

(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

A 6 1 M	1/18 (2006.01)	F I	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
	ハイバー エデュケイション
	University of Pitts
	burgh - Of the Commo
	nwealth System of H
	igher Education
	アメリカ合衆国 ベンシルバニア 152
	60, ピッツバーグ, サッカレー アヴ
	エニュー 130, ガードナー スティー
	ル カンファレンス センター ファースト
	フロア
	1st Floor Gardner S
	teel 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纖維束部位であって、前記流路が前記纖維束部位の入口マニホールドと流体接続された纖維束部位、及び前記纖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る羽根車と、

前記纖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纖維を有する纖維束であって、前記複数のガス透過可能な中空纖維は、血液と前記複数のガス透過可能な中空纖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纖維は、血液が、前記纖維束部位を通って流れるときに、前記複数のガス透過可能な中空纖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纖維は、前記纖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纖維束と、

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纖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纖維の出口に流体接続されたガス出口と、を備え、

前記纖維束の軸は、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、前記血液が前記纖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纖維は、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、複数の織物纖維を有し、前記複数の織物纖維の層のそれぞれは、ガス透過可能な中空纖維を有しており、
織物纖維の隣り合う層は、纖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纖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
請求項 1 に記載の体外システム。

10

【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】

前記纖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。

20

【請求項 5】

前記纖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。

【請求項 6】

前記纖維束の断面積は、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】

前記纖維束の長さは、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。

40

【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】

前記纖維束の断面積は、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、パラコーカ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、該出願の開示は参考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、参考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ませている。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ませている。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」という考え方方が好評を博するようになり、この考え方方は、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

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】

【0006】

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（VAD）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、径路を通って中空の纖維束部位内に移動する。

10

【課題を解決するための手段】

【0007】

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纖維束部位、及び前記纖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、前記纖維束部位内に配置された纖維束をさらに含む。前記纖維束は、複数のガス透過可能な中空纖維を含む。前記複数のガス透過可能な纖維束は、血液と前記ガス透過可能な中空纖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纖維は、血液が、前記纖維束部位を通って流れるとときに、前記複数のガス透過可能な中空纖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纖維は、前記纖維束部位を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。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纖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纖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。

20

【0008】

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

30

【0009】

複数の実施形態では、前記複数のガス透過可能な中空纖維は、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、複数の織物纖維から形成されてもよく、前記複数の織物纖維の層のそれぞれは、ガス透過可能な中空纖維を含む。織物纖維の隣り合う層は、例えば、纖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纖維の向きが異なる向きとなるように、互いに対しても回転されてもよい。

40

【0010】

複数の実施形態では、前記纖維束を通る血液の平均速度は、少なくとも 2 cm / 秒、少なくとも 2 . 5 cm / 秒、少なくとも 3 cm / 秒、または少なくとも 3 . 5 cm / 秒である。多くの実施形態では、前記纖維束を通る血液の平均速度は、約 2 ~ 5 cm / 秒の範囲にある。前記纖維束の断面積は、例えば、7 . 07 平方インチ以下、4 . 9 平方インチ以下

50

、または2.4平方インチ以下であってもよい。前記纖維束の長さは、例えば、少なくとも1.8インチであってもよい。

【0011】

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。

【0012】

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

【0013】

前記ハウジング、前記纖維束部位、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纖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。

【0014】

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。

20

【0015】

前記流路は、例えば、前記纖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。

【0016】

複数の実施形態では、前記纖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。前記纖維束は、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、前記纖維束の軸は、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。

30

【0017】

複数の実施形態では、前記システムは、高さが12.7cm(5インチ)以下であり、幅が12.7cm(5インチ)以下であり、長さが12.7cm(5インチ)以下である（ただし、外部結合されたモータードライブを除く）。

【0018】

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纖維の内腔内に、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、パラコーコリアルシステムとして操作されてもよい。

40

【0019】

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】

【0020】

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

【図2A】図2Aは、図1Aのシステムの正面隠線図を示している。

【図2B】図2Bは、図1AのシステムのA-A線（図2A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。

【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。

【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、纖維束直径の関数として酸素供給のグラフを示している。

【図 8 B】図 8 B は、目的とする $160\text{ m}^1/\text{分} \sim 180\text{ m}^1/\text{分}$ の酸素供給速度についての纖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 $160\text{ m}^1/\text{分} \sim 180\text{ m}^1/\text{分}$ の酸素供給速度についての纖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、纖維束直径と流量 $3.5\text{ L}/\text{分}$ 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、前記纖維束を通る流れの向きに垂直な向きかつ前記纖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、前記纖維束を通る流れの向きに平行な向きかつ前記纖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。

【図 9 C】図 9 C は、血液が、前記纖維束を通る流れの向きに垂直な向きかつ前記纖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

10

20

30

40

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11B】図11Bは、図11Aのシステムの別の斜視図を示している。

【図12A】図12Aは、図11Aのシステムの側面図を示している。

【図12B】図12Bは、図11AのシステムのA-A線(図12A参照)部分断面図を示している。

【図13】図13は、図11Aのシステムの他の側面図を示している。

【図14A】図14Aは、図11AのシステムのH-H線(図13参照)部分断面図を示している。

【図14B】図14Bは、図11Aのシステムの斜視切取図を示している。

【図14C】図14Cは、図11Aのシステムの別の斜視切取図を示している。

10

【図14D】図14Dは、図11Aのシステムの羽根車の斜視隠線図を示している。

【図14E】図14Eは、図11Aのシステムの側面隠線図を示している。

【図14F】図14Fは、前記羽根車をさらに示した図11Aのシステムの断面図(図14EのA-A線部分を参照)を示している。

【図14G】図14Gは、曲線状の3次元屈曲管を介した、図1Aのシステムの前記血流入口から前記羽根車への血流のCFD研究を示している。

【図14H】図14Hは、プレナムを介した、図11Aのシステムの前記血流入口から前記羽根車への血流のCFD研究を示している。

【図14I】図14Jは、図1A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CFD研究を示している。

20

【図14J】図14Jは、図11A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CFD研究を示している。

