

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4386839号
(P4386839)

(45) 発行日 平成21年12月16日 (2009.12.16)

(24) 登録日 平成21年10月9日 (2009.10.9)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 5/145 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 1 O
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00 N
A 6 1 M 1/16 (2006.01)	A 6 1 M 1/16

請求項の数 10 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2004-542469 (P2004-542469)	(73) 特許権者	505073196
(86) (22) 出願日	平成15年10月9日 (2003.10.9)		ディセトロニック・ライセンシング・アク
(65) 公表番号	特表2006-501912 (P2006-501912A)		チェンゲゼルシャフト
(43) 公表日	平成18年1月19日 (2006.1.19)		スイス国 6 3 1 2 シュタインハオゼン
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/011182		, ヒンターベルクシュトラーセ 2 2
(87) 国際公開番号	W02004/032735	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成16年4月22日 (2004.4.22)		弁理士 社本 一夫
審査請求日	平成18年4月20日 (2006.4.20)	(74) 代理人	100076691
(31) 優先権主張番号	102 47 023.5		弁理士 増井 忠式
(32) 優先日	平成14年10月9日 (2002.10.9)	(74) 代理人	100075270
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロ透析プローブ及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

透析膜が、プローブ針を形成するフレーム内にて且つ（又は）フレーム上にて所定の形状及び少なくとも部分的に曲がった形状とされる、マイクロ透析プローブを製造する方法において、

- a) 透析膜が少なくとも部分的に整形手段上に支持され、
- b) 透析膜が整形手段を曲げることにより所定の形状とされ、
- c) 膜が、透析膜の曲がり点にて少なくとも部分的に接着剤を施すことにより所定の形状に維持され、
- d) 接着剤が施された後、整形手段が透析膜から除去される、マイクロ透析プローブを製造する方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法において、透析膜が、整形手段としてフィラメントが通り抜ける中空ファイバの形態をしていることを特徴とする、方法。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の方法において、フレームが、予め組み立てられ、その形態が透析膜の形状を決定することを特徴とする、方法。

【請求項 4】

請求項 1 ないし 3 に記載の方法において、接着剤が、透析膜を少なくとも部分的にフレームに接続することを特徴とする、方法。

10

20

【請求項 5】

請求項 1 ないし 4 の何れか 1 つに記載の方法において、接着剤がフレームを形成することを特徴とする、方法。

【請求項 6】

請求項 1 ないし 5 の何れか 1 つに記載の方法において、接着剤が、透析膜に施された後、補強効果を有することを特徴とする、方法。

【請求項 7】

請求項 1 ないし 6 の何れか 1 つに記載の方法において、フィラメントが、糸、好ましくはナイロン糸であることを特徴とする、方法。

【請求項 8】

請求項 1 ないし 7 の何れか 1 つに記載の方法において、接着剤が、シアノアクリレート、シリコン及び（又は）エポキシドを含むことを特徴とする、方法。

【請求項 9】

請求項 1 ないし 8 の何れか 1 つに記載の方法において、接着剤が、片面又は両面感圧型接着剤テープ材料であることを特徴とする、方法。

【請求項 10】

請求項 1 ないし 9 の何れか 1 つに記載の方法において、中空のファイバ透析膜が取り付けられる前、中空のファイバ透析膜の部分的延伸部が、不透過性層により取り囲まれることを特徴とする、方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、マイクロ透析プローブ及びその製造方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

医療技術において、例えば、組織流体中に溶解した所定の物質の濃度を測定するため、マイクロ透析プローブが使用される。例えば、プローブ本体と、該プローブ本体から突き出すプローブ針とにより従来のマイクロ透析プローブが提供される。例えば、人間又は動物の身体組織内に挿入したとき、プローブ針は、組織内に完全に受け入れられ、プローブ本体は、組織の表面上に残る。プローブ針には、例えば、灌流溶液に対する、同心状に伸びる供給管及び排出管が設けられ、また、供給管の端部領域は透析膜を有している。透析時、灌流溶液と内部にプローブ針が導入された組織環境との間の透析膜にて濃度の均等化が行われ、透過可能な溶解した物質の交換が行われる。濃度の均等化後、灌流溶液は、排出管を介して戻される。

【0003】

マイクロ透析プローブの構造は、ドイツ国特許明細書 DE 199 37 099 A 1 号から既知であり、このプローブにおいて、供給管及び排出管の双方は、別個の中空通路の形態にて互いに隣接して提供される。この目的のため、2つの管は、例えば、互いに隣接して配置され、これらの管は、これらの管が切断される方法によって、組織内に導入される共通の先端を形成し、これらの管が接続する領域にてこれらの管の各々は、灌流溶液が1つの管から別の管内に流れるのを許容する開口部を有している。透析中空ファイバが1つの管内に配置され、また、中空ファイバの領域において、管は、中空のファイバを組織の環境と接触させる部分に凹所を有している。別の実施の形態において、星形の支持構造体が透析中空ファイバ内に導入される。中空ファイバの内面は、支持構造体の先端上に位置しており、このため、溝形通路が支持構造体と中空ファイバとの間に形成される。プローブ針の先端の領域において、支持構造体は、中空通路が相互に接続されるような仕方にて中断している。中空通路の1つは、通路の遷移領域において、排出管として機能するその他の通路内に流れる灌流溶液に対する供給管として機能する。

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】**

【0004】

従来の技術に従ったこれらのマイクロ透析プローブにおいて、管のシステムのような、伸長可能な支持構造体の何れかが提供され、その結果、透析膜は、例えば、組織から圧力又は、組織内に貫入する間の圧力により不必要に装填されることはない。しかし、その場合、支持構造体の外面は、透析に対し自由に残された領域と比較して遥かに大きい。このため、十分な透析面を実現するためには、プローブ針をこれに相応して長く且つ厚く形成しなければならない。透析中空ファイバ内部の支持構造体の場合、透析面は、勿論、著しく増大するが、透析膜は、外部の影響に対する十分な保護効果は無い。

