

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-522012

(P2010-522012A)

(43) 公表日 平成22年7月1日(2010.7.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 37/00 (2006.01)	A 6 1 M 37/00	4 C 0 7 7
A 6 1 M 1/36 (2006.01)	A 6 1 M 1/36 5 6 5	4 C 1 6 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 94 頁)

(21) 出願番号	特願2009-554118 (P2009-554118)	(71) 出願人	509261809
(86) (22) 出願日	平成20年3月19日 (2008. 3. 19)		インスライン メディカル エルティード
(85) 翻訳文提出日	平成21年11月10日 (2009. 11. 10)		イー.
(86) 国際出願番号	PCT/IB2008/051044		イスラエル国 ベタクーチクヴァ 490
(87) 国際公開番号	W02008/114218		02, ピー. オー. ボックス 10299
(87) 国際公開日	平成20年9月25日 (2008. 9. 25)		ピンスケルストリート 70
(31) 優先権主張番号	60/895, 518	(74) 代理人	100096024
(32) 優先日	平成19年3月19日 (2007. 3. 19)		弁理士 柏原 三枝子
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100125520
(31) 優先権主張番号	60/895, 519		弁理士 高橋 剛一
(32) 優先日	平成19年3月19日 (2007. 3. 19)	(74) 代理人	100155310
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 柴田 雅仁
(31) 優先権主張番号	60/912, 698	(72) 発明者	ベサハ, ベニー
(32) 優先日	平成19年4月19日 (2007. 4. 19)		イスラエル国 ロシューハアイン 480
(33) 優先権主張国	米国 (US)		72, シアハシリムストリート 18
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物送達のための方法及びデバイス

(57) 【要約】

なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の身体に治療的物質を送達するためのデバイスであって：

患者の組織内へ挿入されるよう構成されたインフュージョンカテーテルであって、挿入部位の周囲の容積は注入領域を含むインフュージョンカテーテルと；

患者の皮膚に接着するよう構成され、更にインフュージョンカテーテルを皮膚に固定するよう構成されたカテーテル固定要素と；

注入領域の近辺に処置を適用して、物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを修正するよう構成された処置要素と、を含むデバイス。

【請求項 2】

薬力学的プロファイルが、患者に対する物質の送達期間の前、該期間中及び／又は該期間後のいずれかに修正される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 3】

患者の身体上の注入領域へ送達するために、物質をインフュージョンカテーテル内へ注入するよう構成された送達ポンプを更に含む、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 4】

処置要素が更に、物質の患者への送達期間の間、及び／又は該期間の後、患者の血液系及びリンパ系の少なくとも一つ内への物質の吸収を修正するよう構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 5】

組織が血管を含む、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 6】

物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルが修正されて、注入領域内に注入された物質の作用のより速い開始を可能にする、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 7】

物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルが修正されて、注入領域内に注入された物質の作用のより速いピークを可能にする、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 8】

物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルが修正されて、注入領域から患者の循環系への物質のより急速なクリアランスを可能にする、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 9】

物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルが修正されて、治療的物質の注入に応答する薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルの再現性が改善される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 10】

物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルが修正されて、患者の血液系及び／又はリンパ系への物質の吸収の変動性が減少される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 11】

物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルが修正されて、物質の作用の開始の変動性が減少される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 12】

物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルが修正されて、物質の作用のピークに至る時間の変動性が減少される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 13】

物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルが修正されて、注入領域から患者の循環系への物質のクリアランスの変動性が減少される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 14】

物質がインスリン、インスリン類似体又はインスリン模倣体である、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

処置が、インスリンボーラス用量の注入中及び／又は注入後に適用される、請求項 1 4 に記載のデバイス。

【請求項 1 6】

処置が、インスリンボーラス用量の注入前、注入中及び／又は注入後に短い間適用される、請求項 1 4 に記載のデバイス。

【請求項 1 7】

更に処理ユニットを含んで、処置デバイスと、物質をインフュージョンカテーテルへ供給するための送達ポンプとの少なくとも一つを制御する、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 8】

処理ユニットが送達ポンプ内に配置されている、請求項 1 7 に記載のデバイス。 10

【請求項 1 9】

処理ユニットが、送達ポンプに隣接するエンクロージャ内に配置されている、請求項 1 7 に記載のデバイス。

【請求項 2 0】

処理ユニットが、送達ポンプに取り付けられたエンクロージャ内に配置されている、請求項 1 7 に記載のデバイス。

【請求項 2 1】

更に、インスリンボーラスの注入を検出するためのセンサを含む、請求項 1 4 に記載のデバイス。

【請求項 2 2】

カテーテル内のインスリン流を測定するためのセンサを含む、請求項 1 4 に記載のデバイス。 20

【請求項 2 3】

更に、インスリンボーラスの検出後に、処置デバイスの処置の適用を開始させるよう構成されている処理ユニットを含む、請求項 1 5 に記載のデバイス。

【請求項 2 4】

センサが、送達ポンプの電磁放出を測定して、物質をインフュージョンカテーテルへ供給するための電磁感知要素を含む、請求項 2 3 に記載のデバイス。

【請求項 2 5】

処置デバイスが処理ユニットを含み、物質送達ポンプ及び物質リザーバは、同一のハウジング内にて提供される、請求項 1 に記載のデバイス。 30

【請求項 2 6】

処置デバイスが、注入領域を加熱するヒーターを含む、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 2 7】

処置デバイスが注入領域の加熱を含む、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 2 8】

組織が、薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 2 7 に記載のデバイス。

【請求項 2 9】

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 2 8 に記載のデバイス。 40

【請求項 3 0】

前記薬物がインスリンである、請求項 2 8 又は 2 9 に記載のデバイス。

【請求項 3 1】

限界温度が約 3 7 である、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 3 2】

前記ヒーターが、前記挿入部位 (sight) の周囲の皮膚に取り付けられる、請求項 2 6 に記載のデバイス。

【請求項 3 3】

前記ヒーターが、前記固定デバイスの周囲の皮膚に取り付けられる、請求項 2 6 に記載のデバイス。 50

- 【請求項 3 4】
前記ヒーターが U 形又は円形である、請求項 2 6 に記載のデバイス。
- 【請求項 3 5】
前記ヒーターが、物質がインフュージョンカテーテル先端に注入される前に、又は注入領域内へ注入される前に、物質を加熱しない請求項 2 6 に記載のデバイス。
- 【請求項 3 6】
送達ポンプが更にリザーバを含み、処置デバイスが、物質リザーバを加熱することなく注入領域を加熱するヒーターを含む、請求項 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 3 7】
処置デバイスが、物質が注入領域内へ注入される前に、又は物質がインフュージョンカテーテル先端に注入される前に、限界温度を超えて物質を加熱することなく、注入領域を加熱するヒーターを含む、請求項 1 に記載のデバイス。 10
- 【請求項 3 8】
処置デバイスがヒーターを含み、ヒーターは、リザーバ及び関連する送達ポンプのチューブとを限界温度を超えて加熱することなく、注入領域を加熱する請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 3 9】
注入領域内への注入前に物質の温度を示すよう構成された温度センサを更に含む、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 4 0】
物質が注入領域内へ注入される前に、該物質が限界温度を超えて加熱されないことを検証するよう構成された処理ユニットを更に含む、請求項 3 9 に記載のデバイス。 20
- 【請求項 4 1】
更に断熱物を含み、該断熱物は、処置デバイスとリザーバ間に配置されるよう構成され、更に、限界温度を超えたりザーバ内の物質の加熱を防止するよう構成されている、請求項 3 6 に記載のデバイス。
- 【請求項 4 2】
処置要素と物質送達ポンプと物質リザーバとが、同一のハウジング内に封入されている、請求項 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 4 3】
限界温度が約 3 7 である、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載のデバイス。 30
- 【請求項 4 4】
組織が加熱される場合、組織は薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のデバイス。
- 【請求項 4 5】
前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超えた温度に薬物領域を加熱することなく組織近辺を加熱することを含む、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載のデバイス。
- 【請求項 4 6】
前記薬物がインスリンである、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載のデバイス。
- 【請求項 4 7】
限界温度が約 3 7 である、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか 1 項に記載のデバイス。 40
- 【請求項 4 8】
処置デバイスがカテーテル固定要素内に提供されている、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 4 9】
処置デバイスが、カテーテル固定要素と患者の皮膚との間に提供されている、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 5 0】
処置デバイスがカテーテル固定要素内に配置されている、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 5 1】
処置デバイスが、カテーテル内電気ヒーターを含む、請求項 1 に記載のデバイス。 50

