

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6284244号
(P6284244)

(45) 発行日 平成30年2月28日 (2018. 2. 28)

(24) 登録日 平成30年2月9日 (2018. 2. 9)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 M 37/00 (2006. 01)

A 6 1 M 37/00 5 6 0

A 6 1 M 39/02 (2006. 01)

A 6 1 M 39/02 1 1 2

請求項の数 15 (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願2015-533703 (P2015-533703)
 (86) (22) 出願日 平成25年10月2日 (2013. 10. 2)
 (65) 公表番号 特表2015-530173 (P2015-530173A)
 (43) 公表日 平成27年10月15日 (2015. 10. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2013/052559
 (87) 国際公開番号 W02014/053826
 (87) 国際公開日 平成26年4月10日 (2014. 4. 10)
 審査請求日 平成28年8月29日 (2016. 8. 29)
 (31) 優先権主張番号 1217606.1
 (32) 優先日 平成24年10月2日 (2012. 10. 2)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 506396272
 レニショー ピーエルシー
 イギリス国 ジーエル12 8ジェイアール
 グロスターシャー, ウォットン-アン
 ダー-エッジ, ニュー ミルズ (番地なし)
)
 (74) 代理人 100095832
 弁理士 細田 芳徳
 (72) 発明者
 ウーリー, マクスウェル
 イギリス国 グロスターシャー ジーエ
 ル12 8ジェイアール ウォットン-ア
 ンダー-エッジ, ニュー ミルズ, レニシ
 ョー ピーエルシー (番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経外科的デバイスおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに流体を供給するための1つ以上のポートを含む皮下基部、および
 体外表面を含む経皮部、ここで該皮下基部の1つ以上のポートは、該経皮部の体外表面からアクセス可能である、
 を含む、埋め込み可能経皮的流体送達デバイスであって、
 該皮下基部は、少なくとも部分的に、骨に形成された相補的な陥凹に挿入可能であり、かつ該皮下基部を骨に直接固定するための1つ以上の固定特徴を含み、
 埋め込み可能経皮的流体送達デバイスは、1つ以上の固定特徴が少なくとも1つの放射状に突出する翼を含み、該翼は該皮下基部から伸長し、それぞれの放射状に突出する翼は、該皮下基部に近接した近位端を有し、それぞれの放射状に突出する翼の近位端は、骨内に形成された相補的な陥凹内に位置するように構成され、それぞれの放射状に突出する翼は、該皮下基部から外側に伸長するにつれて骨の外表面に向かって上向きに湾曲する下表面を有することを特徴とする、埋め込み可能経皮的流体送達デバイス。

【請求項 2】

複数の放射状に突出する翼を含む、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 3】

3つ以上の放射状に突出する翼を含む、請求項 1 または 2 記載のデバイス。

【請求項 4】

10

20

3つの放射状に突出する翼を含む、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 5】

放射状に突出する翼が、互いに約120°の間隔で離される、請求項 4 記載のデバイス。

【請求項 6】

該皮下基部が、頭蓋中に形成された穴への圧力ばめ取り付けのための中心ハブを含み、該少なくとも1つの放射状に突出する翼が、該中心ハブから伸長する、請求項 1 ~ 5 いずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 7】

それぞれの放射状に突出する翼が丸い遠位端を有する、請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 8】

それぞれの放射状に突出する翼が、骨一体化(osseointegration)を促進するための1つ以上の開口部を含む、請求項 1 ~ 7 いずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 9】

それぞれの放射状に突出する翼が、骨一体化を促進するための、翼を通して伸長する複数の開口部を含む、請求項 8 記載のデバイス。

【請求項 10】

皮下基部の少なくとも一部が、骨一体化を促進するためのコーティングまたは表面テクスチャを含む、請求項 1 ~ 9 いずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 11】

該デバイスの骨陥凹への挿入の深さを設定するための唇部を含む、請求項 1 ~ 10 いずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 12】

それぞれの放射状に突出する翼が、骨の表面に位置するように構成される遠位端を有する、請求項 1 ~ 11 いずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 13】