【0005】

かかるマイクロ透析プローブを製造するとき、多数の個別の部分を互いの内部に又は互いの外部に取り付けなければならない、その結果、個別の部品の間、特に、透析膜と支持構造体との間に多数の遷移領域又は当接縁が生ずる。透析膜の材料は、組織内に導入されたとき、すなわち、湿った状態となると、膨潤し且つ膨張するから、膜材料と支持構造体との間の遷移領域は、マイクロ透析プローブの弱点点となる。一般に、透析材料の材料は可撓性であるが、該材料は、自動的に、曲がった形状又は湾曲した形状に止まらず、このことは、マイクロ透析膜を所望の形状に保つため、十分な支持及び固定の措置を採らなければならないことを意味する。しかし、これらの支持構造体は、殆どの場合、自由な透析領域を顕著に制限することになる。

【0006】

本発明の1つの目的は、従来の技術の上述した不利益な点を解決するマイクロ透析プローブを利用可能にすることである。特に、透析面の寸法及び構造的長さは、最適化し、着用の快適さが増し、個別の部品を数を減少させると同時に、灌流溶液の最適な流れを保証しなければならない。

【0007】

本発明の更なる目的は、透析膜を簡単な仕方にて所望の形状又は所望の輪郭外形にすることができ、また、透析膜がこの形状に保持され、少数の個別の部品のみが使用されるようにする、マイクロ透析プローブの製造方法を利用可能にすることである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明に従って、この目的は、請求項1によるマイクロ透析プローブ、及び請求項22によるマイクロ透析プローブを製造する方法により実現される。有益な実施の形態は、従属請求項に記載されている。

【0009】

本発明に従ったマイクロ透析プローブは、組織内に導入することのできるプローブ針が突き出すプローブ本体を有している。該マイクロ透析プローブは、また、灌流溶液用の供給管及び排出管と、透析膜とを有しており、膜は、供給管及び（又は）排出管の少なくとも一部分を形成することができる。本発明に従って、プローブ針は、細長いフレームにより形成される。その周面の1つ又はより多くにおいて、フレームは、フレームの外側に対し開放した少なくとも1つの凹所を有しており、この少なくとも1つの凹所は、灌流液体に対する供給管及び（又は）排出管を受け入れるために提供される。

【0010】

該フレームは、幅に比して高さが低い矩形の断面を有することが好ましい。フレームは、人間の組織内に導入するために使用されるから、高さ及び幅は、可能な限り小さいように選ばなければならない、このため、ユーザに対する不快さは最小となる。勿論、フレームは、任意のその他の所望の断面を有することもできる。プローブ本体から遠方の末端部分にて、組織内に導入される先端がフレーム上に形成される。該先端は、例えば、本出願と同一人により出願され且つ、同一の出願日を有する、当該出願人による、「針先端（Needle tip）」という名称の特許出願に記載されたように、フレームの中心方向に向けてフレームの狭小な両面にテーパを付けることにより形成されることが好ましい。該フレームは、所要形状の部品として1つの物品にて形成されることが好ましい。フレイ

10

20

30

40

50

ムは、例えば、幅が広がった領域がプローブ本体のハウジング側部を形成するような仕方にて先端から遠方のその端部にて幅を広げることによりプローブ本体の一部を形成することができる。フレームは、少なくとも部分的な可撓性を有することが好ましく、その結果、該フレームは、原理上、特定の程度まで曲げることができるが、その曲がった位置には止まらない。この可撓性は、プローブ針が組織の僅かな動き又は圧力に順応することができることを意味し、その結果、ユーザはマイクロ透析プローブに対してより容易に耐えることができる。フレームは、この可撓性を許容するプラスチックにて出来たものであることが好ましい。しかし、フレームは、金属で出来たものでもよい。更に、金属先端をプラスチックフレームに装着し、組織内への挿入をより容易にすることができる。

【0011】

フレームの少なくとも1つの周面、すなわち例えば、矩形のフレームの長手方向に伸びる側面の1つ、好ましくは、より幅の広い側面にて、供給管、また、好ましくは、排出管も受け入れる開放凹所が設けられて、これらの開放凹所は、細長いフレームの長手方向に実質的に伸びることが好ましい。従って、凹所は、フレーム内に一体化される、すなわち、該凹所は、フレーム内に導入される。供給管及び排出管は、凹所内に位置する逆方向反転部分にて互いの内部に合体することが好ましい。凹所は、例えば、エッチング技術によりフレーム内に導入されるが、フライス削り又は切削のようなその他の技術を使用することもできる。プローブ本体の一部も形成するフレームにおいて、凹所は、既に、プローブ本体を形成する部分にて開始することが好ましい。また、凹所は、フレームの先端まで、すなわち、プローブ針の末端部分まで遠方に伸びることも都合良い。このようにして、フレームの凹所により、フレームの断面の表面内に位置する開口部をフレームとプローブ本体との間に形成することができる。