【図14K】図14Kは、図1Aのシステムの流体経路内における血流のCFD研究を示している。

【図14L】図14Lは、図11Aのシステムの流体経路内における血流のCFD研究を示している。

【図14M】図14Mは、図1A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CFD研究を示している。

【図14N】図14Nは、図11A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CFD研究を示している。

30

【図15】図15は、図11Aのシステムのためのポンプ性能評価を示している。

【図16】図16は、図11Aのパラコード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17A】図17Aは、図11A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17B】図17Bは、図11Aのシステム及び2つの他のシステムについての(流量3.5L/分での)酸素供給効率を比較したものを示している。

【図18A】図18Aは、図11A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18B】図18Bは、図11A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19】図19は、4つの動物研究について、図11Aのシステムにおける溶血現象を示していて、血漿遊離Hbは、時間の関数としてプロットされる。

【図20】図20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。

【 0 0 2 2 】

本明細書を通じて、「一実施形態 (o n e e m b o d i m e n t)」または「一実施形態 (a n e m b o d i m e n t)」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

【 0 0 2 3 】

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されてもよい。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。

【 0 0 2 4 】

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 ”、“ a n ”、及び“ t h e ”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 i m p e l l e r (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、“ t h e i m p e l l a r ”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。20

【 0 0 2 5 】

多くの実施形態において、体外式の / 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 / 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 (A R D S) を被る患者から、C O P D または深刻な肺高血圧 (P H) 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 / 携行型の使用にもよく適している。30

【 0 0 2 6 】

本システムは、発展途上の携行型の E C M O 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纖維（本明細書では、纖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、前記纖維束を通る平均 (a v e)40

r a g e) 速度または平均 (*m e a n*) 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。

【 0 0 2 7 】

図 1 A 乃至 7 B に示されるような本システム 1 0 の複数の実施形態では、システム 1 0 は、ハウジング 2 0 を含む。ハウジング 2 0 は、加圧システム及び前記纖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 1 0 の全ての構成要素を一緒にする。さらに、システム 1 0 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。

【 0 0 2 8 】

ハウジング 2 0 は、第 1 または纖維束部位 2 2 を含む。纖維束部位 2 2 は、纖維束 2 0 0 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、纖維束 2 0 0 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 2 0 の寸法は、高さが 12 . 7 cm (5 インチ) 以下、幅が 12 . 7 cm (5 インチ) 以下、長さが 12 . 7 cm (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。

10

【 0 0 2 9 】

これに関連して、回転要素または羽根車 1 0 0 のような加圧機構は、ハウジング 2 0 の加圧またはポンプ（ステータ）部位 2 4（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 2 4 として形成されている。該ステータ部位 2 4 は、ハウジング 2 0 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 2 4 は、羽根車 1 0 0 を収容し、羽根車 1 0 0 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 1 0 0 は、ハウジング 2 0 の渦巻き型の羽根車部位 2 4 内に適合する。

20

【 0 0 3 0 】

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。

30

【 0 0 3 1 】

複数の実施形態において、羽根車 1 0 0 は、羽根車 1 0 0 上または羽根車 1 0 0 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 1 0 0 は、羽根車 1 0 0 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 2 4 内に配置される。したがって、羽根車 1 0 0 を支持するのに使用される磁石は、羽根車 1 0 0 に下向きの力を生じさせる。例えば、国際公開第 2 0 1 4 / 0 8 5 6 2 0 号で述べられているように、磁石は、羽根車 1 0 0 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 1 1 2 a 及び 1 1 2 b 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。

40

【 0 0 3 2 】

渦巻き型部位の下方の蓋または閉鎖部 2 6（例えば、図 5 A を参照されたい）は、羽根車

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、纖維束の蓋または閉鎖部28は、纖維束200をハウジング部20の纖維束部位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、纖維束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、纖維束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、0.009529m²（3/8インチ）の直径を有し、7.097×10-5m²（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0.0127m（0.5インチ）であり、最大0.01905m（0.75インチ）である）まで延びている。7.097×10-5m²（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、0.0381m（0.15インチ）から0.005588m（0.22インチ）である。

10

20

30

【0034】

径路40はまた、纖維束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、纖維束部位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、纖維束200に入って、該纖維束200の中空纖維周りを通る。纖維束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を出る。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、該流路の各端部の纖維束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。

40

【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を通って、纖維束200の一方側において径路62に入り、纖維束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を通って排出される。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、纖

50

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。スイープガスは 62 を通過し、前記纖維の内腔を横切り、64 に入る。径路 62 は、例えば、ハウジング 20 と纖維束 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、纖維束 200 内の全ての纖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 】

纖維束 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、纖維束 200 の直径は、国際公開第 2014 / 085620 号の纖維束よりも小さい。これに関連して、前記直径は、纖維束 200 を通る血液の所望の平均速度に基づいて選ばれる。纖維束 200 の所定の直径及び纖維密度に基づいて、所望の表面積が得られるように、シートの数が選ばれる。本明細書で使用される平均速度は、纖維束 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。これらの纖維は、中空纖維のアレイ、中空纖維の膜、または中空纖維の織物として製造され、複数の纖維は、概して同じ纖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。纖維束 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（纖維束 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。前記纖維束の空隙率は 0.5 に維持される。形成されたとき、纖維束 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、纖維束 200 は、例えば、互いに対しても角度 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、纖維束 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纖維束の膜（例えば、上述のような、シロキサン及びヘパリンコートされた纖維のアレイ、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、纖維束 200 は、互いに対しても角度約 14° で層状に積層された略円筒状の中空纖維束の膜である。これに関連して、前記纖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。前記中空纖維の端部は、半円形のガスマニホールド径路（ガス入口マニホールド径路 62 及びガス出口マニホールド径路 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纖維が結び付けられて纖維束 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

【 0040 】

前記中空纖維を軸 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、中空纖維がハウジング／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）。

40

【 0041 】

多くの実施形態において、纖維束 200 は、略半円形のマニホールドを形成するために、纖維束部位 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、纖維束 200 と接触し、纖維束 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、纖維束部位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】