- 【請求項 5 2】
処置デバイスが、光放射を使用して注入領域を加熱するよう構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 5 3】
患者の皮膚に隣接し、インフュージョンカテーテルの挿入地点に対して基端に提供された温度センサを更に含む、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 5 4】
インフュージョンカテーテル内に埋設されるよう構成され、更に注入領域に対して基端となるよう構成された温度センサを更に含む、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 5 5】 10
処置デバイスがヒーターを含み、該デバイスが、注入領域の加熱を調整して、物質注入組織領域の温度を所定の温度に安定化させるよう構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 5 6】
所定の温度が、約 3 7 ~ 約 4 2 である、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載のデバイス。
- 【請求項 5 7】
所定の温度が、約 3 7 ~ 約 3 9 である、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載のデバイス。
- 【請求項 5 8】 20
所定の温度が、約 3 2 ~ 約 3 7 である、請求項 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載のデバイス。
- 【請求項 5 9】
処置デバイスがヒーターを含み、また処置デバイスが、インスリンボラス用量の注入後に熱を約 1 0 分間 ~ 約 3 0 分間提供する、請求項 1 4 に記載のデバイス。
- 【請求項 6 0】
処置デバイスがヒーターを含み、また処置デバイスが、インスリンボラス用量の注入後に熱を約 1 分間 ~ 約 1 0 分間提供する、請求項 1 4 に記載のデバイス。
- 【請求項 6 1】 30
処置デバイスがヒーターを含み、熱が、約 0 . 2 5 ワット ~ 約 2 ワットの電力で生成される、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 6 2】
処置デバイスがヒーターを含み、また処置デバイスが、オンとオフ状態の間で動作して、注入領域に所定の安定温度を生成する、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 6 3】
処置デバイスがヒーターを含み、また処置デバイスの電力が、注入領域に所定の安定温度を生成するよう調整される、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 6 4】 40
処置要素が、カテーテル固定要素内に埋設されるよう構成され、カテーテル固定要素は、少なくとも一つの電線及び少なくとも一つのチューブを使用して送達ポンプに接続されるよう構成されている、請求項 6 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 6 5】
前記少なくとも一つの電線及び少なくとも一つのチューブを接続するよう構成されたコネクタハウジングを更に含む、請求項 6 4 に記載のデバイス。
- 【請求項 6 6】
コネクタハウジングが、処置要素に隣接するよう構成されている、請求項 6 5 に記載のデバイス。
- 【請求項 6 7】 50
コネクタハウジングが、薬物送達ポンプに隣接するよう構成されている、請求項 6 5 に記載のデバイス。

- 【請求項 68】
コネクタハウジングが接続解除された際に、コネクタハウジングを封止するよう構成されたキャップを更に含む、請求項 65 に記載のデバイス。
- 【請求項 69】
処置要素内に更に温度センサを含み、電線が温度センサを送達ポンプに接続する、請求項 63 に記載のデバイス。
- 【請求項 70】
処置要素が、カテーテル固定要素及び / 又は送達ポンプと組み合わせられるよう構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 71】 10
カテーテル固定要素が使い捨てであり、処置要素が再利用可能である、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 72】
カテーテル固定要素が使い捨てであり、処置要素が使い捨てである、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 73】
カテーテル固定要素及び処置要素が、同一のハウジング内に配置されている、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 74】 20
カテーテル固定要素が、同一の使い捨てハウジング内にて処置要素と組み合わせられている、請求項 73 に記載のデバイス。
- 【請求項 75】
処置デバイスが、注入領域に光放射を照射するよう構成された光放射デバイスを含む、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 76】
処置デバイスが、注入領域にマイクロ波放射を照射するよう構成されたマイクロ波発生器又は放出器を含む、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 77】 30
処置デバイスが、注入領域に無線周波電磁放射を照射するよう構成された無線周波電磁放射発生器又は放出器である、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 78】
処置デバイスが、注入領域を振動させるよう構成された振動デバイスを含む、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 79】
処置デバイスが、注入領域を振動でマッサージするよう構成されている、請求項 78 に記載のデバイス。
- 【請求項 80】
処置デバイスが真空デバイスであり、注入領域に吸引を適用するよう構成されている、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 81】 40
処置デバイスが、注入領域に電界を適用するよう構成された電界発生器又は放出器を含む、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 82】
処置デバイスが、注入領域に磁場を適用するよう構成された磁場発生器又は放出器を含む、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 83】
処置デバイスが、注入領域に音響刺激を適用するよう構成された音響シグナル発生器又は放出器を含む、請求項 1 に記載のデバイス。
- 【請求項 84】 50
処置デバイスが、注入領域にもう一つの追加の物質適用するよう構成され、第二の物質

は、第一の物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを修正する、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 85】

処置デバイスがダブルルーメンカテーテルを含み、第一のルーメンは治療的物質を注入領域に適用し、第二のルーメンはもう一つの追加の物質を注入領域に適用し、ここで第二の物質は第一の物質の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを修正する、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 86】

処置デバイスが、注入領域にもう一つの追加の物質を適用するよう構成され、第二の物質は、第一の物質の患者の血液系及び／又はリンパ系への吸収を変更し、及び／又は注入部位からの第一の物質のクリアランスを促進する、請求項 1 に記載のデバイス。

10

【請求項 87】

患者の身体内のブドウ糖レベルを調整するためのデバイスであって、
ブドウ糖レベルセンサと；
患者の身体内へインスリンを注入するインスリン送達デバイスと；
インスリン注入組織の近辺に処置を適用するよう構成された処置要素と；
ブドウ糖レベルセンサからブドウ糖レベル読み取りを受信するよう構成され、更にインスリンのインスリン注入組織及び処置要素への注入速度をアルゴリズムにより制御して、患者の身体内のブドウ糖レベルを調整するよう構成された処理ユニットとを含むデバイス

20

【請求項 88】

患者の身体内のブドウ糖レベルを調整するためのデバイスであって、
ブドウ糖レベルセンサと；
インスリン又は患者内のブドウ糖レベル調節に關与する他の物質を注入する送達デバイスと；
送達部位の近辺に処置を適用するよう構成された処置要素と；
ブドウ糖レベルセンサからブドウ糖レベル読み取りを受信するよう構成され、更にインスリンのインスリン注入組織及び処置要素への注入速度をアルゴリズムにより制御して、患者の身体内のブドウ糖レベルを調整するよう構成された処理ユニットとを含むデバイス

30

【請求項 89】

前記処置デバイスにより提供される注入領域内への物質注入の作用のより速い開始が前記アルゴリズムにより使用されて、患者の身体内のブドウ糖調節を改善する、請求項 88 に記載のデバイス。

【請求項 90】

前記処置デバイスにより提供される注入領域内への物質注入の作用のより速いピークが前記アルゴリズムにより使用されて、患者の身体内のブドウ糖調節を改善する、請求項 88 に記載のデバイス。

【請求項 91】

前記処置デバイスにより提供される注入領域から患者の循環系への物質のより急速なクリアランスが、前記アルゴリズムにより使用されて、患者の身体内のブドウ糖調節を改善する、請求項 88 に記載のデバイス。

40

【請求項 92】

前記処置デバイスにより提供される注入領域内への物質注入の薬力学的プロファイルの改善された再現性が、前記アルゴリズムにより使用されて、患者の身体内のブドウ糖調節を改善する、請求項 88 に記載のデバイス。

【請求項 93】

患者の身体内のブドウ糖レベルを調整するための方法デバイスであって、
ブドウ糖レベルセンサと；
患者の身体内へインスリンを注入するインスリン送達デバイスと；

50

インスリン注入組織の近辺に処置を適用するよう構成された処置要素と；

ブドウ糖レベルセンサからブドウ糖レベル読み取りを受信するよう構成され、更にインスリンのインスリン注入組織及び処置要素への注入速度をアルゴリズムにより制御して、患者の身体内のブドウ糖レベルを調整するよう構成された処理ユニットとを含み、