【0012】

本発明の1つの実施の形態において、供給管と排出管との間の逆方向反転部は、凹所の経路により形成される。この目的のため、フレームに沿って伸びる第一のへこみ部が供給管を形成し、また、第一のへこみ部に隣接して配置された第二のへこみ部が排出管を形成するような仕方にて少なくとも1つの凹所をフレームに形成することができる。第一のへこみ部及び第二のへこみ部は、フレームの末端部分内にて互いに合体し、これにより、逆方向反転部を形成する。第一のへこみ部、第二のへこみ部、及び逆方向反転部は、共に、本発明に従った凹所を形成する。フレームのへこみ部の断面は、フレームの内部に位置するその隅部にて丸味が付けられることが好ましい。液体がこれらのへこみ部を通して流れるとき、丸味を付けた隅部は、液体の好ましい流れ振舞いを提供する。しかし、へこみ部の断面は、該へこみ部がフレームの周面から上方に開放する限り、任意のその他の形状を有するようにすることができる。逆方向反転部は、第一のへこみ部から第二のへこみ部まで180°の円弧にて伸びることが好ましい。逆方向反転部の丸味を付けた輪郭外形は、凹所を通して流れる液体の好ましい流れ振舞いを保証する。第一及び第二のへこみ部は、フレームの同一の周面上に配置されることが好ましい。しかし、フレームが例えば、矩形のフレームのようなフレームの長手方向に伸びる幾つかの周面を有するならば、へこみ部は、異なる側部に、特に、両側部に設けることもできる。この場合、供給管と排出管との間の逆方向反転部は、フレームを貫通して伸び且つ、第一のへこみ部と第二のへこみ部とを接続する穴により提供することができる。

【0013】

膜シート又は膜層の形態をした少なくとも1つの透析膜は、フレームの周面上の凹所に互って取り付けられる。膜層は、例えば、積層又は接着により全表面端縁に互って及び凹所の全ての周りにてフレームに接続される。このようにして、供給管及び排出管に対する中空通路は、凹所と膜との間の領域内にて透析膜の下方に形成される。

【0014】

既に、プローブ本体内のフレーム領域内にて開始し且つ、凹所の全体を互って伸び、また、フレームの末端部分にて終わる単一の膜層を使用することが好ましい。しかし、凹所又はへこみ部がフレームの異なる側部に形成されるならば、各側部に対し別個の膜層を使

10

20

30

40

50

用することが都合良い。

【0015】

本発明の別の実施の形態に従い、フレームは、フレーム内に長手方向に伸びるスリットが形成されるようにフレームを貫通して少なくとも部分的に切り込む少なくとも1つの凹所を有している。該スリットは、例えば、プラスチックで出来たフレーム内にエッチングすることにより導入されることが好ましい。この場合、スリットの内側に対して位置するスリットの側壁が凹形の形状を有するならば、都合良い。しかし、壁は、任意のその他の所望の形状とすることができる。スリットは、プローブ本体内のフレーム領域内にて開始することが好ましく、その結果、フレームの断面内にプローブ本体に開口部が形成されるようにする。スリットは、フレームの末端部分の直前にて丸味を付けた領域にて終わることが好ましい。

10

【0016】

中空ファイバの形態をした透析膜は、該透析膜が逆方向反転領域にて後方に方向反転され、このため、中空ファイバの2つの延伸部が互いに対しほぼ隣接するように位置するような仕方にてスリット内に配置されている。逆方向反転領域は、フレームの末端部分にてスリットの丸味を付けた部分に設けられることが好ましい。この逆方向反転領域において、中空のファイバ膜は、180°曲がっており、このため、中空ファイバの2つの延伸部は互いに隣接して位置し、その一方は灌流溶液に対する供給管を形成し、その他方は排出管を形成する。透析膜の中空ファイバは、例えば、接着剤又はこれと代替的に、ピンにより逆方向反転領域内にて固定され、該ピンの周りに中空ファイバが配置され、また、該ピンはフレームに接続される。

20

【0017】

フレームの断面の高さは、中空ファイバの膜の外径と同一の寸法を有することが好ましい。スリットの幅は、中空ファイバ膜の外径の正確に2倍であることが都合良い。このようにして、互いに隣接して伸びる2つの中空ファイバ膜は、中空ファイバ膜が変形したり又はフレームの表面を経て突き出すことなく、スリットによりフレームに形成された空間を正確に充填する。スリットが既にプローブ本体内のフレーム領域内にて開始するならば、単一物から成る中空ファイバ膜はプローブ本体から出で且つ、逆方向反転領域まで遠方にスリットに沿って伸び、次に、再度、プローブ本体に戻るようにすることが可能である。このようにして、プローブ針内の接続点は全く不要であり、これに代えて、透析膜面は、組織内の単一の連続面により形成される。中空のファイバ膜は、逆方向反転領域とその開始領域又は端部領域との間にて自由に位置することが好ましい、すなわち、逆方向反転領域内の固定部分を別にして、プローブ針にて中空のファイバ膜に対する更なる固定点は不要である。中空のファイバ膜は、プローブ本体から開口部を通して出ることが特に好ましく、このようにプローブ本体から開口部を通して出るとは、フレームと、プローブ本体とによりスリットを介してプローブ本体から可能となり、また、逆方向反転領域の後、該中空ファイバ膜はかかる開口部を通してプローブ本体内に戻る。フレームの周囲の平面内にて、幾つかの平坦な突起がスリットを超えて伸び且つ、固定された中空ファイバ膜の上方を突き出し、また、この部分にて自由に位置する中空ファイバを案内する作用を果たす。

30

40

【0018】

供給管に対する中空ファイバの延伸部と排出管に対する中空ファイバの延伸部との間に分離面を提供することが可能である。かかる分離面により、供給管と排出管との間の圧力差により、かかる供給管と排出管との間にて相互作用が生ずることなく、供給管内の内方経路と、排出管内の外方経路とにおける灌流溶液の濃度の連続的な均等化を保証することが可能である。

【0019】

供給管と排出管との間のこの型式の横断拡散を回避するため、供給管又は排出管の部分的延伸部に沿って中空のファイバ透析膜を不透過性の層にて取り囲むことが可能であり、このため、この領域内にて拡散は全く生じない。この目的のため、膜は、フレーム内に導