それぞれの放射状に突出する翼が、骨ネジを用いて骨に該放射状に突出する翼を固定するための少なくとも1つの開口部を含む遠位端を有する、請求項 1 ~ 12 いずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 いずれか 1 項に記載のデバイスおよび少なくとも1つの神経外科的カテーテルを含む、神経外科的装置。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 いずれか 1 項に記載のデバイス、および該1つ以上のポートに流体アクセスを提供するための、体外表面への取り付け用の流体コネクタを含む、神経外科的装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物送達装置、特に頭蓋取り付け可能な経皮的流体送達デバイスを含む改善された神経外科的薬物送達装置に関する。

【背景技術】

【0002】

いくつかの神経変性障害、遺伝性神経学的障害、脳腫瘍および他の神経系の疾患の薬物治療は、血管系または脳脊髄液から脳実質への薬物の輸送を妨げる血液脳関門の存在により、危ういものとなっている。血液脳関門を適切に通過しない薬物の例としては、ニューロトロフィン、モノクローナル抗体、遺伝子治療の送達のためのウイルス粒子などのタンパク質分子、ならびに腫瘍の治療のためのいくつかの細胞傷害性薬物が挙げられる。これまでに、かかる薬物が、1つ以上の留置カテーテルを介した実質への直接注入によりどのように脳へと送達され得るかが記載されている。例えば、ガイドチューブおよびカテーテ

10

20

30

40

50

ル系がUS6609020に記載される。脳内に正確に配置され得る小さな外径を有するカテーテルがWO2003/077785に記載される。経皮アクセスポートも、WO2008/062173およびWO2011/098769に記載されている。

【0003】

WO2011/098769に記載される経皮的流体送達デバイスは、骨に形成された陥凹内に挿入され得る皮下基部を含む。基部上の1つ以上の特徴は、骨を掴み、それによりデバイスを被験体に固定するように働くことである。このようなデバイスは良好に作動するが、特定の動物モデルに埋め込まれた際にデバイスの脱離が生じることがあると分かっている。したがって、本発明は、WO2011/098769の経皮的流体送達デバイスに対する改善に関する。

【発明の概要】

【0004】

本発明の第1の局面によると、流体を1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに供給するための、1つ以上のポートを含む皮下基部、および体外表面を含む経皮部、該皮下基部の1つ以上のポートは、該経皮部の体外表面からアクセス可能である、を含む、埋め込み可能経皮的流体送達デバイスが提供され、皮下基部は、少なくとも部分的に、骨に形成された相補的な陥凹内に挿入可能であり、かつ皮下基部を骨に直接固定するための1つ以上の固定特徴(anchoring feature)を含み、該埋め込み可能経皮的流体送達デバイスは、1つ以上の固定特徴が少なくとも1つの放射状に突出する翼を含むことを特徴とする。

【0005】

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

【0006】

該埋め込み可能経皮的流体送達デバイスは、流体を1つ以上の埋め込まれたカテーテルデバイスに供給するための1つ以上のポートを含む皮下基部を含む。本明細書で使用される場合、用語、皮下は、皮膚の外表面の下を規定することを意図する。下記のように、皮下基部は、好ましくは全ての皮膚の下に埋め込み可能である。また、経皮部は、皮下基部から伸長しかつ体外表面を含むデバイスの一部として提供される。当業者に理解されるように、埋め込まれた場合、経皮的デバイスは、皮膚を通過して、体内と体外の間に連絡を提供する。皮下基部の1つ以上のポートは、経皮部の体外表面からアクセス可能であり、言い換えると体外表面(すなわち体外からアクセス可能な表面)は、該デバイスの皮下基部の1つ以上の流出口ポートに流体アクセスを提供する。皮下基部および経皮部は、一緒に形成され得るか、または使用前に一緒に取り付けられる別々の構成要素として形成され得ることに注意すべきである。

【0007】

本発明の第1の局面のデバイスの皮下基部は、皮下基部を骨に直接固定するための1つ以上の固定特徴を有する。特に、1つ以上の固定特徴は、少なくとも1つの放射状に突出する翼を含む。かかる放射状に突出する翼を備えることは、デバイスを安定化して、骨へのよりしっかりした取り付けを可能にすることが分かっている。これは、デバイスを、筋肉に覆われた薄い頭蓋骨内に埋め込む場合に特に有利である。したがって、該デバイスは、霊長類などの非ヒト被験体に好適に使用される。