ここでインスリン注入組織の近辺への処置の適用が、患者の身体内のブドウ糖調節の正確性を改善する、方法デバイス。

【請求項 9 4】

患者の身体内のブドウ糖レベルの調整方法であって、
ブドウ糖レベルセンサと；

インスリン又は患者内のブドウ糖レベル調節に關与する他の物質を注入する送達デバイスと；

10

送達部位の近辺に処置を適用するよう構成された処置要素と；

更にインスリンのインスリン注入組織及び処置要素への注入速度をアルゴリズムにより制御して、患者の身体内のブドウ糖レベルを調整するよう構成された処理ユニットと；を含み、

ここでインスリン注入組織の近辺への処置の適用が、患者の身体内のブドウ糖調節の正確性を改善する、方法。

【請求項 9 5】

請求項 1 に記載のデバイスを使用して患者の身体内に薬物を注入する方法であって、患者の身体内に注入された薬物の薬力学及び / 又は薬物動態を改善することを含む方法。

20

【請求項 9 6】

組織が加熱される場合、組織は薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 9 3 ~ 9 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 9 3 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記薬物がインスリンである、請求項 9 3 ~ 9 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 8】

限界温度が約 37 である、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

30

【請求項 9 9】

患者の身体に薬物を送達するためのデバイスであって、

組織内へ挿入されるよう構成されたインフュージョンカテーテルと；

患者の皮膚に接着するよう構成され、更にインフュージョンカテーテルを皮膚に固定するよう構成されたカテーテル固定要素と；

患者の身体上の注入領域へ薬物を送達するために、薬物をインフュージョンカテーテル内へ注入するよう構成された薬物送達ポンプと；

カテーテルが組織から僅かに引き出されたことを検出するセンサと；

センサからのシグナルを受信し、ユーザに警告するよう構成された処理ユニットとを含むデバイス。

40

【請求項 1 0 0】

患者の身体へ薬物を送達するためのデバイスであって：

組織内へ挿入されるよう構成されたインフュージョンカテーテルと；

患者の皮膚に接着するよう構成され、更にインフュージョンカテーテルを皮膚に固定するよう構成されたカテーテル固定要素と；

患者の身体上の注入領域へ薬物を送達するために、薬物をインフュージョンカテーテル内へ注入するよう構成された薬物送達ポンプと；

カテーテル固定要素が皮膚から僅かに接続解除されたことを検出するセンサと；

センサからのシグナルを受信し、ユーザに警告するよう構成された処理ユニットとを含むデバイス。

50

【請求項 101】

更に処理ユニットを含み、カテーテル及び / 又はカテーテル固定要素が、カテーテルが組織から僅かに引き出された際に検出するセンサを含み、処理ユニットは、カテーテル固定要素が組織から引き出されていることを検出した後、センサからのシグナルを受信し、ユーザに警告する請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 102】

更に処理ユニットを含み、カテーテル固定要素が、該カテーテル固定要素が皮膚から接続解除された際に検出するセンサを含み；処理ユニットが、カテーテル固定要素が皮膚から接続解除されていることを検出した後、センサからのシグナルを受信し、ユーザに警告する請求項 1 に記載のデバイス。

10

【請求項 103】

患者の身体へ薬物を送達するためのデバイスであって：

組織内へ挿入されるよう構成されたインフュージョンカテーテルと；

患者の皮膚に接着するよう構成され、更にインフュージョンカテーテルを皮膚に固定するよう構成されたカテーテル固定要素と；

患者の身体上の注入領域へ薬物を送達するために、薬物をインフュージョンカテーテル内へ注入するよう構成された注射器と；

患者への薬物の送達期間の前、期間中及び / 又は期間後のいずれかに、薬物注入領域の近辺に処置を適用して、薬物の薬学的プロファイルを修正するよう構成された処置要素を含むデバイス。

20

【請求項 104】

処置デバイスが注入領域の加熱を含む、請求項 103 に記載のデバイス。

【請求項 105】

組織が、薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 104 に記載のデバイス。

【請求項 106】

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 105 に記載のデバイス。

【請求項 107】

前記薬物がインスリンである、請求項 105 又は 106 に記載のデバイス。

【請求項 108】

限界温度が約 37 である、請求項 103 ~ 107 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

30

【請求項 109】

処置デバイスが、物質を注入領域に注入する前に、又は物質がインフュージョンカテーテル先端内に注入される前に、限界温度を超えて物質を加熱することなく注入領域を加熱するヒーターを含む、請求項 103 に記載のデバイス。

【請求項 110】

処置デバイスがヒーターを含み、該ヒーターは、リザーバ及び関連する送達ポンプのチューブとを限界温度を超えて加熱することなく、注入領域を加熱する請求項 103 に記載のデバイス。

【請求項 111】

注入領域内への注入前に物質の温度を指示するよう構成された温度センサを更に含む、請求項 103 に記載のデバイス。

40

【請求項 112】

患者の身体へ薬物を送達するためのデバイスであって：

組織内へ挿入されるよう構成されたインフュージョンカテーテルと；

患者の皮膚に接着するよう構成され、更にインフュージョンカテーテルを皮膚に固定するよう構成されたカテーテル固定要素と；

コネクタにより前記インフュージョンカテーテルに接続し及び該カテーテルから接続解除し、また患者の身体上の注入領域へ送達するために、薬物をインフュージョンカテーテル内へ注入するよう構成されている薬物送達デバイスと；

50

患者に対する薬物の送達期間の前、期間中及び／又は期間後のいずれかに、薬物注入領域の近辺に処置を適用して、薬物の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを修正するよう構成されている処置要素とを含むデバイス。

【請求項 1 1 3】

患者の身体への薬物の送達方法であって：

組織内へ挿入されるよう構成されたインフュージョンカテーテルと；

患者の皮膚に接着するよう構成され、更にインフュージョンカテーテルを皮膚に固定するよう構成されたカテーテル固定要素と；

コネクタにより前記インフュージョンカテーテルに接続又は接続解除するよう構成され、患者の身体上の注入領域へ薬物を送達するために、薬物をインフュージョンカテーテル内へ注入するよう構成されている薬物送達デバイスと；

患者に対する薬物の送達期間の前、期間中及び／又は期間後のいずれかに、薬物注入領域の近辺に処置を適用して、薬物の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを修正するよう構成されている処置要素と；を含み、

ここで前記薬物送達デバイスは、薬物が患者に送達される際に前記インフュージョンカテーテルに接続され；

薬物は、薬物送達デバイスにより前記インフュージョンカテーテルを介して患者に送達され；

処置は、患者への薬物の送達期間の前、期間中及び／又は期間後のいずれかに薬物注入領域の近辺に適用されて、薬物の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを修正し；

前記薬物送達デバイスは、薬物が患者に送達された後、前記インフュージョンカテーテルから接続解除される；ことを含む方法。

【請求項 1 1 4】

患者の身体への薬物の送達方法であって：

組織内へ挿入されるよう構成されたインフュージョンカテーテルと；

患者の皮膚に接着するよう構成され、更にインフュージョンカテーテルを皮膚に固定するよう構成されたカテーテル固定要素と；

コネクタにより前記インフュージョンカテーテルに接続又は接続解除するよう構成され、患者の身体上の注入領域へ薬物を送達するために、薬物をインフュージョンカテーテル内へ注入するよう構成されている薬物送達デバイスと；

薬物注入領域の近辺に処置を適用して、患者に対する薬物の送達期間の前、期間中及び／又は期間後のいずれかに、薬物の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを修正するよう構成されている処置要素と；を含み、

ここで前記薬物送達デバイスは、薬物が患者に送達される際に前記インフュージョンカテーテルに接続され；

薬物は、薬物送達デバイスにより前記インフュージョンカテーテルを介して患者に送達され；

処置は、患者への薬物の送達期間の前、期間中及び／又は期間後のいずれかに薬物注入領域の近辺に適用されて、薬物の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを修正し、ここで薬物は、薬物を損傷し得る限界温度を超えて加熱されず；