纖維束200は、例えば、ポッティング用のアセタール（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、収められた纖維が取り除かれ切り取られる。この手順によって、全ての纖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纖維は、アレイ、織物または膜の形態で提供される。前記纖維表面を横切るガス移動に顕著な悪影響を及ぼさずに、凝血抵抗性を改善するための他のアプローチには、前記纖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って流れるので、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を通ってシステム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 c 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）外部モーター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、前記モータードライブと羽根車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「スイープガス」（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、纖維束 2 0 0 の個々の纖維膜の内腔の至る所に分散される。二酸化炭素（CO₂）が血液から拡散して前記纖維に入り、前記スイープガスによって出口径路 6 6 まで運ばれ、該出口径路を通ってガス流出口 6 4 まで運ばれるときに、酸素（O₂）は前記纖維から拡散し、（前記纖維の周囲であって、前記纖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、前記纖維の内腔を出て、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、纖維束 2 0 0 の複数の端部は、ハウジング 2 0 の纖維束部位 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。纖維束 2 0 0 のポッティングは、血液が纖維束 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。1 2 0 0 ~ 2 4 0 0 RPM での操作中に、システム 1 0 は、2 5 0 ~ 3 5 0 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、纖維束 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、流れについて纖維束 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、纖維束直径によって特定される。上述されたように、流れは纖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）の纖維直径によって、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、纖維束 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、单層の纖維内に適合できる纖維は少なくなる。そのため、所定のガス交換率を得るために、纖維層の数を増加する必要があり、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 平方インチの纖維束に十分な数の纖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、纖維束 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 号のシステムの纖維束よりも長く、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さずに、前記纖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、纖維束 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、纖維束 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

【 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

40

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、物質移動の原理を纖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纖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。

【 0 0 5 0 】

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って流れるときに、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ることにより、前記纖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。

10

【 0 0 5 1 】

前記纖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纖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。

20

【 0 0 5 2 】

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。

【 0 0 5 3 】

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、纖維束、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されてもよい。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、纖維束の配置、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。

30

【 0 0 5 4 】

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。前記纖維束は、纖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、中空纖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。

40

【 0 0 5 5 】

50

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。血液が纖維束 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、纖維束 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 22a に対して略接線の向きにおいて、纖維束 200 に隣り合う入口側体積部 22a 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、纖維束 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 22a 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、纖維束 200 に隣り合う入口側体積部 22a 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、纖維束 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 22a 及び軸 A に対して略半径の向きにおいて、纖維束 200 に隣り合う入口側体積部 22a 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、纖維束 200 における高せん断を誘発しないが、流体が纖維束 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、纖維束部位 22 の入口側体積部 22a 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、最初の数層の纖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纖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 22a においては、纖維束 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）纖維束 200 が小さなせん断応力を示し、かつ（2）強い再循環領域が纖維束 200 より前のプレナムまたは入口体積部 22a 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）前記羽根車を前記纖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 10a は、図 11 A ~ 14 E に示されている。システム 10a 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 10a 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 10a は、ハウジング 20a を含む。ハウジング 20a は、前記加圧システム及び前記纖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 10a の全ての構成要素を一緒にする。システム 10a 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 20a は、第 1 または纖維束部位 22a を含む。該部位 22a は、纖維束 200a を収容し、システム 20 と関連して示されるように、スイープガスを用いて纖維束 200a 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 0.127m (5 インチ) 以下、幅が 0.127n (5 インチ) 以下、長さが 0.127m (5 インチ) 以下である。回転要素または羽根車 100a のような加圧機構は、ハウジング 20a の加圧またはポンプ（ステータ）部位 24a（第 2 部位）内に配置される。ポンプ部位 24a 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 20a 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 24 a は、羽根車 100 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 20 a において、入口 30 a を経由して、渦巻き型の羽根車部位 24 a に入る。システム 10 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 100 a の中央部分に引き込まれ、羽根車の羽根 110 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 40 a を経由して、纖維束 200 a に導かれる。径路 40 a は、渦巻き型の羽根車部位 24 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 30 a と径路 40 a との間の断面積を保持するよう、比較的狭くなっている。システム 10 a の実施形態においては、入口 30 a の直径は、入口 30 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 (cardioidal) のプレナムに変わっている。入口 30 は、滑らかに丸められた 3 次元屈曲部 32 (例えば、図 14 G を参照のこと) を経由して、羽根車 100 に入るよう、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す流れの進路を変える。これに対し、入口 30 a は、入口 30 a の末端部かつ羽根車 100 a の上方に位置するカージオイド状のプレナム 32 a (例えば、図 14 H を参照のこと) を経由して、羽根車 100 a に入るよう、流れの進路を変える。複数の実施形態では、プレナム 32 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 112 a 後部側に向かう流れ (該流れは、プレナム 32 a を通過する) をより良好に分散させることである。

10

20

【 0 0 5 9 】

入口 30 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 112 a を洗浄する流れを改善し、羽根車 100 a とシュラウドとの間の頂部隙間に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 100 a を通る流れ径路は、羽根車 100 を通る流れ径路と比べて狭くなっている、これにより、(図 2D に示された羽根車 100 と比べると、) 図 14 F に記載された羽根車 100 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 100 は、(図 14 I の CFD 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 110 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 100 における流れパターンは混沌としている。羽根車 100 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 14 J の CFD イメージにおいて黒抜きで示された) ブレード 110 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 100 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。

30

【 0 0 6 1 】

羽根車 100 a からの流出は、血液が羽根車 100 a から径路 40 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 14 F 及び図 2D を対比して参照のこと) を調節することにより、羽根車 100 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 40 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 14 K の CFD イメージを参照のこと)。流れ径路 40 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 24 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、纖維束マニホールドまたはプレナム 22 a a の上方に上がるよう設計される。径路 40 と比べると、径路 40 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 40 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 14 L の CFD イメージを参照のこと)。CFD 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

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。

【 0 0 6 2 】

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、纖維束 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纖維束部位 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 の纖維束 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

【 0 0 6 3 】

図 15 は、パラコーコ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

【 0 0 6 4 】

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

【 0 0 6 5 】

図 18 A は、システム 10 A のイン・ビボでのガス交換 / 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・ビ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