【0008】

任意の数の放射状に突出する翼が提供されてもよい。有利なことに、該デバイスは、複数の放射状に突出する翼を含む。好ましくは、3つ以上の放射状に突出する翼が提供され

10

20

30

40

50

る。好ましい態様において、3つの放射状に突出する翼が提供され、これらは、互いに約120°の間隔で離され得る。代替的に、3つの放射状に突出する翼は、約90°の間隔を開けるように提供されてもよい。

【0009】

該デバイスは、頭蓋に形成された穴への圧力ばめ取り付けのための中心ハブを有する皮下基部を含み得る。中心ハブは、WO2011/098769に記載される特徴のいくつかを含み得る。また、前記少なくとも1つの放射状に突出する翼は、好ましくは中心ハブから伸長する。中心ハブはほぼ円筒形であり得る。中心ハブは半径(radius)を有し得る。好ましくは、それぞれの翼は、ハブの半径の半分よりも長い間隔でハブから放射状に伸長する。それぞれの翼は、ハブの半径よりも長い間隔でハブから放射状に伸長し得る。それぞれの翼は少なくとも0.5mm、より好ましくは少なくとも1mm、より好ましくは少なくとも2mm、より好ましくは少なくとも3mmまたはより好ましくは少なくとも4mm、ハブから放射状に伸長し得る。

10

【0010】

放射状に突出する翼は、任意の適切な形状であり得る。有利なことに、それぞれの放射状に突出する翼は、丸い遠位端または先端を有する。放射状に突出する翼のいくつかまたは全ては、骨ネジを受けるための開口部を含み得る。次いで、翼は、ネジにより頭蓋に固定され得る。これは、デバイスの骨一体化(osseointegration)の前の、被験体への取り付けを補助し得る。それぞれの翼は、放射状に伸長するように、上方に(すなわち被験体から離れて)湾曲し得る。それぞれの翼の遠位端は、骨の表面上に位置し得る。例えば、それぞれの翼の遠位端は、中心ハブを受けるように形成された骨内の開口部に隣接する骨の表面上に位置し得る。

20

【0011】

それぞれの放射状に突出する翼は、骨一体化を促進する1つ以上の開口部を含み得る。それぞれの放射状に突出する翼は、好ましくは、骨一体化を促進するために、翼に広がる複数の開口部を含む。例えば、それぞれの放射状に突出する翼は、翼に形成された1つ以上の穴を有する基板(例えば金属のシート)を含み得る。代替的に、それぞれの放射状に突出する翼は、メッシュ(例えば「チキンワイヤ」型構造)で形成され得るか、または多孔性物質で形成され得る。かかる構造により、骨が開口部を通して成長し、デバイスを骨に固定することが可能になる。

30

【0012】

有利なことに、皮下基部の少なくとも一部は、骨一体化を促進するためのコーティングまたは表面テクスチャを含む。該コーティングまたは表面テクスチャは、少なくとも1つの放射状に突出する翼および/または任意の中心ハブに適用され得る。

【0013】

埋め込まれた場合、皮下基部の少なくとも一部(好ましくはほとんど)は、骨の外表面の下に位置する。該デバイスは、好ましくは、骨内に形成された適切な陥凹内へのデバイスの挿入の深さが、予め規定されたものとなることを可能にする1つまたは複数の特徴を含む。有利なことに、皮下基部は、骨内に形成された陥凹辺縁の周囲の骨の外表面と嵌合するための突出唇部または段(1つまたは複数)を含む。したがって、かかる唇部は、挿入された場合、最も外側の骨の表面に位置して挿入の深さを設定し、さらに、デバイスが、骨を貫通する穴(a hole that passes all the way through a bone)に埋め込まれることを可能にする。

40

【0014】

該デバイスは、任意の適切な製造技術、例えば機械加工、選択的レーザー焼結(selective laser sintering)、または3Dプリンティングを使用して作製され得る。