前記薬物送達デバイスは、薬物が患者へ送達された後、前記インフュージョンカテーテルから接続解除されることを含む方法。

【請求項 1 1 5】

前記薬物送達デバイスが注射器である、請求項 1 1 3 又は 1 1 4 に記載の薬物の送達方法。

【請求項 1 1 6】

前記薬物送達デバイスが薬物送達ポンプである、請求項 1 1 3 又は 1 1 4 に記載の薬物の送達方法。

【請求項 1 1 7】

10

20

30

40

50

前記薬物がインスリンである、請求項 1 1 3 又は 1 1 4 に記載の薬物の送達方法。

【請求項 1 1 8】

前記限界温度が 3 7 である、請求項 1 0 2 ~ 1 1 7 のいずれか一項に記載の患者の身体への薬物の送達方法。

【請求項 1 1 9】

処置デバイスが注入領域の加熱を含む、請求項 1 1 2 に記載のデバイス。

【請求項 1 2 0】

組織が、薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 1 1 9 に記載のデバイス。

【請求項 1 2 1】

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 1 2 0 に記載のデバイス。

10

【請求項 1 2 2】

前記薬物がインスリンである、請求項 1 1 9 ~ 1 2 1 のいずれか 1 項に記載のデバイス

【請求項 1 2 3】

限界温度が約 3 7 である、請求項 1 1 2 ~ 1 2 2 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 1 2 4】

処置デバイスが、物質の注入領域への注入前に、又は物質がインフュージョンカテーテル先端内に注入される前に、物質を限界温度を超えて加熱することなく、注入領域を加熱するヒーターを含む請求項 1 1 2 に記載のデバイス。

20

【請求項 1 2 5】

処置デバイスがヒーターを含み、該ヒーターは、リザーバ及び関連する送達ポンプのチューブを限界温度を超えて加熱することなく、注入領域を加熱する請求項 1 1 2 に記載のデバイス。

【請求項 1 2 6】

更に、注入領域内への注入前に、物質の温度を示すよう構成された温度センサを含む、請求項 1 1 2 に記載のデバイス。

【請求項 1 2 7】

組織が加熱される場合、組織は、薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 1 1 2 ~ 1 2 6 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

30

【請求項 1 2 8】

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 1 1 2 ~ 1 2 7 のいずれか 1 項に記載のデバイス

【請求項 1 2 9】

前記薬物がインスリンである、請求項 1 1 2 ~ 1 2 8 のいずれか 1 項に記載のデバイス

【請求項 1 3 0】

限界温度が約 3 7 である、請求項 1 1 2 ~ 1 2 9 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 1 3 1】

処置デバイスが、カテーテルを介した薬物の注入を検出し、処置を自動的に開始する請求項 1 1 2 に記載のデバイス。

40

【請求項 1 3 2】

処置デバイスが、注射器の動作を検出し、処置を自動的に開始する請求項 1 1 2 に記載のデバイス。

【請求項 1 3 5】

処置デバイスが、注射器近辺を検出し、処置を自動的に開始する請求項 1 1 2 に記載のデバイス。

【請求項 1 3 6】

処置デバイスが、処置の手動の動作のためのボタンを含む、請求項 1 1 2 に記載のデバ

50

イス。

【請求項 1 3 7】

患者の身体へ薬物を送達するためのデバイスであって：

患者の身体上の領域内に薬物を注射するよう構成された注射器と；

患者への薬物注射中、又は注射後に、薬物注射領域の近辺に処置を適用して、薬物の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを改善するよう構成された処置要素とを含むデバイス。

【請求項 1 3 8】

患者の身体へ薬物を送達するためのデバイスであって：

患者の身体上の領域内に薬物を注射するよう構成された注射器と；

患者への薬物注射の直前、注射中、又は注射後のいずれかに、薬物注射領域の近辺に処置を適用して、薬物の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを改善するよう構成された処置要素とを含むデバイス。

10

【請求項 1 3 9】

患者の身体へ薬物を送達するためのデバイスであって：

患者の身体上の領域内に薬物を注射するよう構成された注射器と；

患者への薬物注射の直前、注射中、又は注射後のいずれかに、薬物注射領域の近辺に処置を適用して、薬物の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを改善するよう構成された処置要素と；を含み、

ここで薬物は、薬物を分解し得る限界温度を超えて加熱されない、デバイス。

20

【請求項 1 4 0】

患者の身体への薬物の送達方法であって：

患者の身体上の領域内に薬物を注射し；

患者への薬物注射の直前、注射中、又は注射後のいずれかに、処置要素を用いて薬物注射領域の近辺に処置を適用して、薬物の薬物動態学的及び／又は薬力学的プロファイルを改善する；ことを含み、

ここで薬物は、薬物を分解し得る限界温度を超えて加熱されない、方法。

【請求項 1 4 1】

請求項 1 4 0 に記載の患者の身体への薬物の送達方法であって、前記薬物がインスリンであり、前記限界温度が 3 7 である、方法。

30

【請求項 1 4 2】

処置要素が注入領域の加熱を含む、請求項 1 4 0 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

組織が、薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含み、請求項 1 4 3 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記薬物がインスリンである、請求項 1 4 0 ~ 1 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

限界温度が約 3 7 である、請求項 1 4 0 ~ 1 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 1 4 7】

処置要素が、物質の注入領域への注入前に、又は物質がインフュージョンカテーテル先端内に注入される前に、物質を限界温度を超えて加熱することなく、注入領域を加熱するヒーターを含む、請求項 1 4 0 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

処置要素がヒーターを含み、ヒーターは、リザーバ及び関連する送達ポンプのチューブとを限界温度を超えて加熱することなく、注入領域を加熱する請求項 1 4 0 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

50

注入領域内への注入前に物質の温度を示すよう構成された温度センサを更に含む、請求項 1 4 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

組織が加熱される場合、組織は薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 1 4 0 ~ 1 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 1】

前記処置が薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 1 4 0 ~ 1 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記薬物がインスリンである、請求項 1 4 0 ~ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【請求項 1 5 3】

限界温度が約 3 7 である、請求項 1 4 0 ~ 1 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 4】

処置デバイスが薬物の注射を検出し、処置を自動的に開始する、請求項 1 3 8 に記載のデバイス。

【請求項 1 5 5】

処置デバイスが注射器近辺を検出し、処置を自動的に開始する、請求項 1 3 8 に記載のデバイス。

【請求項 1 5 6】

処置デバイスが、処置の手動の動作のためのボタンを含む、請求項 1 3 8 に記載のデバイス。 20

【請求項 1 5 7】

処置デバイスが、無線連絡により制御される、請求項 1 3 8 に記載のデバイス。

【請求項 1 5 8】

処置デバイスが、別個の遠隔制御により制御される、請求項 1 3 8 に記載のデバイス。

【請求項 1 5 9】

処置デバイスが、薬物送達ポンプの遠隔制御により制御される、請求項 1 3 8 に記載のデバイス。

【請求項 1 6 0】

処置デバイスが、データ格納ユニットと連絡する、請求項 1 3 8 に記載のデバイス。 30

【請求項 1 6 1】

処置デバイスが携帯電話と連絡する、請求項 1 3 8 に記載のデバイス。

【請求項 1 6 2】

処置デバイスが、薬物送達ポンプにより制御される、請求項 1 3 8 に記載のデバイス。

【請求項 1 6 3】

前記処置要素の手動での作動のためのアクティベータを更に含む、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1 6 4】

更に、治療的物質の投与を制御するための処理ユニットと；

前記処置要素と前記処理ユニット間の連絡のための連絡チャンネルとを含む、請求項 1 に記載のデバイス。 40

【請求項 1 6 5】

前記連絡チャンネルが無線連絡を含む、請求項 1 6 4 に記載のデバイス。

【請求項 1 6 6】

エネルギー源からのエネルギーと組み合わせて、薬物注入デバイスを介して糖尿病処置薬を対象に注入することを含む、糖尿病処置薬による対象の処置方法。

【請求項 1 6 7】

前記注入ステップが、エネルギーを糖尿病処置薬の注入領域において対象に投与することを更に含む、請求項 1 6 6 に記載の方法。

【請求項 1 6 8】

エネルギー源が：熱、放射、機械的振動、吸引、磁気エネルギー、超音波、光照射、RF照射、マイクロ波照射及び電気刺激からなる群から選択される、請求項167に記載の方法。