【 0 0 6 6 】

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

【0067】

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 Sigma Aldrich 製) 溶液中において、イン・ビトロのポンプ試験を実施した。800 mL の静脈血液貯留器 (ミネソタ州ミネアポリスの Medtronic 製) を用いた閉ループシステムを Poly Science 210 heater (イリノイ州ナイルズの Poly Science 製) に接続された水浴を用いて 37 ℃ 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 143 P C 03 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 Honeywell 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 Transonic Systems 製) を用いて流速を測定した。H-Q カーブが生じるよう、1500、1700、1900 及び 2100 RPM にて研究を実施した。27 Fr. Avalon ELITE (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 Maquet Cardiovascula 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、 Biomedicus BP 80-X ポンプ (ミネソタ州ミネアポリスの Medtronic 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。

【0068】

ISO 7199 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 40 μm のフィルタ (プエルトリコ自治連邦区ファジャルドの Pall Biomedical 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 mg / mL) を加えた。前記実験機器は、図 20 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 Biomedicus BP 80-X ポンプ (ミネソタ州ミネアポリスの Medtronic 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、 Medtronic Affinity NT 2.5 m² 酸素供給器 (ミネソタ州ミネアポリスの Medtronic 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 37 ℃ に維持する Poly Science 210 heater (イリノイ州ナイルズの Poly Science 製) に接続する。R-3603 Tygon チューブ (イリノイ州ヴァーノンヒルズの Cole-Parmer 製) を回路部品に接続する。N₂、CO₂、O₂ 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 65% ± 5 に維持し、pCO₂ を 45 mmHg ± 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 C0 ~ 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。Co-oximetry を備えた Rapid Point 405 Blood Gas Analyzer (ニューヨーク州タリー・タウンの Siemens Healthcare Diagnostics 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 Transonic Systems 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 (GR Series マスフローコントローラ (テキサス州ジョージタウンの Fathom Technologies 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。

【0069】

【数1】

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

10

20

30

40

50

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、 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40～60kg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。スワンガンツカーテルを肺動脈内に配置し、その後、27Fr.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1～4L/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、ペ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、4L/分を上回る流れについて、Avalon 27Fr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】