【0015】

本発明はまた、少なくとも1つの神経外科的カテーテルと組み合わせた上述のデバイスにまで拡張される。

【0016】

50

本発明はまた、前記1つ以上のポートへの流体アクセスを提供するための、体外表面への取り付けのための流体コネクタと組み合わせた上述のデバイスにまで拡張される。

【0017】

本発明はまた、神経外科の方法にまで拡張される。該方法は、被験体の頭蓋に陥凹を形成する工程、および前記陥凹に上述のデバイスを埋め込む工程を含み得る。外科的に形成された陥凹は、該デバイスを受ける形状であり得る。WO2011/098769に記載の埋め込み技術が好適に使用される。

【0018】

上に説明されるように、本発明は、WO2011/098769に記載されるデバイスに対する改善である。したがって、WO2011/098769の全内容は、参照により本明細書中に援用される。したがって、本発明のデバイスは、WO2011/098769に記載される任意の特徴をさらに含み得る。

【図面の簡単な説明】

【0019】

ここで本発明を、添付の図面を参照して、例示目的のためだけに説明する。

【図1】図1は、本発明の経皮的流体送達デバイスを示す。

【図2】図2は、図1のデバイスの代替的な図である。

【図3】図3は、被験体の外側から見た、埋め込まれた際のデバイスを図示する。

【図4】図4は、埋め込まれた際のデバイスのカットウェイ図である。

【図5】図5は、図1のデバイスの第1の変形を示す。

【図6】図6は、図1のデバイスのさらなる変形を示す。

【図7】図7は、図1のデバイスのネジで固定される変形を示す。

【図8】図8は、定位にネジで留められた際の図7のデバイスを示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

図1および2を参照すると、本発明の埋め込み可能経皮的流体送達デバイス2が図示される。

【0021】

該デバイス2は、経皮部4および皮下基部6を含む。経皮部4は、皮膚接着を容易にするための粗い経皮領域8および体外表面10を含む。体外表面10の側壁は、洗浄を可能にするように滑らかである。隔壁シール12は、頂部表面14を介してアクセス可能である。隔壁シール12は、皮下基部6に提供されたポートに流体アクセスを提供し、該ポートはまた、4管腔供給チューブ16に連結される。該供給チューブ16は、さらに、流体ハブ20を介して4本の頭蓋内流体送達カテーテル18に連結される。デバイス2は、1断片として形成され得るかまたは複数の部分で形成され得、WO2011/098769に詳細に記載される内部または外部の配置のいずれかを含み得る。

【0022】

本発明は、改善された皮下基部6に関する。該基部6は、被験体の骨内に形成された相補的な穴と嵌合して掴むための穴あけフィンまたはリブ23を含む中心ハブ22を含む。中心ハブ22はまた、3つの放射状に突出する翼24を含む。言い換えると、該デバイスは、埋め込まれた場合に骨の表面に対してほぼ垂直となるように典型的に配置される縦軸Lを有する。翼24は、縦軸Lに対して垂直な方向で、中心ハブ22から外向きに伸長する(すなわち放射状に伸長する)。したがって、デバイスの埋め込み前に被験体内に形成される骨陥凹は、中心ハブ22を受けるための中心開口部、ならびに放射状に突出する翼24のサイズおよび間隔に対応する3つの放射状に広がる溝を含む。放射状に突出する翼24のそれぞれはまた、複数の開口部26を含む。これらの開口部26は、骨一体化の促進を補助する(すなわち、骨は開口部を通して成長してそれによりデバイスが定位に固定され得る)。3つの等間隔に離された翼を示すが、異なる数の翼が提供され得、ラジアル間隔(radial spacing)が、必要に応じて変化し得ることに注意すべきである。

【0023】

埋め込み可能経皮的流体送達デバイスは、WO2011/098769に記載される薬物送達装置の一部として使用されてもよい。例えば、経皮的流体送達デバイスは、1つ以上の埋め込み可能頭蓋内カテーテルに連結され得る。

【0024】

図3を参照すると、移植を行った後、デバイスが、皮膚(すなわち真皮40)内にどのように位置するかの図が示される。埋まった領域は、皮下層が除去されて、真皮層が骨膜に癒着した場所であることに注意すべきである。