【請求項169】

エネルギー源が熱であり、糖尿病薬が：インスリン、インスリン類似体、及びインスリン模倣体からなる群から選択される、請求項168に記載の方法。

【請求項170】

糖尿病処置薬を投与するステップが、更に、インスリンポンプデバイスを介してインスリンを注入することを含み、ここでインスリンポンプデバイスはエネルギー源を含む、請求項169に記載の方法。

10

【請求項171】

エネルギーを投与するステップが、更に、インスリンを注入している間、エネルギーを投与することを含む請求項170に記載の方法。

【請求項172】

前記エネルギーを投与するステップが、インスリンの活性の発現を増大させる、請求項171に記載の方法。

【請求項173】

更に、対象のブドウ糖レベルを測定することを含み；該ブドウ糖レベルに従ってインスリンの投与速度を決定する、請求項171に記載の方法。

【請求項174】

前記エネルギーを投与するステップが、更に、インスリンの作用のより速いピークを誘導することを含み；前記投与速度を決定するステップが、少なくとも部分的に、作用のより速いピークに基づき実行されて、患者の身体内のブドウ糖調節を改善する請求項171に記載の方法。

20

【請求項175】

前記エネルギーを投与するステップが、更に、患者の循環系へのインスリンのより急速なクリアランスを誘導することを含み；前記投与速度を決定するステップが、少なくとも部分的に、インスリンのより急速なクリアランスに基づき実行される請求項174に記載の方法。

【請求項176】

前記エネルギーを投与するステップが、更に、インスリンの薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルの改善された再現性を誘導することを含み；前記投与速度を決定するステップが、少なくとも部分的に、インスリンの薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルの改善された再現性に基づき実行される、請求項175に記載の方法。

30

【請求項177】

処置薬を用いた対象の処置方法であって、対象上の注入領域に、又は注入領域の近傍に熱を投与している間、対象に処置薬を注入することを含む方法。

【請求項178】

熱の投与が、処置薬の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルの少なくとも一つのパラメータを修正するよう構成されている、請求項177に記載の方法。

40

【請求項179】

対象において正常な血液ブドウ糖を維持するための方法であって、注入領域に、又は注入領域の近傍に熱を投与している間、対象にインスリンを注入することを含む方法。

【請求項180】

対象において処置薬の変動する血液レベルを低減する方法であって、注入領域に、又は注入領域の近傍に熱を投与している間、対象に処置薬を注入することを含む方法。

【請求項181】

組織が加熱される場合、組織は薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項166～180のいずれか1項に記載の方法。

【請求項182】

50

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 1 6 6 ~ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8 3】

前記薬物がインスリンである、請求項 1 6 6 ~ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8 4】

限界温度が約 3 7 である、請求項 1 6 6 ~ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8 5】

患者の身体に治療的物質を送達するためのシステムであって、薬物注入デバイスを使用して、患者の身体の内領域へ治療的物質を注入する投与デバイスと；前記患者の身体の内領域の近辺に処置を適用するための処置要素とを含むシステム。

10

【請求項 1 8 6】

前記処置要素が更にエネルギー源を含み、処置がエネルギーである、請求項 1 8 5 に記載のシステム。

【請求項 1 8 7】

前記エネルギー源が：熱、放射、機械的振動、吸引、磁気エネルギー、超音波、光照射、RF 照射、マイクロ波照射、及び電気刺激からなる群から選択される、請求項 1 8 6 に記載のシステム。

【請求項 1 8 8】

前記薬物注入デバイスと前記処置要素とが、連絡して処置を適用する時を決定するよう構成されている、請求項 1 8 7 に記載のシステム。

20

【請求項 1 8 9】

前記薬物注入デバイスと前記処置要素間の連絡が、無線である請求項 1 8 8 に記載のシステム。

【請求項 1 9 0】

前記投与デバイス及び前記処置要素が、単一のデバイスに組み合わされるよう構成されている、請求項 1 8 6 に記載のシステム。

【請求項 1 9 1】

前記投与デバイスが、更に、治療的物質を適用する時を決定するためのセンサを含む、請求項 1 8 6 に記載のシステム。

【請求項 1 9 2】

患者の身体上の注入領域への治療的物質の送達方法であって、患者の身体上の注入領域の近辺に処置を適用して、物質の薬力学的プロファイルを修正することを含む方法。

30

【請求項 1 9 3】

更に、物質の薬物動態学的及び / 又は薬力学的プロファイルを修正して、注入領域内に注入した物質の作用のより速い開始を可能にすることを含む、請求項 1 9 2 に記載の方法。

【請求項 1 9 4】

更に、物質の薬物動態学的及び / 又は薬力学的プロファイルを修正して、注入領域に注入した物質の作用のより速いピークを可能にすることを含む、請求項 1 9 2 に記載の方法。

40

【請求項 1 9 5】

更に、物質の薬物動態学的及び / 又は薬力学的プロファイルを修正して、注入領域から患者の循環系への物質のより急速なクリアランスを可能にすることを含む、請求項 1 9 2 に記載の方法。

【請求項 1 9 6】

更に、物質の薬物動態学的及び / 又は薬力学的プロファイルを修正して、治療的物質の注入に応答した、薬物動態学的及び / 又は薬力学的プロファイルの再現性を改善することを含む、請求項 1 9 2 に記載の方法。

【請求項 1 9 7】

更に、物質の薬物動態学的及び / 又は薬力学的プロファイルを修正して、患者の血液系

50

及び/又はリンパ系への物質の吸収の変動性を減少させることを含む、請求項192に記載の方法。

【請求項198】

更に、物質の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを修正して、物質の作用の発現の変動性を減少させることを含む、請求項192に記載の方法。

【請求項199】

更に、物質の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを修正して、物質の作用のピークに至る時間の変動性を減少させることを含む、請求項192に記載の方法。

【請求項200】

更に、物質の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを修正して、注入領域から患者の循環系への物質のクリアランスの変動性を減少させることを含む、請求項192に記載の方法。

10

【請求項201】

更に、光放射デバイスを使用して、注入領域に光放射を照射することを含む、請求項192に記載の方法。

【請求項202】

更に、マイクロ波発生器又は放出器を使用して、注入領域にマイクロ波放射を照射することを含む、請求項192に記載の方法。

【請求項203】

更に、無線周波電磁放射発生器又は放出器を使用して、注入領域に無線周波電磁放射を照射することを含む、請求項192に記載の方法。

20

【請求項204】

更に、振動デバイスを使用して、注入領域を振動させることを含む、請求項192に記載の方法。

【請求項205】

前記振動が、更に、振動を使用して注入領域をマッサージングすることを含む、請求項204に記載の方法。

【請求項206】

更に、真空デバイスを使用して、注入領域に吸引を適用することを含む、請求項192に記載の方法。

30

【請求項207】

更に、電界発生器又は放出器を使用して、注入領域に電界を適用することを含む、請求項192に記載の方法。

【請求項208】

更に、磁場発生器又は放出器を使用して、注入領域に磁場を適用することを含む、請求項192に記載の方法。

【請求項209】

更に、音響シグナル発生器又は放出器を使用して、注入領域に音響刺激を適用することを含む、請求項192に記載の方法。

【請求項210】

更に、注入領域にもう一つの追加の物質を適用することを含み、ここで第二の物質は、第一の物質の薬力学的プロファイルを修正する、請求項192に記載の方法。

40

【請求項211】

組織が加熱される場合、組織は薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項192～210のいずれか1項に記載の方法。