50

入される前に、部分的延伸部に沿って例えば、好ましくは、生体適合性接着剤のようなプラスチックにて閉じられている。閉じた部分的延伸部は、供給管又は排出管に対し中空ファイバの全長の例えば、20ないし50%であることが都合良い。横断拡散を可能な限り効率良く抑制するためには、閉じた部分的延伸部は、透析中空ファイバ膜がプローブ本体から出る直後に開始し、閉じた部分がプローブ本体に配置されるようにする。針先端の方向に向けた残りの部分は、透析のため開放したままである。かかる閉じた中空ファイバの延伸部の配置は組織内に最も遠方に導入され、最大量の液体の交換がその周りにて生ずる透析針の末端部分にて供給管及び排出管を自由なままにする。更に、供給管に対し中空ファイバの閉じた部分的延伸部が提供されることが好ましく、また、針先端からプローブ本体までの延伸部の全体に沿った排出管は、未処理状態のままとされる。フレーム内の所望の箇所における膜の位置決めが一層容易となるよう着色層が使用されることが好ましい。

10

【0020】

上述した一例としての実施の形態において、透析膜により形成された透析面は、既にプローブ本体にて開始することが好ましい、凹所の全長に亘って伸びている。このため、透析面は、プローブ針の全長に亘って伸びている。このため、プローブ針の長さは、十分な透析に必要とされる延伸部よりも長くする必要はない。更に、特に、スリット及び中空のファイバ膜を有する実施の形態において、透析面を制限する支持手段又は固定装置が実質的に存在しないから、透析面は最大とされる。このため、透析のため、このことは、膜表面と導管の容積との最適な比率を提供する、すなわち、導かれた灌流溶液は最大の表面積を亘って組織と接触し、また、管内にて失われる空間が絶対に存在しないことになる。上述した一例としての実施の形態において、供給管と、排出管との双方にて透析方法が可能である、すなわち、針の全長に沿って2回の透析が可能である。この理由のため、針の全長、すなわち、フレームの長さを、更に減少させることができる。本発明に従ったマイクロ透析膜において、透析膜とその他の針構成要素との間の遷移部の数も減少し、また、特に、スリット及び中空のファイバ膜を有するフレームの場合、かかる遷移部は、最早、存在しない。プローブは特に細く且つ短く形成することができ、また、針の可撓性のためプローブに一層容易に耐えることができるから、ユーザにとって、本発明に従ったマイクロプローブの着用の快適さが向上する。

20

【0021】

原理上、凹所は、外側に向けて一部分のみ開放し且つ、例えば、通路を貫通する中央穴として別の部分を形成するように凹所の形態を設定することも考えられる。また、例えば、1つの供給管及び幾つかの排出管を提供することも考えられる。この目的のため、例えば、3つのへこみ部をフレームに設け、1つのへこみ部が逆方向反転部を介して2つの他のへこみ部に合体するようにすることができる。この場合、例えば、三角形又は六角形断面のフレームを使用し、該フレームは、各側部に1つのへこみ部を有し、1つのへこみ部は、それぞれの穴を介して2つの他のへこみ部と接続するようにすることができる。へこみ部の形態をした凹所を有する実施の形態において、原理上、膜層をへこみ部の上に付与することに代えて、へこみ部の内部に中空のファイバ膜を配置することも可能である。

30

【0022】

フレームは、それ自体が皮膚を突き刺すプローブ針として使用するのに十分な強度を依然として有する程度まで可撓性であることが好ましい。しかし、勿論、フレームを挿入補助具を使用して組織内に配置し、次に、挿入後、挿入補助具を除去することも可能である。

40

【0023】

濃度を測定するその用途に加えて、本発明に従ったマイクロ透析プローブは、組織内の粘度を測定するのにも適している。

本発明の目的は、透析膜が所定の形状で且つ、少なくとも部分的に曲がった形状にされ、また、プローブ針を形成するフレーム内に又はフレーム上に配置される、マイクロ透析プローブを製造する方法によっても実現される。この目的のため、透析膜は、最初に、整形手段上に支持され、次に、整形手段を曲げ又は形成することにより所定の形状とされる

50

。次に、例えば、接着セメント又は膠のような、接着剤又は接続手段を透析膜の曲がった点に少なくとも部分的に施し、膜が所定の形状に維持されるようにする。整形手段は、接着剤が施工された後、透析膜から除去する。

【0024】

1つの好ましい方法において、透析膜は、中空ファイバの形態にて存在し、この中空ファイバを通して糸又はワイヤーを整形手段として通す。この場合、フィラメントの外径は、膜の中空ファイバの内径にほぼ相応する直径を有するが、膜の中空ファイバがその最終的な形状にて固定されると直ちに、フィラメントを除去するのに十分な自由空間を残すようなものであることが都合良い。

【0025】

予め組み立てたフレーム又は予め組み立てた支持構造体を使用することが好ましく、その形態が透析膜又は膜の中空ファイバの形状を決定するようにする。次に、透析膜を、整形手段の助けを受けてこの予め組み立てた形状体内に装着し、その曲がり点にて接着剤の助けを受けてこの形状に維持することができ、接着剤は、透析膜を少なくとも部分的にフレームに接続することができる。

【0026】

フィラメントとしてナイロン糸が使用されることが好ましい。接着剤は、例えば、シアノアクリレート、シリコン又はエポキシドを含むことができる。また、接着剤として、片面又は両面感圧型接着剤テープ材料を使用することも可能である。接着剤は、原理上、フレーム及び透析膜の材料に適応させ、迅速でしかも強力な接続状態を実現し得るようにする必要がある。

【0027】

原理上、フレームは、接着剤、すなわち接着剤の材料にて形成することも可能である。この場合、透析膜は、整形手段により所定の形状にし、次に、接着剤の形状が例えば、透析針の所望の形状に相応するような仕方にて接着剤を透析膜に少なくとも部分的に施すことができる。この目的のため、接着剤は、透析膜に施された後、補強作用を有することが都合良い。透析膜の十分な表面積が透析のため自由なままであることを保証し得るよう注意しなければならない。接着剤を透析膜の周りに一種の管の形状にて施し、次に、例えば、エッチング又は切削により所望の形状体を形成すればよいようにすることができる。