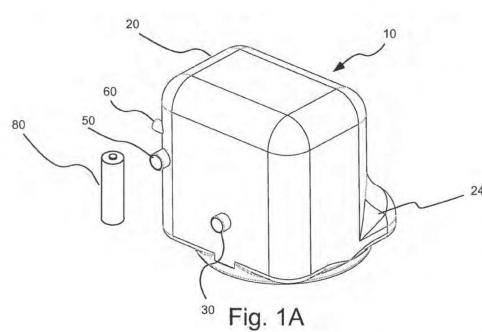


Fig. 1A

【図 1 B】

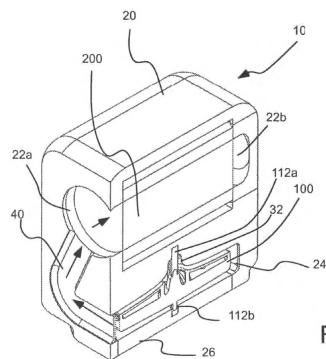


Fig. 1B

【図 2 A】

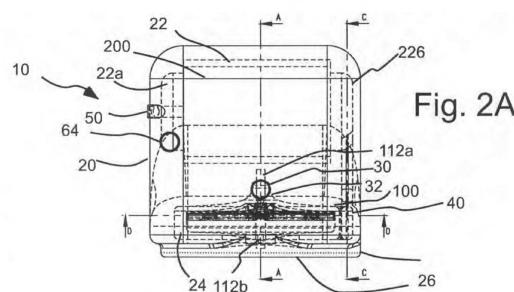


Fig. 2A

【図 2 B】

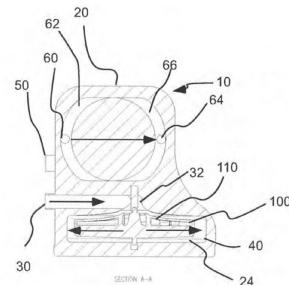


Fig. 2B

【図 2 C】

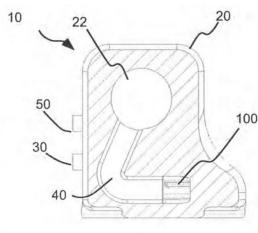


Fig. 2C

【図 2 D】

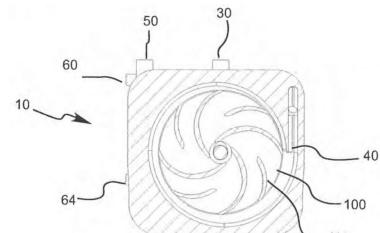


Fig. 2D

10

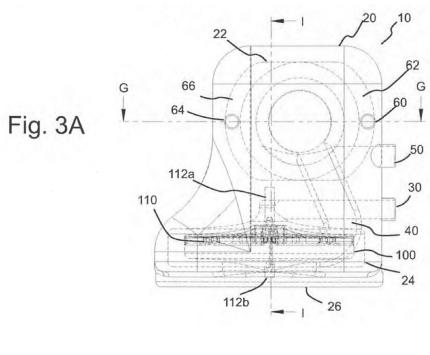
20

30

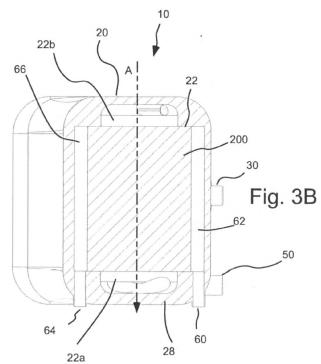
40

50

【図 3 A】

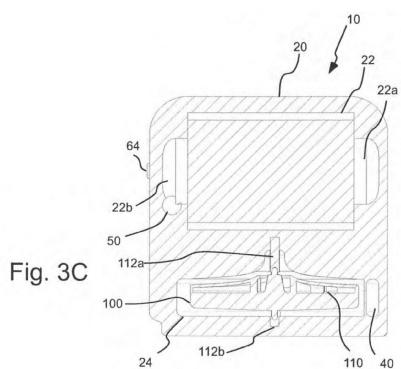


【図 3 B】

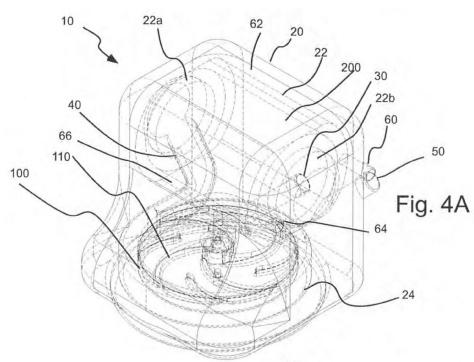


10

【図 3 C】

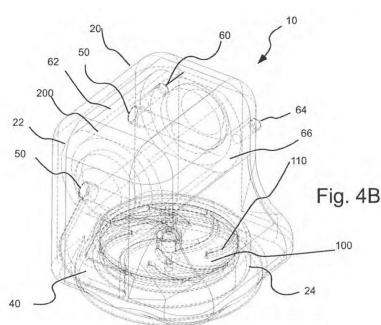


【図 4 A】

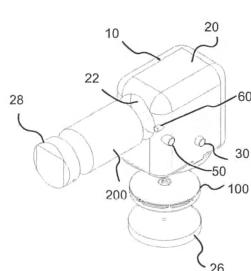


20

【図 4 B】



【図 5 A】



30

40

50

【図 5 B】

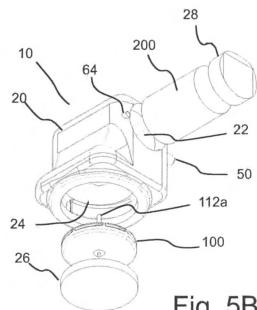
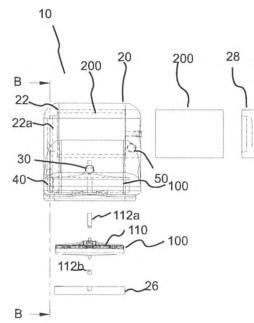


Fig. 5B

【図 6 A】



10

Fig. 6A

【図 6 B】

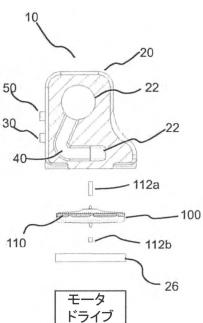
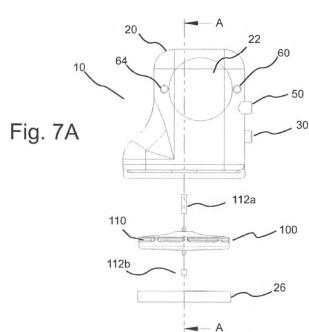


Fig. 6B

【図 7 A】



20

Fig. 7A

【図 7 B】

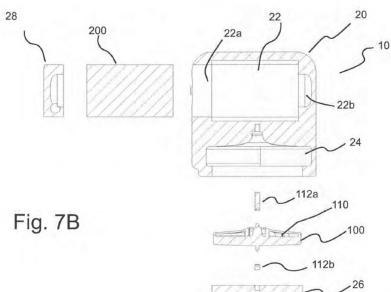
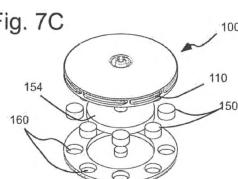


Fig. 7B

【図 7 C】



30

40

50

【図 7 D】

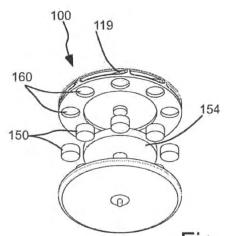


Fig. 7D

【図 7 E】

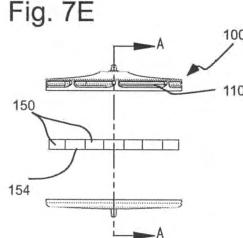


Fig. 7E

【図 7 F】

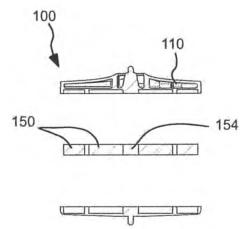
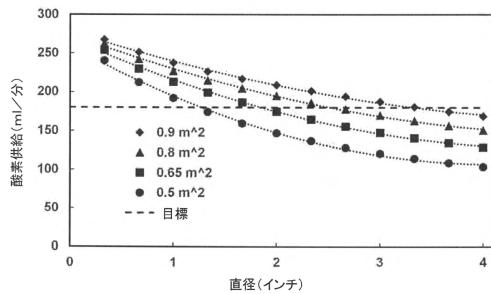