【請求項212】

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項192～211のいずれか1項に記載の方法。

【請求項213】

前記薬物がインスリンである、請求項192～212のいずれか1項に記載の方法。

50

- 【請求項 2 1 4】
限界温度が約 3 7 である、請求項 1 9 2 ~ 2 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 2 1 5】
処置デバイスが無線連絡により制御される、請求項 1 1 2 に記載のデバイス。
- 【請求項 2 1 6】
処置デバイスが、別個の遠隔制御により制御される、請求項 1 1 2 に記載のデバイス。
- 【請求項 2 1 7】
処置デバイスが、薬物送達ポンプの遠隔制御により制御される、請求項 1 1 2 に記載のデバイス。
- 【請求項 2 1 8】 10
処置デバイスがデータ格納ユニットと連絡する、請求項 1 1 2 に記載のデバイス。
- 【請求項 2 1 9】
処置デバイスが携帯電話と連絡する、請求項 1 1 2 に記載のデバイス。
- 【請求項 2 2 0】
処置デバイスが薬物送達ポンプにより制御される、請求項 1 1 2 に記載のデバイス。
- 【請求項 2 2 1】
患者の身体へ薬物を送達する装置であって、当該装置が：
身体の組織の範囲を通して薬物を送達する薬物分注モジュールと；
組織の範囲を照射して、患者の身体の組織の範囲内における改善された薬物の薬物動態
、改善された薬物の薬力学、及び増大された血液かん流の一つ又はそれ以上をもたらす放
射ユニットと、を含む装置。 20
- 【請求項 2 2 2】
放射ユニットが、組織の範囲を照射して：組織の範囲の音響刺激、組織の範囲の光ベ
ースの刺激、及び加熱の一つ又はそれ以上をもたらすよう構成されている、請求項 2 2 1 に
記載の装置。
- 【請求項 2 2 3】
放射ユニットが：水銀灯、キセノンアーク燈、レーザー放射源及び L E D 源の一つ又は
それ以上を含む、請求項 2 2 1 に記載の装置。
- 【請求項 2 2 4】
薬物を送達するよう構成された薬物分注モジュールが：監視された組織の性質、放射ユ
ニットの放射源の特性、及び放出された放射に起因する刺激効果の監視された性質の一つ
又はそれ以上に基づき、薬物送達を調整するよう構成されている、請求項 2 2 1 に記載の
装置。 30
- 【請求項 2 2 5】
放射ユニットの放射源の特性に基づき薬物送達を調整するよう構成された薬物分注モジ
ュールが：各放射源の放射振幅、各放射源の放射位相、各放射源の放射周波数、各放射源
の放射振幅の相対的な比、及び各放射源の相対的な放射タイミングの一つ又はそれ以上
に基づき、薬物送達を調整するよう構成されている請求項 2 2 4 に記載の装置。
- 【請求項 2 2 6】
組織の範囲を照射するよう構成された放射デバイスが、組織の範囲を通した薬物の患者
への送達に応答して、組織の範囲を照射するよう構成されている、請求項 2 2 1 に記載の
装置。 40
- 【請求項 2 2 7】
組織の範囲を照射するよう構成された放射ユニットが、薬物送達ユニットから患者の身
体の組織の範囲へ送達される薬物の分子輸送の動力学が向上されるように、組織の範囲を
照射するよう構成されている、請求項 2 2 1 に記載の装置。
- 【請求項 2 2 8】
更に制御データを表すシグナルを生成する制御モジュールを含んで薬物分注モジュール
を制御し、ここで薬物を送達するよう構成された薬物分注モジュールは、生成されたシグ
ナルに基づき薬物を送達するよう構成されている、請求項 2 2 1 に記載の装置。 50

【請求項 2 2 9】

薬物送達デバイスが：

組織の範囲内に皮下挿入するためのインフュージョンカテーテルを含み、該カテーテルは、薬物送達源から薬物を送達するよう構成され；

放射ユニットが：

少なくとも一つの放射源と結合した導波管であって、放射源にて生成された放射を伝送するよう構成された導波管と、

導波管を介して受容される生成された放射を切り離す照射要素と、を含む請求項 2 2 1 に記載の装置。

【請求項 2 3 0】

導波管が一つ又はそれ以上の光ファイバーを含み、該一つ又はそれ以上の光ファイバーの少なくとも一部は、インフュージョンカテーテル内部に配置されている、請求項 2 2 9 に記載の方法。

【請求項 2 3 1】

更に、インフュージョンカテーテル及び照射要素を収容する第一のハウジングを含む、請求項 2 2 9 に記載の方法。

【請求項 2 3 2】

導波管がインフュージョンカテーテルを含み、インフュージョンカテーテルは：カテーテル壁により画定される内部チャンネル、及びカテーテル壁の一つ又はそれ以上を介して放射を伝送するよう構成されている、請求項 2 2 9 に記載の方法。

【請求項 2 3 3】

カテーテルが、加熱されるよう構成された加熱先端を含み、該先端は更に、組織の範囲にエネルギーを適用するよう構成されている、請求項 2 2 9 に記載の方法。

【請求項 2 3 4】

更に薬物送達源；及び放射源を含む、請求項 2 2 9 に記載の方法。

【請求項 2 3 5】

薬物送達デバイスがインスリン注入デバイスを含んで、組織の範囲を介してインスリンを患者の身体へ送達する、請求項 2 2 9 に記載の方法。

【請求項 2 3 6】

患者の身体へ薬物を送達する方法であって、身体の組織の範囲を介して薬物を送達し；組織の範囲を照射して、患者の身体の組織の範囲内に：改善された薬物の薬物動態学的、改善された薬物の薬力学的、及び増大された血液かん流の一つ又はそれ以上をもたらすことを含む方法。

【請求項 2 3 7】

組織の範囲の照射が、組織の範囲を照射して：組織の範囲の音響刺激、組織の範囲の光ベースの刺激、及び加熱の一つ又はそれ以上をもたらすことを含む、請求項 2 3 6 に記載の方法。

【請求項 2 3 8】

組織の範囲の照射が、組織の範囲を：水銀灯、キセノンアーク燈、レーザー放射源及び LED 源の一つ又はそれ以上により照射することを含む、請求項 2 3 6 に記載の方法。

【請求項 2 3 9】

薬物の送達が：監視された組織の性質、放射ユニットの放射源の特性、及び放出された放射に起因する刺激効果の監視された性質の一つ又はそれ以上に基づき、薬物送達を調整することを含む、請求項 2 3 6 に記載の方法。

【請求項 2 4 0】

放射ユニットの放射源の特性に基づく薬物送達の調整が：各放射源の放射振幅、各放射源の放射位相、各放射源の放射周波数、各放射源の放射振幅の相対的な比、及び各放射源の相対的な放射タイミングの一つ又はそれ以上に基づき、薬物送達を調整することを含む、請求項 2 3 9 に記載の方法。

【請求項 2 4 1】

10

20

30

40

50

組織の範囲の照射が、組織の範囲を介した患者への薬物の送達に応答して、組織の範囲を照射することを含む、請求項 2 3 6 に記載の方法。

【請求項 2 4 5】

組織の範囲の照射が、薬物送達ユニットから患者の身体の組織の範囲へ送達される薬物の分子輸送の動力学が向上されるように、組織の範囲を照射することを含む、請求項 2 3 6 に記載の方法。

【請求項 2 4 6】

更に、制御データを表すシグナルを生成して薬物送達デバイスを制御することを含み、ここで薬物の送達は、生成されたシグナルに基づき薬物を送達することを含む、請求項 2 3 6 に記載の方法。

【請求項 2 4 7】

薬物の送達が：

組織の範囲内にインフュージョンカテーテルを皮下挿入し、

インフュージョンカテーテルを介して薬物を患者の身体に送達することを含み；

組織の範囲の放射が：

生成された放射を導波管を介して伝送し、

導波管から受容した生成された放射を、切り離し要素を使用して切り離すことを含む、請求項 2 3 6 に記載の方法。

【請求項 2 4 8】

導波管が一つ又はそれ以上の光ファイバーを含み、該一つ又はそれ以上の光ファイバーの少なくとも一部は、インフュージョンカテーテル内部に配置されている、請求項 2 4 7 に記載の方法。

【請求項 2 4 9】

生成された放射の伝送が：生成された放射を、インフュージョンカテーテルの壁により画成された内部チャンネルを介して伝送すること、及び生成された放射を、インフュージョンカテーテルの壁を介して伝送することの一つ又はそれ以上を含む、請求項 2 4 7 に記載の方法。