【0025】

図4は、モデルの頭蓋に埋め込まれたデバイスの部分的な図を示す。真皮40、骨膜42および骨44を示す。再度、治癒の期間後骨がどのように示されるかに注意し得る。外科的埋め込みの間、ばりを取り除いた(burred)および/またはドリルで穴を開けられた骨の断片は、好ましくは、回復の速度を最大化するように、埋め込まれたデバイスの周囲で裏面(back in around)を包まれる。

【0026】

図5は、図1~4を参照した上述のデバイスと同様の構造を有する埋め込み可能経皮的流体送達デバイス52を示す。デバイス52は、経皮部54および皮下基部56を含む。経皮部54は、上述の経皮部4と類似しているが、経皮領域58は、デバイス上の真皮の成長を低減するために、上述のものよりも長い。

【0027】

皮下基部56は、中心ハブ60および3つの突出する翼62を含む(注意、翼62の2つだけを図5の断面図に図示する)。中心ハブ60はほぼ円筒形であり、中心縦軸Lおよび半径rを有する。翼62は、ハブ60から放射状に突出し、ラジアル長さwを有する。上に説明されるように、翼がハブから伸長する距離wは、ハブの半径rの半分よりも長いことが好ましい。この例において、翼62は、半径rよりわずかに長い距離wだけ、ハブ60から伸びる。この例において、3つの翼62は、ハブの周囲で互いに90°の間隔であり、図5においてあや目引き輪郭線(hatched outline)で示される位置64でハブ60から出る供給チューブを有する。頭蓋に形成された穴への圧力ばめ取り付けを補助するための小さい穴あけフィン66も提供されるが、3つの翼62は、骨内のデバイスの安定化を提供する。

【0028】

図6は、図1~5を参照して上述されるデバイスと同様の構造を有する埋め込み可能経皮的流体送達デバイス82を示す。該デバイス82も、経皮部84および皮下基部86を含む。デバイス82は、中心ハブ90および3つの突出した翼88を有する。それぞれの翼88は、縦軸Lを含む面に位置する。翼88は、皮下基部86の全長までは広がらない。代わりに、翼88の下端は、皮下基部86の遠位(下)端よりも引っ込んで(back from)設置される。同様に、翼88の上端は、皮下基部86の近位(上)端よりも引っ込んで設置される。

【0029】

図6は、例示目的のみのものであり、同じ縮尺で図示されないが、翼88の放射状の先端は、縦軸Lから約5.5mmに配置される。翼88の下端および上端はまた、皮下基部86の下端および上端からそれぞれ約2mmおよび1mm引っ込んで設置される。当然ながら、これらの寸法は、本発明を例示する目的で示されることに注意すべきであり、本発明に従って提供され得るデバイスのサイズを限定するようには見られるべきではない。図6に図示されるように翼を提供することは、デバイス82がより大きな湾曲を有して頭蓋の領域内に埋め込まれることを可能にして有利であることが分かっており、すなわち、これにより、頭蓋が湾曲してハブから離れる場合に、翼が皮膚を貫通しないか、または頭蓋をより深く掘り起こさないことが確実となる。

【0030】

図7および8を参照すると、さらなる埋め込み可能経皮的流体送達デバイス102が図示される。

【0031】

デバイス102は、経皮部104および皮下基部106を含む。経皮部104は、図1~6を参照して

10

20

30

40

50

上述されるものと類似している。皮下基部106は、骨陥凹と嵌合するためのフィンまたはリブ123を有する中心ハブ122を含む。中心ハブ122から3つの翼124が突出する。翼124は、90°の間隔で放射状に離れており、翼124の1つの反対側に(図7および8においてあや目引き輪郭線中に示される)供給チューブ排出口110が放射状に提供される。それぞれの翼124は、中心ハブ122に取り付けられた近位端を有する。それぞれの翼124の遠位端は、骨ネジ132を用いて翼124を被験体の骨に固定するための開口部130を含む。それぞれの翼124の近位端のそばに、骨一体化を促進するための複数の穴134が提供される。