Fig. 7F

10

【図 8 A】



20

【図 8 B】

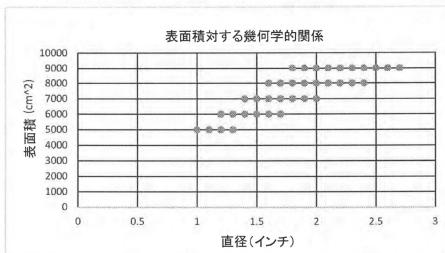


Fig. 8B

30

【図 8 C】

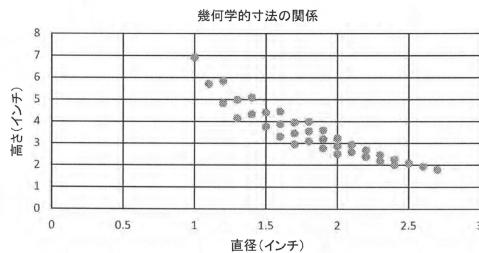


Fig. 8C

40

50

【図 8 D】

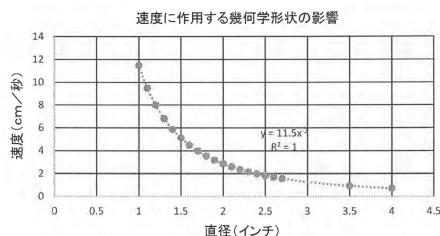


Fig. 8D

【図 9 A】

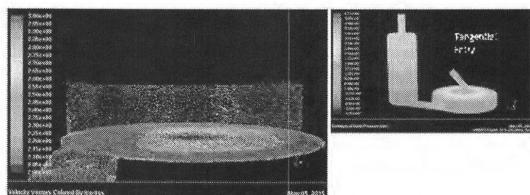


Fig. 9A

10

【図 9 B】

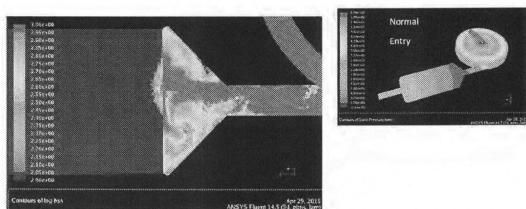


Fig. 9B

【図 9 C】

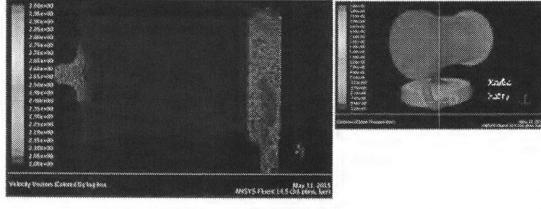


Fig. 9C

20

【図 10 A】

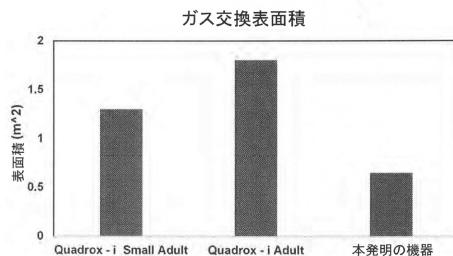


Fig. 10A

【図 10 B】

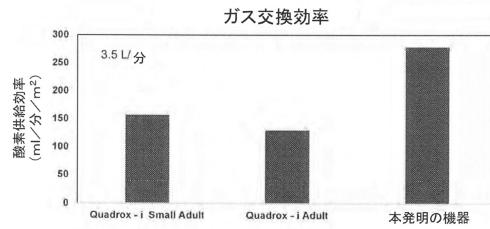


Fig. 10B

30

40

50

【図 11A】

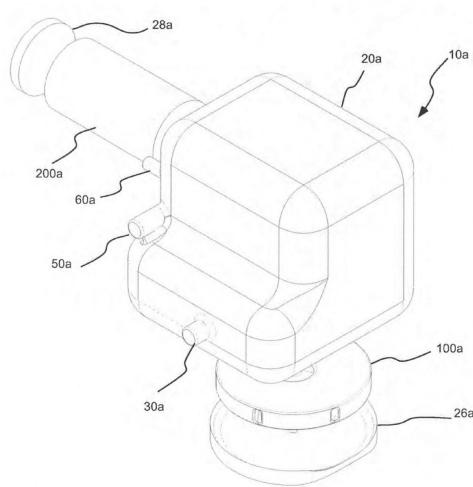
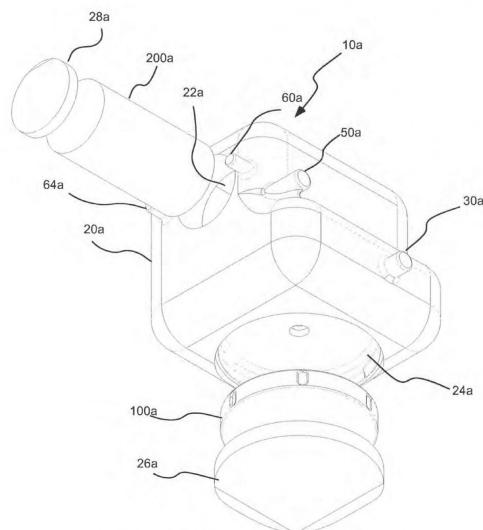