【請求項 2 5 0】

薬物の送達が、組織の範囲を介してインスリンを患者の身体へ送達することを含む、請求項 2 3 6 に記載の方法。

【請求項 2 5 1】

組織が加熱される場合、組織は、薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 2 3 6 ~ 2 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5 2】

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 2 3 6 ~ 2 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5 3】

前記薬物がインスリンである、請求項 2 3 6 ~ 2 5 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5 4】

限界温度が約 3 7 である、請求項 2 3 6 ~ 2 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5 5】

組織へ薬物を送達するためのデバイスであって、薬物送達部位において組織を電磁放射で処置するための電磁放射源を含む、デバイス。

【請求項 2 5 6】

前記源が光源を含む、請求項 2 5 5 に記載のデバイス。

【請求項 2 5 7】

更に、薬物を揚送するためのポンプと、該ポンプに接続されて、薬物送達の部位に挿入可能であるカテーテルとを含み、ここで光は前記カテーテルにより案内される、請求項 2 5 6 に記載のデバイス。

【請求項 2 5 8】

10

20

30

40

50

前記光源が前記ポンプに配置されている、請求項 2 5 7 に記載のデバイス。

【請求項 2 5 9】

前記光源が前記カテーテルに隣接して配置されている、請求項 2 5 7 に記載のデバイス。

【請求項 2 6 0】

前記光源が、前記薬物送達部位の近辺に配置されている、請求項 2 5 7 に記載のデバイス。

【請求項 2 6 1】

前記光源からの光を成形するための光学要素を更に含む、請求項 2 5 7 に記載のデバイス。

【請求項 2 6 2】

温度を感知するためのセンサを更に含み、前記光の量が、少なくとも部分的に前記温度に従って決定される、請求項 2 5 7 に記載のデバイス。

【請求項 2 6 3】

前記電磁放射の量が、薬物の吸収、薬物の動態又は薬力学の少なくとも一つを向上させるために計算される、いずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 2 6 4】

組織が加熱される場合、組織は、薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 2 5 5 ~ 2 6 3 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 2 6 5】

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 2 5 5 ~ 2 6 4 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 2 6 6】

前記薬物がインスリンである、請求項 2 5 5 ~ 2 6 5 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 2 6 7】

限界温度が約 3 7 である、請求項 2 5 5 ~ 2 6 6 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 2 6 7】

薬物送達を向上させるための方法であって、薬物送達のための組織の範囲を電磁放射により処置するステップと；前記範囲に薬物を投与するステップとを含む方法。

【請求項 2 6 8】

前記電磁放射が光を含む、請求項 2 6 7 に記載の方法。

【請求項 2 6 9】

前記範囲の処置が、光音響処置を含む、請求項 2 6 8 に記載の方法。

【請求項 2 7 0】

対象への直接薬物送達のための薬物送達システムであって、内部薬物リザーバ；組織処置要素；及び対象に薬物を送達するための送達要素を含むシステム。

【請求項 2 7 1】

前記組織処置要素が外部組織処置要素を含む、請求項 2 7 0 に記載のシステム。

【請求項 2 7 2】

前記組織処置要素が埋め込み組織処置要素を含む、請求項 2 7 0 に記載のシステム。

【請求項 2 7 3】

前記組織処置要素が、埋め込み薬物送達デバイス内に配置されている、請求項 2 7 0 に記載のシステム。

【請求項 2 7 4】

前記薬物リザーバが、熱的に隔離されている、請求項 2 7 0 に記載のシステム。

【請求項 2 7 5】

組織処置要素が注入領域の加熱を含む、請求項 2 7 0 に記載のデバイス。

【請求項 2 7 6】

10

20

30

40

50

組織が薬物を損傷しないような温度に加熱される、請求項 275 に記載のデバイス。

【請求項 277】

前記処置が、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 276 に記載のデバイス。

【請求項 278】

前記薬物がインスリンである、請求項 275 ~ 277 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 279】

限界温度が約 37 である、請求項 270 ~ 278 のいずれか 1 項に記載のデバイス。

【請求項 280】

組織処置要素がヒーターを含んで、物質の注入領域への注入前、又は物質がインフュージョンカテーテル端部内へ注入される前に、物質を限界温度を超えて加熱することなく、注入領域を加熱する請求項 270 に記載のデバイス。

【請求項 281】

組織処置要素がヒーターを含み、該ヒーターは、リザーバ及び関連する送達ポンプのチューブとを限界温度を超えて加熱することなく、注入領域を加熱する請求項 270 に記載のデバイス。

【請求項 282】

注入領域内への注入前に物質の温度を指示するよう構成された温度センサを更に含む、請求項 270 に記載のデバイス。

【請求項 283】

薬物生産要素と、対象に薬物を送達するための組織処置要素とを含む、埋め込み式薬物送達システム。

【請求項 284】

組織処置要素が、ユーザの身体の外部に提供される、請求項 283 に記載のシステム。

【請求項 285】

組織処置要素が、ユーザの身体内に埋め込まれる、請求項 283 に記載のシステム。

【請求項 286】

前記薬物がインスリンである、請求項 270 ~ 285 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 287】

前記組織処置要素が、更に、薬物の活性レベルを制御するよう構成されている、請求項 270 ~ 286 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 288】

薬物の送達方法であって：

埋め込み薬物リザーバを提供し；

リザーバ内の薬物を、該薬物が送達を要求される迄、使用可能な形態で保存し；

送達部位に隣接する組織を刺激し；

患者に薬物を送達することを含む方法。

【請求項 289】

更に：

センサにより細胞及び生物学的パラメータの少なくとも一つを検出し；

センサのデータに基づき取るべき作用を決定することを含み；

ここで患者への薬物の送達は、決定された作用に基づく請求項 288 に記載の方法。

【請求項 290】

薬物の保存が更に、薬物を熱的に隔離されたリザーバ内で保存することを含む、請求項 288 に記載の方法。

【請求項 291】

組織の刺激が更に、外部から組織を刺激することを含む、請求項 290 に記載の方法。

【請求項 292】

10

20

30

40

50

組織の刺激が更に、内部から組織を刺激することを含む、請求項 290 に記載の方法。

【請求項 293】

パラメータがブドウ糖である、請求項 290 に記載の方法。

【請求項 294】

組織が：熱、低温、温度変化、超音波、光、マッサージ、物理的刺激、振動、吸引、赤外線、マイクロ波及び無線周波の少なくとも一つを使用して刺激される、請求項 290 ~ 293 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 295】

対象のための薬物送達のための組織処置のための方法であって：対象の組織の少なくとも一部に神経刺激を誘導し、該神経刺激は、薬物送達のための一つ又はそれ以上の処置パラメータに従って対象のためにカスタマイズ及び校正の少なくとも一つが行われている、方法。

10

【請求項 296】

請求項 95、113 ~ 118、140 ~ 141、166 ~ 180、192 ~ 210 及び 236 ~ 264 に記載の方法の少なくとも一つである薬物送達のための方法であって、請求項 295 に記載の方法。

【請求項 297】

前記神経刺激の誘導が、前記組織の少なくとも一部の局所血管拡張の誘導を含む、請求項 295 に記載の方法。

【請求項 298】

前記神経刺激の誘導が、熱刺激を含む請求項 297 に記載の方法。

20

【請求項 299】

前記神経刺激の誘導が、間接的な熱刺激を含む、請求項 297 に記載の方法。

【請求項 300】

前記熱刺激が、加熱又は冷却を含む、請求項 298 又は 299 に記載の方法。

【請求項 301】

前記神経刺激の誘導が、機械的刺激を含む、請求項 299 に記載の方法。

【請求項 302】

前記神経刺激の誘導が、化学的刺激を含む、請求項 299 に記載の方法。

【請求項 303】

前記神経刺激の誘導が：加熱、冷却、断続的な温度変化、超音波、例えば光、IR、マイクロ波、RF等の放射、マッサージ、物理的刺激、振動、吸引、機械的刺激、一つ若しくはそれ以上の追加の物質の注入、又はそれらの組み合わせの一つ又はそれ以上を含む、請求項 295 に記載の方法。