【 0 0 3 2 】

図7は、使用前のデバイス102および骨ネジ132を示し、図8は、被検体中の埋め込み後のデバイス102および骨ネジ132を図示する。図8には骨140、側頭筋膜(temporal fascia)142 および真皮144も示す。中心ハブ122およびそれぞれの翼124の近位端は、骨140に形成された陥凹内に位置することが見られ得る。それぞれの翼124は、骨の層の表面に向かって上向きに湾曲し、骨の表面上に位置する遠位端(開口部130を含む)を有する形状である。これにより、骨ネジ132を使用したデバイスの、骨140への取り付けが可能になり、それによりデバイスがすぐに被験体に固定される。次いで、よりゆっくりとした時間スケールで骨一体化が起こり、デバイスが定位にさらに固定され得るが、ネジ132は、埋め込みの直後にデバイスを使用することを可能にし、かつデバイスを安定化し、同時に骨一体化が起こる。

10

【 図 1 】

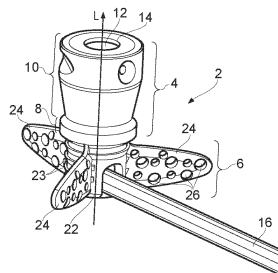


FIG. 1

【 図 3 】

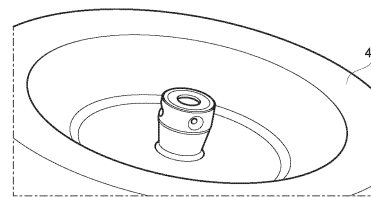


FIG. 3

【 図 2 】

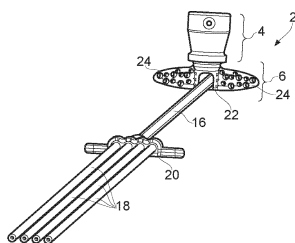


FIG. 2

【 図 4 】

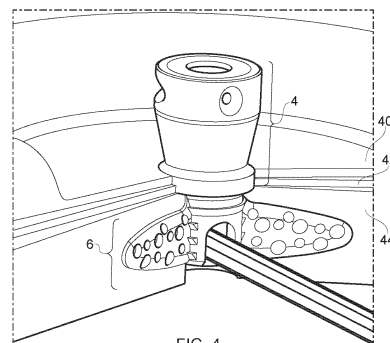
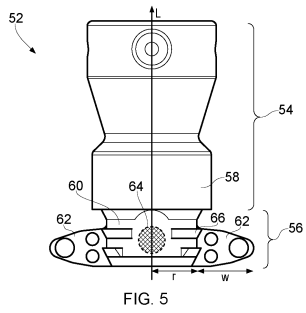
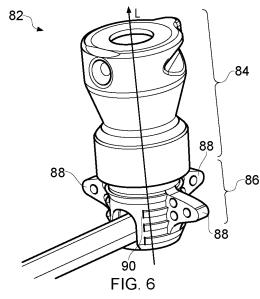


FIG. 4

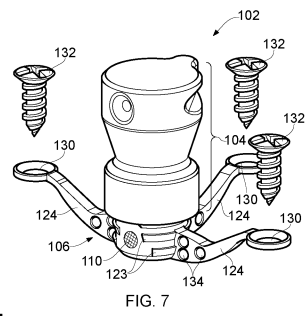
【図 5】



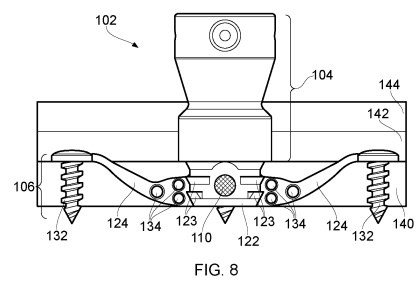
【図 6】



【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(72)発明者 ルイス, トレフォー

イギリス国 グロースターシャー ジーエル 1 2 8 ジェイアール ウォットソン - アンダー - エッ
ジ, ニュー ミルズ, レニショー ピーエルシー (番地なし)

審査官 増山 慎也

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 9 8 7 6 9 (W O , A 1)

特開 2 0 0 9 - 2 1 9 8 8 9 (J P , A)

特表平 1 1 - 5 0 2 7 5 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A 6 1 M 3 7 / 0 0

A 6 1 M 3 9 / 0 2