【0028】

透析膜として、例えば、整形手段として作用する板により所望の形状とされる膜層又は膜シートを使用することも可能である。このようにして、例えば、透析膜をフレーム又は支持構造体の周りに巻くため、必要に応じて、透析膜の大きい表面積を所望の曲がった形状にすることが可能である。本発明に従った方法の場合、接着剤が、最初に、フレームに又は透析膜に施されるかどうかは問題にならない。固定点を選ぶとき、固定された後、膜の所望の形状を妨害する可能性のある何らかの曲がり部又は折り重ね部を生じることがないことを保証し得るよう膜は湿った状態にて膨張することを考慮しなければならない。

【0029】

上述した実施の形態におけるマイクロ透析プローブは、例えば、本発明に従った方法により製造することができる。例えば、灌流溶液用の供給管及び排出管に対するスリットの形態の凹所を有する平坦な細長いフレームがプローブ針に対して使用されるならば、本発明による方法を使用して、スリットにより画成された形状に相応する形状を有する中空のファイバ膜をスリット内に配置することができる。この目的のため、中空のファイバ膜は、該ファイバ膜を貫通して伸びるフィラメントの助けを受けて、フレームのスリット内に配置し、中空ファイバの2つの延伸部が互いに隣接する位置にあり且つ、フレームの末端部分の前方にてスリットの丸味を付けた端部にて180°のループを形成するようにする。次に、接着剤をフレームと中空のファイバ膜との間のスリットの丸味を付けた部分に少なくとも施す。接着剤の固定又は補強作用が安定した後、フィラメントを膜の中空ファイバから除去する。このようにして、膜の中空ファイバは、スリット内に配置され且つ、該スリット内にて固定される。膜の中空ファイバの両端は、プローブ本体内に伸びることが

10

20

30

40

50

好ましい。組織内に挿入した後、マイクロ透析プローブのプローブ針は、組織内部に全く接続点が無い。

【0030】

中空のファイバ膜をフレーム内に挿入する前、中空ファイバの部分的な延伸部を例えば、生体適合性膜のような不透過性層にて取り囲むことが都合良い。膜は、この部分的延伸部に沿って透析膜を閉じ、このため、上記延伸部に沿って交換は全く行われない。中空のファイバ膜をフレーム内に装着するとき、この閉じた部分的延伸部は、プローブ本体から供給管が出る箇所配置されることが好ましい。この供給管と、排出管に対して該供給管に並んで伸びる中空ファイバの延伸部との間にて、供給管及び排出管が隣接する領域内にて閉じた部分的延伸部に沿って相互作用は全く行われず、その結果、供給管から排出管への横断拡散は抑制される。中空のファイバ透析膜を装着するとき、閉じた部分的延伸部をフレーム内の所望の位置に配置することがより容易であるように着色層が選ばれることが好ましい。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

本発明は、図面を参照してより詳細に且つ、単に一例としてのみ説明し、また、図示した本発明の改良及び展開例は、本発明の範囲に属するものと考えらるべきである。

図1には、平坦な細長いフレーム1により提供される、本発明に従ったマイクロ透析プローブのプローブ針が示されている。後方部分にて、フレーム1は、プローブ本体の一部として幅の広い領域2を有している。末端部分において、組織内に導入される先端3は、フレーム1に形成されている。フレーム1の断面は矩形であり、また、例えば、高さ0.3mm及び幅1.0mmである。フレーム1の長さは、要求される透析面に対し適応するようにされており、例えば、10.0mmである。第一のへこみ部4と、該第一のへこみ部4に並んで平行に伸びる第二のへこみ部5とがフレーム1の周面に形成され且つ、フレーム1に沿って伸びている。図1の断面図から理解し得るように、へこみ部の底壁と側壁との間の端縁には丸味が付けられている。先端3付近のフレーム1の末端部分の前方にて、第一のへこみ部4及び第二のへこみ部5は逆方向反転部分6にて互いに合体する。逆方向反転部分は、共に第一のへこみ部4及び第二のへこみ部5の双方に開放する半円形のへこみ部として設計されており、このため、これらへこみ部は相互に接続される。第一のへこみ部4、第二のへこみ部5及び逆方向反転部分6は、フレーム1の外側に向けて開放した凹所を形成し、該凹所は、本発明に従って、マイクロ透析プローブの灌流溶液に対する供給管及び排出管を受け入れる。第一のへこみ部4は供給管を形成し、第二のへこみ部5は排出管を形成し、又はその逆とすることができる。図面から明らかであるように、へこみ部4、5の直線状領域は、フレームの幅の広い領域2内に真直ぐ伸びており、このため、マイクロ透析プローブが組み立てられたとき、すなわち、プローブ本体がプローブ針に接続されたとき、へこみ部4、5はプローブ本体内に真直ぐに伸びる。透析膜の層7は、へこみ部4、5が配置されたフレーム1の周面に取り付けられる。図1の断面図から理解し得るように、膜層7はフレーム1の幅の全体を互って伸び且つ、へこみ部4、5を覆う。膜層7がフレーム1の表面上に位置する箇所である接触面にて、該膜層は、例えば、積層によりフレームに接続される。膜層とフレーム1との間にて中空の通路が形成されており、該中空の通路を通して灌流溶液を案内することができる。透析プローブが組織内に導入された後、針領域の全体が組織によって取り囲まれる。灌流溶液が中空の通路を通ったとき、フレーム1の全長に沿って且つ、へこみ部4、5の幅の全体に互って組織の環境と灌流溶液との間にて濃度の交換を行うことができる。

20

30

40

【0032】

膜層に対して使用される材料は、例えば、メディセル(Medice11)又はスペクトラムラボズ(Spectrum Labs)からの再生セルロースのようなものとすることができる。フレーム1は、例えば、スチール、液晶ポリマー又はポリブチレンテレフタレート(PBT)にて出来たものとする。しかし、フレーム1を製造するため同等の金属及びプラスチックも適している。プローブ針をユーザにとってより快適な

