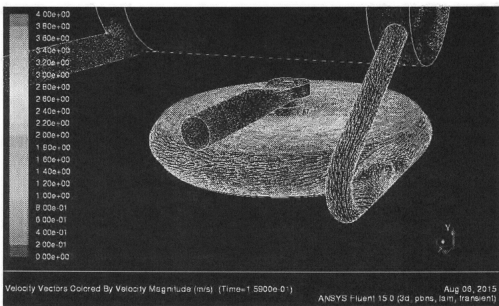


Fig. 14L

【図 1 4 M】

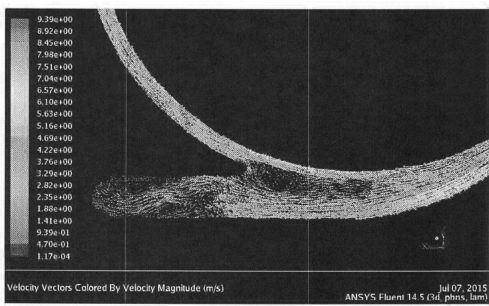


Fig. 14M

【図 1 4 N】

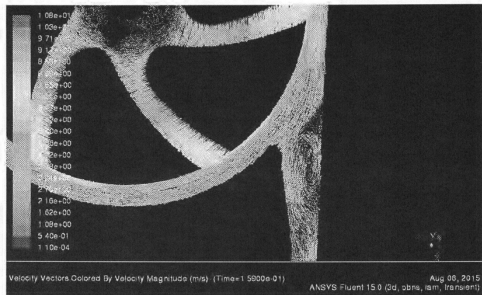


Fig. 14N

【図 1 5】

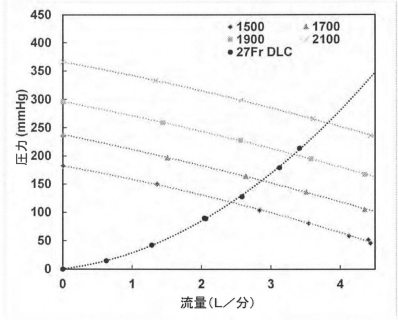


Fig. 15

10

20

30

40

50

【図 1 6】

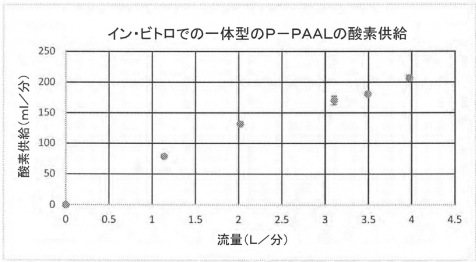


Fig. 16

【図 1 7 A】

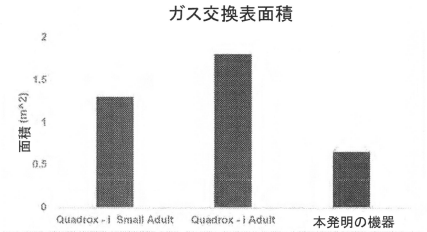


Fig. 17A

10

【図 1 7 B】

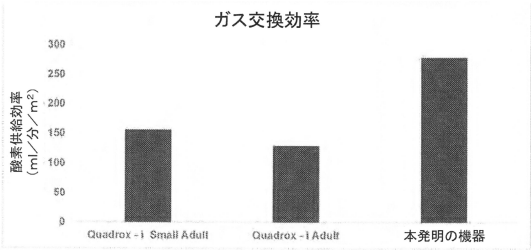


Fig. 17B

【図 1 8 A】

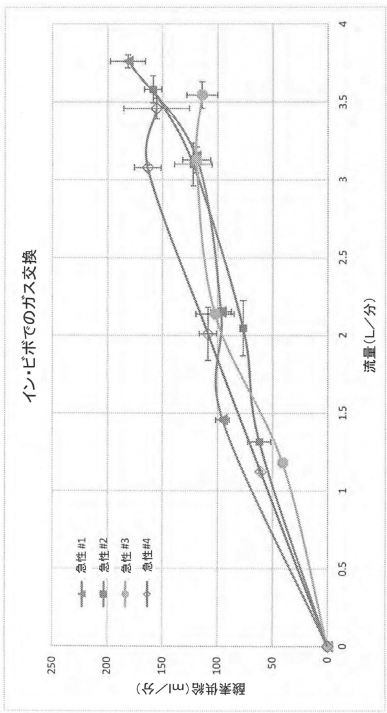


Fig. 18A

20

30

40

50

【図 18 B】

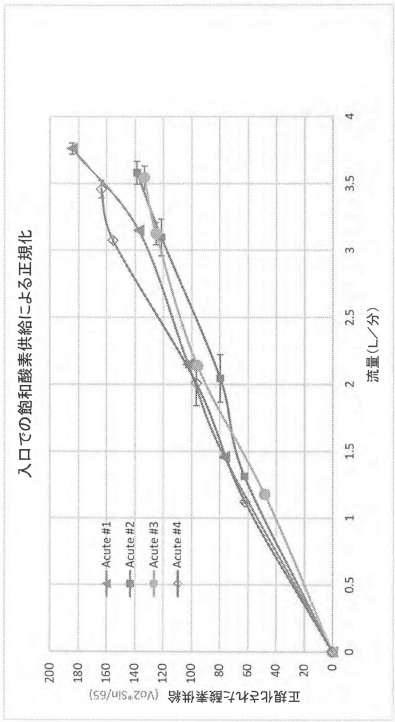


Fig. 18B

【図 19】

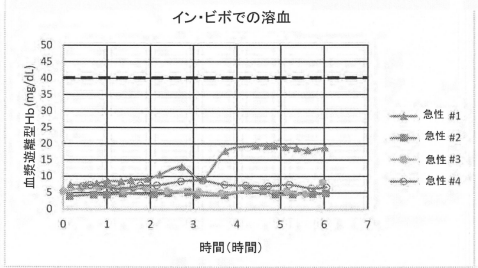


Fig. 19

【図 20】

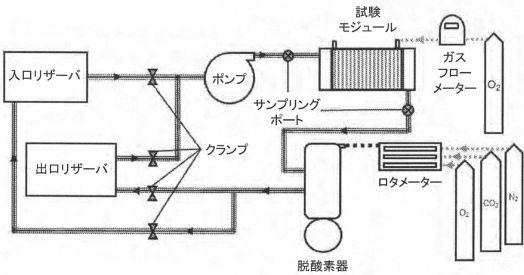


Fig. 20

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 米国(US)
ter, 130 Thackeray Avenue, Pittsburgh, PA 15260 (US)
- (73)特許権者 504337958
カーネギー メロン ユニバーシティ
アメリカ合衆国 15213 ペンシルベニア、ピッツバーグ、フォーブズ アベニュー 5000
- (73)特許権者 517440818