Fig. 11A

【図 11B】



10

Fig. 11B

20

【図 12A】

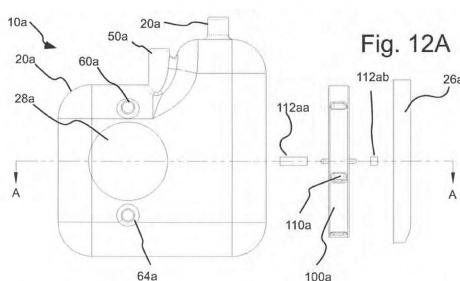


Fig. 12A

【図 12B】

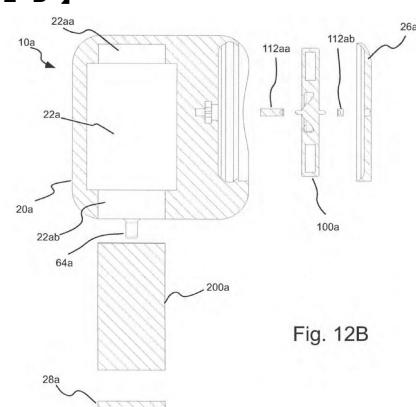


Fig. 12B

30

40

50

【図 1 3】

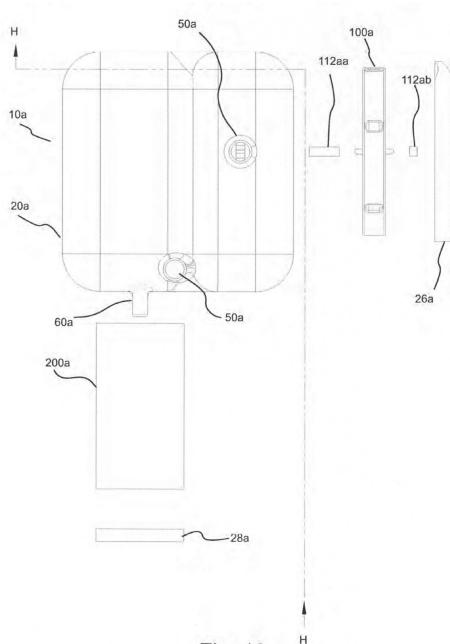


Fig. 13

【図 1 4 A】

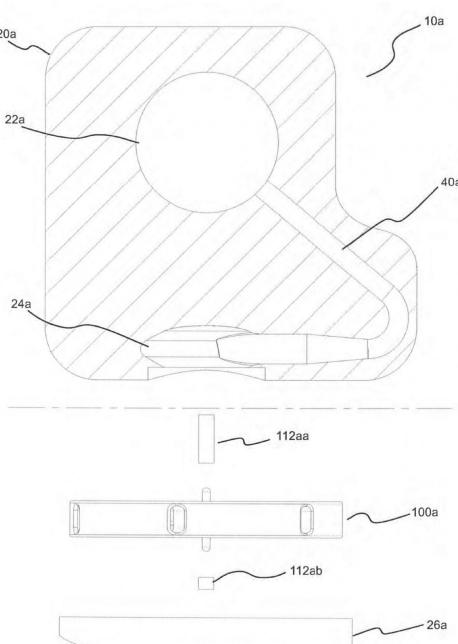


Fig. 14A

10

20

【図 1 4 B】

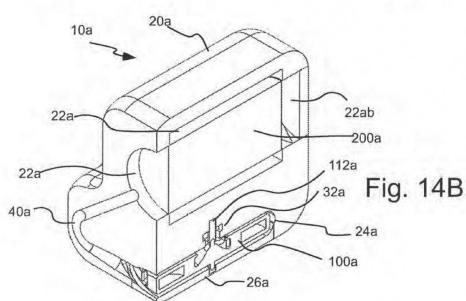


Fig. 14B

【図 1 4 C】

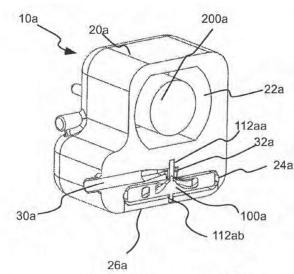


Fig. 14C

30

40

50

【図 14 D】

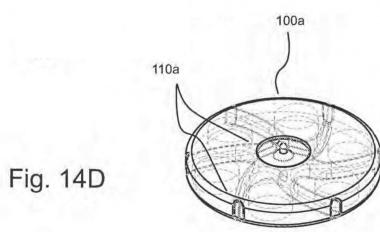
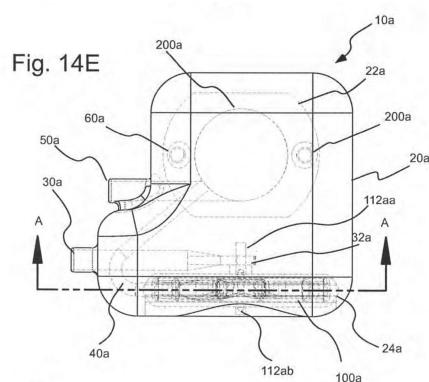