50

ものにする多少の柔軟性をプローブ針に与え得るように可撓性の材料が使用されることが都合良い。

【0033】

図2には、本発明に従ったマイクロ透析プローブの細長いフレーム1に対する第二の一例としての実施の形態が示されている。フレーム1は、幅の広い領域2からフレーム先端3まで、上記フレームにスリット8を形成する凹所により長手方向に分割されている。該スリット8は、また幅の広い領域2内にて幅が広がる。中空ファイバ9の形態をした透析膜が中空ファイバ10、11の2つの延伸部が互いに隣接する位置となるような仕方にてスリット8内に配置されている。中空ファイバ10、11の延伸部は、プローブ針内への灌流溶液の供給管及び排出管を形成する。

10

【0034】

図2の断面図から理解し得るように、フレーム1は、スリット8により2つの枝部12、13に部分的に分割されている。中空ファイバ10、11の延伸部の断面がこれら枝部分12、13の間に示されている。枝部分12、13の間の空間は、膜の中空ファイバの外径の寸法の2倍に相応し、枝部分12、13の又はフレーム1の高さは、膜の中空ファイバ9の外径に相応する。膜の中空ファイバは、湿った状態にて膨張し、そのとき、直径は広がることを認識すべきである。フレーム1は、膨張し又は膨潤した膜の中空ファイバの寸法に適応し得るようにされている。

【0035】

膜の中空ファイバは、例えば、本発明に従った方法を使用してスリット8内に導入することができる。膜の逆方向反転部すなわちループ14における膜の中空ファイバ9は、フレームの末端部分の前方のスリットの丸味を付けた端部領域にて固定される。次に、中空ファイバ10、11の延伸部は、枝部分12、13の間にて更に固定されずに位置することができる。プローブ針を組織内に挿入したとき、フレーム1は、幅の広い領域2まで遠方に上記組織内に貫入する。この過程にて、膜の中空ファイバ9は、組織内に且つ組織外に連続的に伸びる。このため、膜材料とフレーム材料との間に遷移点は全く存在しない。図2に示すように、幅の広い領域2におけるより幅の広いスリット領域から開始して、中空ファイバ9は、フレーム1のスリット8内に導入される。組織内にて、フレーム1の両側部における組織環境は透析膜と接触し、その結果、透析すなわち濃度の交換に関与する膜層の表面積は、図1に従った実施の形態と比較して更に増大する。更に、灌流液体の供給管及び排出管の双方にて濃度の均等化を行うことができる。

20

30

【0036】

針先端3は、例えば、上述した特許出願に記載されたように、図1及び図2の双方にてフレーム1の狭小面にテーパーを付けることにより形成される。

図3には、その幅の広い領域2に装着されたハウジング部分15を有する、図2からのフレーム1の1つの実施の形態が示されている。このように、幅の広い領域2及びハウジング部分15は、プローブ本体を形成する。ハウジング部分15は、該ハウジング部分の下側がフレーム1の幅の広い領域2にある状態で装着し得るような仕方に設計されている。突起16がスリット8の幅の広い領域内に伸びており、また、2つの円形の開口部を有しており、該円形の開口部を通じて中空ファイバ10、11の延伸部を案内することができる。更に、膜とプローブ本体との間の遷移部にて、膜材料とプローブ本体材料との間に接点はない限り、その代わり、灌流溶液は専ら膜材料と接触するようになる。

40

【0037】

図4aないし図4cには、第三の一例としての実施の形態が示されている。以下に別段の記載がない限り、第三の一例としての実施の形態は、第二の一例としての実施の形態に相応する。

【0038】

透析膜として機能する中空リードは、単一物として形成されており、また、供給管部分20と、排出管部分21とを備えており、これらの管部分は、きつく曲げられた中空リード20/21によりフレーム先端3にて互いに合体する。中空リード20/21は、精密

50

に加工された中空糸、好ましくはナイロン糸であり、また、透析機能に必要な透過性を有するものとする。その全長に沿って、特に、フレーム 1 の幅の広い領域 2 とフレーム先端 3 との間にて透析のために使用されるその部分にて、該リードは、精密に画成された中空の断面を形成する。2 つの部分 20、21 の一方、すなわち一例としての実施の形態において、部分 21 は、中空リード 20 / 21 の流れのさもなければ自由な断面よりも大きい流れ抵抗を有する。大きい流れ抵抗を実現するため、流れの断面を狭小にする中空リード 22 が長さ X に沿って部分 21 内に一体化されており、また、液体物質に対し増大した流れ抵抗を与える。中空リード 22、すなわちより全体的に説明して、必ずしも中空リードとして形成する必要はない流れ増大挿入体が、幅の広い領域 2 の全長に沿って部分 21 内にて伸びている。上流及び下流の双方にて、該挿入体は、幅の広い領域 2 を経て短い距離だけ更に伸びている。しかし、該挿入体は、体液との交換が行われない長さだけ、フレーム先端 3 に向けて領域 2 を経て伸びる必要がある。

10

【0039】

第三の一例としての実施の形態において、中空リード 20 / 21 は、特に簡単な仕方にてフレーム 1 に固定されている。この固定のため、幅の広い領域 2 は、数回、中空リード 20 / 21 に対し横断方向にジグザグに曲げられており、このため、その結果、該領域は折り曲げた形態を有する。曲げ線は参照番号 23 で示されている。しかし、曲げ線 23 における曲げ部分は極めて平坦であり、このため、これにより中空リード 20 / 21 内の流れ断面が影響を受けることはない。