ミシシッピ ステート ユニバーシティ
MISSISSIPPI STATE UNIVERSITY
アメリカ合衆国 ミシシッピ州 39759 スタークビル、テクノロジー ブールバード 60, スイート 115エー
60 Technology Blvd, Suite 115A, Starkville, MS 39759 (US)
- (74)代理人 110002734
特許業務法人藤本パートナーズ
- (72)発明者 マダーニ, シャルヴ
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 15232 ピッツバーグ, エルスワース アベニュー 5437, アpartment 116
- (72)発明者 フランコウスキ, ブライアン, ジョーゼフ
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 15126 インペリアル, エンゲルマン ドライブ 570
- (72)発明者 フェダースピール, ウィリアム, ジェイ.
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 15212 ピッツバーグ, スイスモン ストリート 609
- (72)発明者 バーグリーン, グレゴリー
アメリカ合衆国 ミシシッピ州 39759 スタークビル, サマーツリー ロード 659
- (72)発明者 アンタキ, ジェームズ, エフ.
アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 15101 アリソン パーク, マウント ロイヤル ブールバード 4373
- 合議体
審判長 佐々木 一浩
審判官 井上 哲男
審判官 莊司 英史
- (56)参考文献 米国特許第6117390 (US, A)
米国特許出願公開第2004/0223872 (US, A1)
国際公開第2014/085620 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61M 1/00-1/38
A61M 60/00-60/90