Fig. 14D

【図 14 E】



10

【図 14 F】

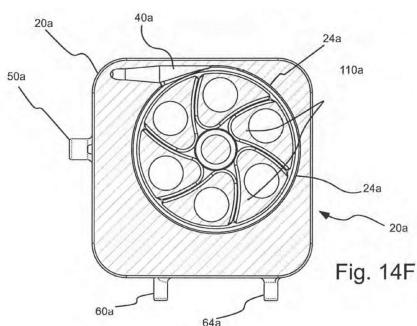


Fig. 14F

【図 14 G】

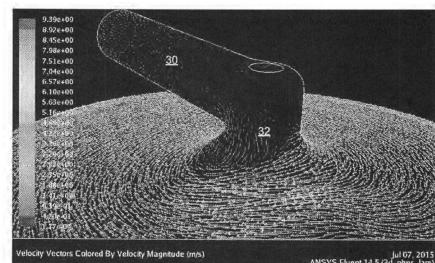


Fig. 14G

20

【図 14 H】

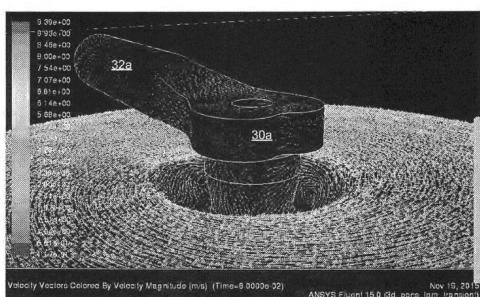


Fig. 14H

【図 14 I】

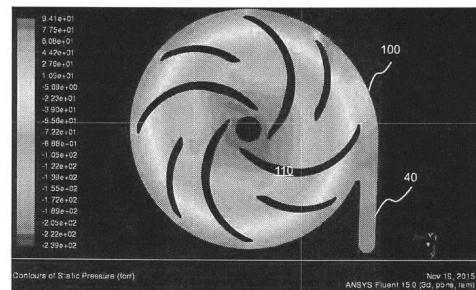


Fig. 14I

30

40

50

【図 14 J】

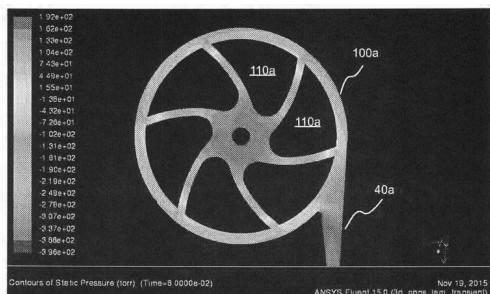


Fig. 14J

【図 14 K】

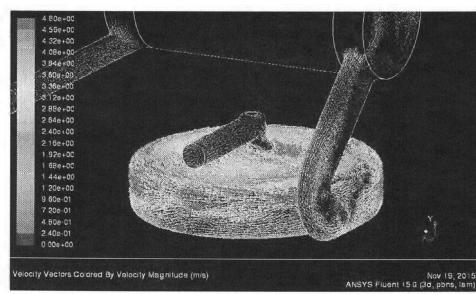


Fig. 14K

10

【図 14 L】

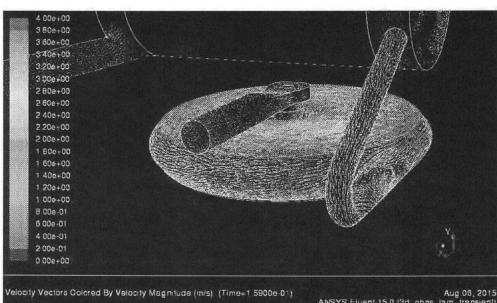


Fig. 14L

【図 14 M】

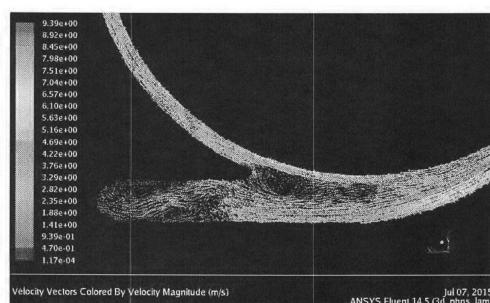


Fig. 14M

20

【図 14 N】

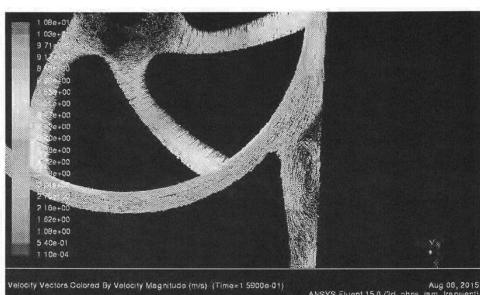


Fig. 14N

【図 15】

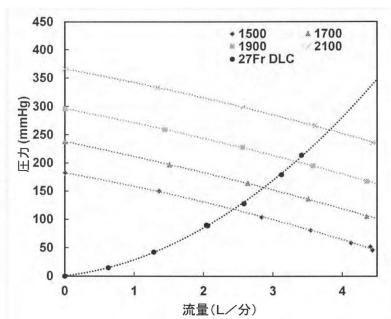


Fig. 15

30

40

50

【図 16】

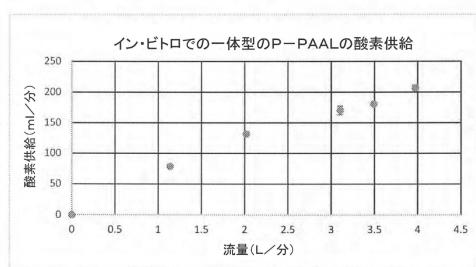


Fig. 16

【図 17 A】

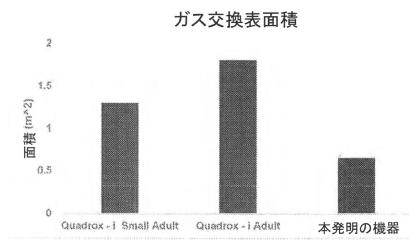


Fig. 17A

10

【図 17 B】

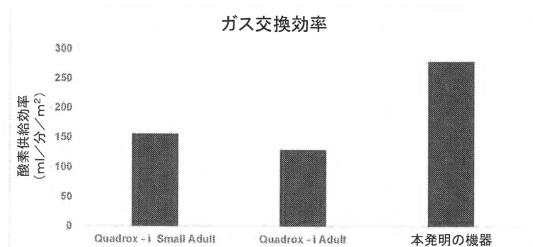


Fig. 17B

20

【図 18 A】

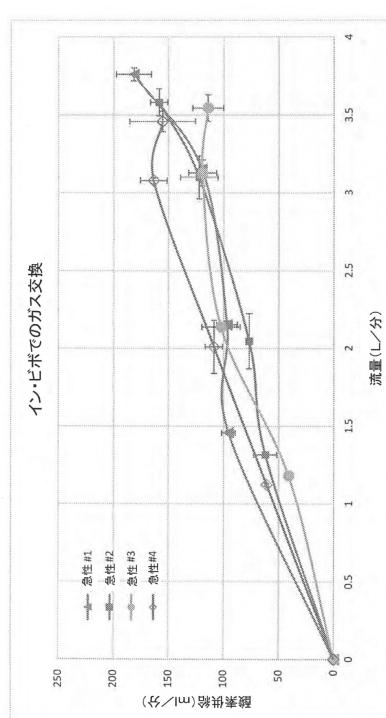


Fig. 18A

30

40

50

【図 18B】

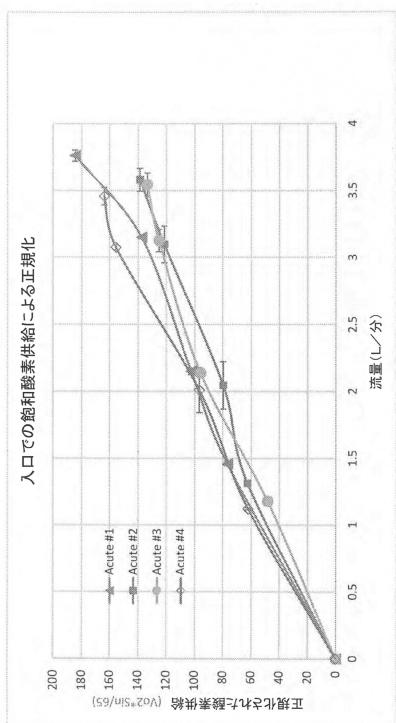


Fig. 18B

【図 19】

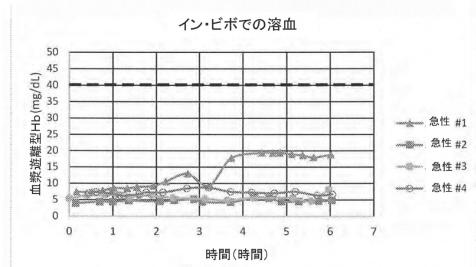


Fig. 19

10

【図 20】

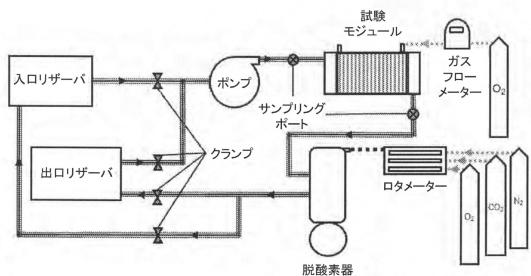


Fig. 20

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 3
9759 (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 ペンシルベニア州 15232 ピッツバーグ, エルスワース アベニュー 543
7, アパートメント 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 ペンシルベニア州 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 ペンシルベニア州 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 ペンシルベニア州 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