20

【0040】

図 5 a ないし図 5 e には、マイクロ透析プローブを製造する本発明に従った方法における色々な工程が単に一例として示されている。図 5 a には、例えば、セルロースで出来たものとして示されている、中空ファイバ 17 の形態をした透析膜が示されている。この型式の膜は可撓性であり、従って、色々な形状に曲げることができるが、従来の膜材料は、弾性を有しており、このため、膜を曲げるために使用される力が停止すると直ちに、その当初の形状に復帰する。図 5 b に示すように、本発明に従って、整形手段が膜の中空ファイバ内に導入される。図示した一例において、整形手段は、その外径が膜の中空ファイバの内径よりも僅かに小さいフィラメント 18 である。例えば、フィラメントとしてナイロン糸を使用することができる。次に、図 5 c に示すように、例えば、フィラメント 18 をプローブ針の形態又はプローブ針に対するフレームの形態により画成された形状に曲げることにより、膜の中空ファイバを所望の形状にする。膜の中空ファイバ 17 は、少なくとも曲げ点にてフィラメント 18 に支持される。製造方法を示すため、図 5 c にて S 字形が選ばれている。本発明に従った方法を実際に適用するため、例えば、図 2 に示したプローブ針のフレームの場合、膜の中空ファイバは、単に 180° 1 回だけ曲げ、膜の中空ファイバの 2 つの延伸部が互いに隣接する位置となるようにする。

30

【0041】

本発明に従った方法において、フィラメントは、単に、例えば、支持構造体すなわちフレームの形態により画成された、所定の形状に沿って伸長させるべき膜の中空ファイバを案内する補助具として提供される。しかし、フィラメントは、色々な形状に曲げて且つ、例えば、ワイヤーの場合のように、力の付与を停止させた後、この形態を保持するようにすることも可能である。この型式のフィラメントの場合、膜の中空ファイバは、支持構造体すなわちフレーム無しでも所望の形状にすることができる。

40

【0042】

中空のファイバ膜が所望の形状とされた後、膜の中空ファイバの少なくとも曲がり点に接着剤が施される。図 4 d において、中空のファイバ膜 17 は、フィラメント 18 と、膜の中空ファイバの周りに完全に施された接着剤 19 とを有する状態で示されている。しかし、本発明において、膜が最早、後方に曲がらないような仕方にて接着剤が曲がり点の領域内にて施されるならば、十分である。

【0043】

膜の中空ファイバの少なくとも直線状延伸部は、接着剤にて固定する必要はない。接着

50

剤 19 を施した後、フィラメント 18 を透析膜から除去する。この方法のステップを容易に実施するためには、その曲がった形状を保持するフィラメント、例えば、ワイヤーは、膜を損傷させずに且つ、接着剤接続部をルーズにすることなく、容易に曲げて、ワイヤーを所要形状の膜の中空ファイバから簡単に引き出すことができることを認識しなければならない。膜の中空ファイバ 17 と、接着剤 19 とを備える、図 5 e に示した所要形状の部品は、次に、エッチング、切削又はフライス削りのような更なる加工ステップにより仕上げて、所要形状の部品もまた所望の形態をとるようにすることができる。

【0044】

上述したように、原理上、本発明に従った方法を使用して、透析膜層、透析膜シート等を整形することも可能である。使用される整形手段は、透析膜層を互って分配された、例えば、大きい表面積の金属板、格子、又は幾つかのワイヤー等とすることができる。

10

【0045】

使用される接着剤は、例えば、シアノアクリレート、シリコン又はエポキシドとすることができるが、例えば、テープの形態をした感圧型接着剤の表面材料を使用することも可能である。更に、例えば、紫外線により硬化させることのできる接着剤を使用することが可能である。

【0046】

原理上、マイクロ透析プローブ以外の透析装置にて使用される膜に対する方法を採用することも可能である。また、透析装置、例えば、粘度又は濃度を測定するため各種の化学的又は生物学的試験方法にても重要である。

20

【0047】

本発明は、図示した実施の形態に基づいて単に一例として説明した。本発明の着想の有益な形態及び形態変更、特に、マイクロ透析装置以外の装置にて本発明に従った方法を使用することは、本発明の範囲に属するものと見なすべきである。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図 1】本発明に従ったマイクロ透析プローブの第一の実施の形態を示す斜視図及び断面図である。

【図 2】本発明に従った第二の実施の形態を示す斜視図及び断面図である。

【図 3】プローブ本体を有する図 2 からの一例としての実施の形態におけるマイクロ透析プローブを示す斜視図である。

30

【図 4】4 a は、本発明の第三の実施の形態を示す図である。4 b は、本発明の第三の実施の形態を示す別の図である。4 c は、本発明の第三の実施の形態を示す更に別の図である。

【図 5】5 a は、本発明に従った方法の工程を示す図である。5 b は、本発明に従った方法の別の工程を示す図である。5 c は、本発明に従った方法の更に別の工程を示す図である。5 d は、本発明に従った方法の更に別の工程を示す図である。5 e は、本発明に従った方法の更に別の工程を示す図である。

【参照番号の説明】

【0049】

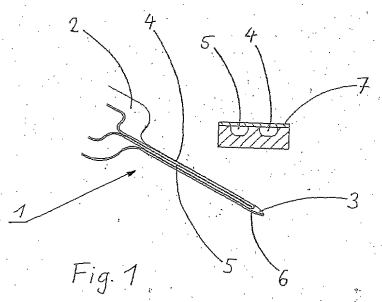
40

- 1 フレーム
- 2 幅の広い領域
- 3 フレーム先端
- 4 第一のへこみ部
- 5 第二のへこみ部
- 6 逆方向反転部
- 7 透析膜層
- 8 スリット
- 9 膜の中空ファイバ
- 10 中空ファイバ延伸部

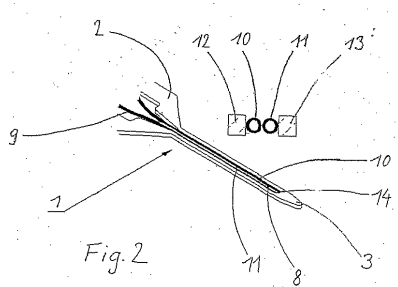
50

- 1 1 中空ファイバ延伸部
- 1 2 枝部
- 1 3 枝部
- 1 4 逆方向反転部
- 1 5 プロブのハウジング部分
- 1 6 突起
- 1 7 膜の中空ファイバ
- 1 8 フィラメント
- 1 9 接着剤

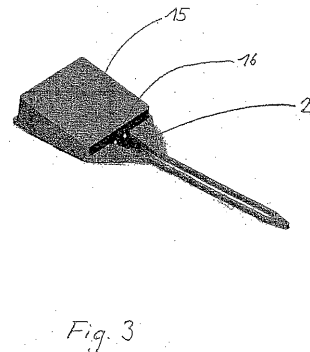
【図 1】



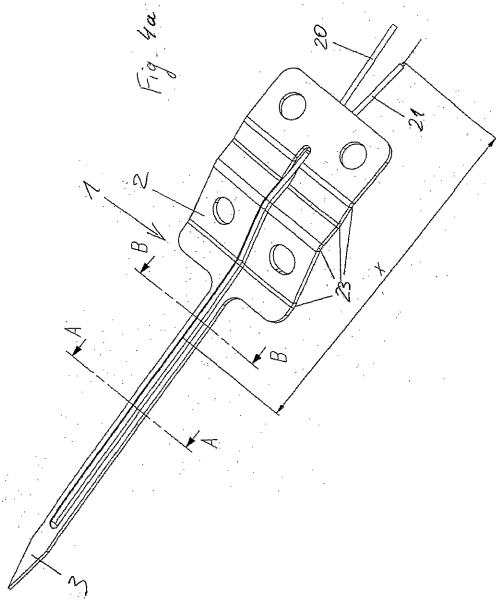
【図 2】



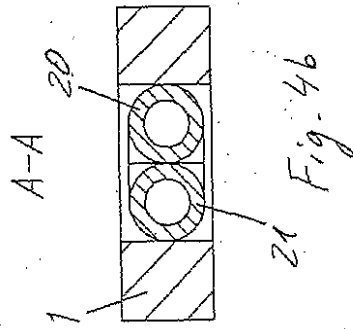
【図 3】



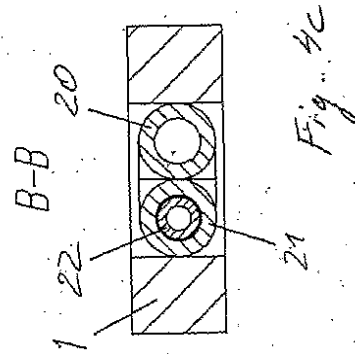
【図 4 a】



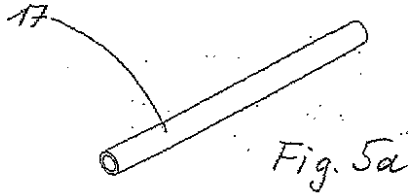
【図 4 b】



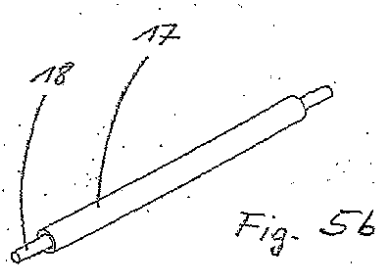
【図 4 c】



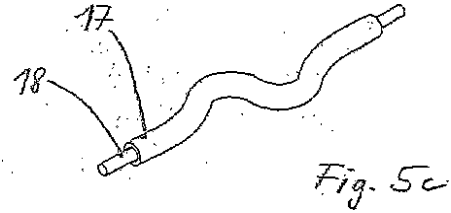
【図 5 a】



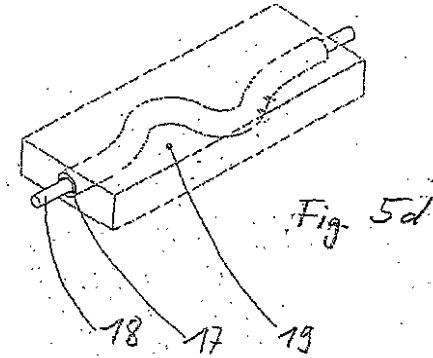
【図 5 b】



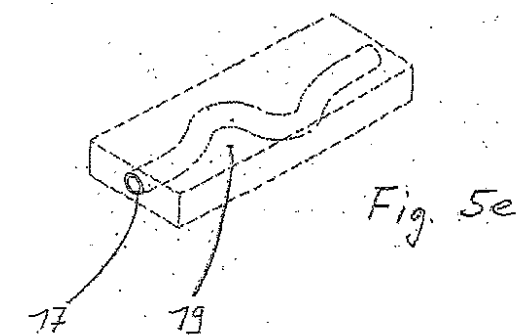
【図 5 c】



【図 5 d】



【図 5 e】



フロントページの続き

(74)代理人 100071124

弁理士 今井 庄亮

(72)発明者 カール, マシュー

イギリス国ケンブリッジ シービー4 3イーダブリュー, ガーデン・ウォーク 4 3

(72)発明者 ライル, ブルーノ

スイス国ツェーハー 8 8 3 2 ヴィレン・バイ・ヴォレアオ, エグリライン 1 4

(72)発明者 ハイニガー, ハンスペーター

スイス国ツェーハー 4 9 3 2 ロツヴィル, ヘーフリヴェーク 5

(72)発明者 ヨースト, シュテファン

スイス国ツェーハー 3 0 6 5 ボリンゲン, フーネルブエル 4 7

審査官 荒巻 慎哉

(56)参考文献 国際公開第01/010483 (WO, A1)

国際公開第00/010464 (WO, A1)

米国特許第06199262 (US, B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/00 - 5/145

A61M 1/16