30

【請求項 304】

前記神経刺激の誘導が：加熱、冷却、断続的な温度変化、超音波、例えば光、IR、マイクロ波、RF等の放射、マッサージ、物理的刺激、振動、吸引、機械的刺激、又は一つ若しくはそれ以上の追加の物質の注入の少なくとも2つの組み合わせを含む、請求項 295 に記載の方法。

【請求項 305】

刺激の一つが、薬物を損傷しないような温度に組織を加熱することである、請求項 304 に記載の方法。

40

【請求項 306】

刺激の一つが、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することを含む、請求項 303 ~ 305 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 307】

前記薬物がインスリンである、請求項 295 ~ 306 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 308】

神経刺激の一時的プロファイル及び/又はタイミングが、血管拡張レベルの測定値に従って決定される、請求項 299 ~ 307 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 3 0 9】

神経刺激の一時的プロファイル及び / 又はタイミングが、血管拡張レベルの変化の測定値に従って決定される、請求項 2 9 9 ~ 3 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 1 0】

校正が、単一の実行後に決定される、請求項 3 0 8 又は 3 0 9 に記載の方法。

【請求項 3 1 1】

校正が、動的に決定される、請求項 3 0 8 又は 3 0 9 に記載の方法。

【請求項 3 1 2】

校正が毎日決定される、請求項 3 0 8 又は 3 0 9 に記載の方法。

【請求項 3 1 3】

校正が処置中に決定される、請求項 3 0 8 又は 3 0 9 に記載の方法。

10

【請求項 3 1 4】

対象のための薬物送達のための組織処置のための方法であって：対象の組織の少なくとも一部に神経刺激を誘導することを含み、該神経刺激が化学的刺激である、方法。

【請求項 3 1 5】

対象のための薬物送達のための組織処置のための方法であって：対象の組織の少なくとも一部に神経刺激を誘導することを含み、該神経刺激が、血管拡張を誘導する化学的刺激である、方法。

【請求項 3 1 6】

対象のための薬物送達のための方法であって：前記薬物を、血管拡張を誘導する追加の物質と共に混合することを含み、ここで 2 つの物質の組み合わせは薬物の薬物動態学的及び / 又は薬力学的プロファイルを改善する、方法。

20

【請求項 3 1 7】

対象のための薬物送達のための組織処置のためのデバイスであって、対象の組織の少なくとも一部に神経刺激を誘導するための手段を含み、該神経刺激は、薬物送達のための一つ又はそれ以上の処置パラメータに従って対象のためにカスタマイズ及び校正の少なくとも一つが行われている、デバイス。

【請求項 3 1 8】

前記神経刺激の誘導が局所血管拡張の誘導を含む、請求項 3 1 7 に記載のデバイス。

【請求項 3 1 9】

前記神経刺激の誘導が加熱又は冷却を含む、請求項 3 1 8 に記載のデバイス。

30

【請求項 3 2 0】

前記神経刺激の誘導が間接的な加熱又は冷却を含む、請求項 3 1 8 に記載のデバイス。

【請求項 3 2 1】

前記神経刺激の誘導が機械的刺激を含む、請求項 3 1 8 に記載のデバイス。

【請求項 3 2 2】

前記神経刺激の誘導が化学的刺激を含む、請求項 3 1 8 に記載のデバイス。

【請求項 3 2 3】

前記神経刺激の誘導が：加熱、冷却、断続的な温度変化、超音波、例えば光、I R、マイクロ波、R F 等の放射、マッサージ、物理的刺激、振動、吸引、機械的刺激、又は一つ若しくはそれ以上の追加の物質の注入、又はそれらの組み合わせの一つ又はそれ以上を含む、請求項 3 1 8 に記載のデバイス。

40

【請求項 3 2 4】

神経刺激の誘導が：加熱、冷却、断続的な温度変化、超音波、例えば光、I R、マイクロ波、R F 等の放射、マッサージ、物理的刺激、振動、吸引、機械的刺激、又は一つ若しくはそれ以上の追加の物質の注入の少なくとも 2 つの組み合わせを含む、請求項 3 1 8 に記載のデバイス。

【請求項 3 2 5】

刺激の一つが、薬物を損傷しないような温度に組織を加熱することである、請求項 3 2 3 に記載のデバイス。

50

- 【請求項 3 2 6】
刺激の一つが、薬物を損傷し得る限界温度を超える温度に薬物領域を加熱することなく、組織近辺を加熱することである、請求項 3 2 3 ~ 3 2 5 のいずれか 1 項に記載のデバイス。
- 【請求項 3 2 7】
前記薬物がインスリンである、請求項 3 1 7 ~ 3 2 6 のいずれか一項に記載のデバイス。
- 【請求項 3 2 8】
神経刺激の一時的プロファイル及び / 又はタイミングが、血管拡張レベルの測定値に従って決定される、請求項 3 1 8 ~ 3 2 7 のいずれか一項に記載のデバイス。 10
- 【請求項 3 2 9】
神経刺激の一時的プロファイル及び / 又はタイミングが、血管拡張レベルの変化の測定値に従って決定される、請求項 3 1 8 ~ 3 2 7 のいずれか一項に記載のデバイス。
- 【請求項 3 3 0】
校正が、単一の実行後に決定される、請求項 3 2 2 又は 3 2 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 3 3 1】
校正が動的に決定される、請求項 3 2 2 又は 3 2 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 3 3 2】
校正が毎日決定される、請求項 3 2 2 又は 3 2 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 3 3 3】
校正が処置中に決定される、請求項 3 2 2 又は 3 2 3 に記載のデバイス。 20
- 【請求項 3 3 4】
対象のための薬物送達のための組織処置のための方法であって：対象の組織の少なくとも一部に神経刺激を誘導することを含み、該神経刺激が化学的刺激である、方法。
- 【請求項 3 3 5】
対象のための薬物送達のための組織処置のための方法であって：対象の組織の少なくとも一部に神経刺激を誘導することを含み、該神経刺激が、血管拡張を誘導する化学的刺激である、方法。
- 【請求項 3 3 6】
対象のための薬物送達のための方法であって、対象に送達すべき薬物と、血管拡張を誘導する追加の物質とを収容し、ここで 2 つの物質の組み合わせは薬物の薬物動態学的及び / 又は薬力学的プロファイルを改善する、方法。 30
- 【請求項 3 3 7】
皮膚内の過剰なインスリンレベルを低下させることにより、皮膚脂肪肥大を減少させる請求項 2 9 5 ~ 3 1 3 に記載の方法。
- 【請求項 3 3 8】
皮膚内の過剰なインスリンレベルを低下させることにより、皮膚過敏を低減する請求項 2 9 5 ~ 3 1 3 に記載の方法。
- 【請求項 3 3 9】
過剰なインスリンレベルの使用を低減することにより、過剰な体重増加を低下させる請求項 2 9 5 ~ 3 1 3 に記載の方法。 40
- 【請求項 3 4 0】
皮膚内の過剰なインスリンレベルを低下させることにより、皮膚脂肪肥大を減少させる請求項 3 1 7 ~ 3 3 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 3 4 1】
皮膚内の過剰なインスリンレベルを低下させることにより、皮膚過敏を低減する請求項 3 1 7 ~ 3 3 3 に記載のデバイス。
- 【請求項 3 4 2】
過剰なインスリンレベルの使用を低減することにより、過剰な体重増加を低下させる請求項 3 1 7 ~ 3 3 3 に記載のデバイス。 50

【請求項 3 4 3】

温度感受性薬物を患者に投与するための方法であって：

制御可能な加熱要素を含む処置要素を提供し；

前記処置要素を、加熱されるべき組織と温度が伝達するよう接触させて配置し；

組織を加熱している間、加熱されている組織に薬物を投与し；

前記処置要素により提供される温度を最高温度迄制御して、薬物を分解させ得る限界温度を超えた薬物の加熱を防止することを含む方法。

【請求項 3 4 4】

前記制御可能な加熱要素が、前記処置要素により提供される前記最高温度を決定するためのプロセッサを含む、請求項 3 4 3 に記載の方法。

10

【請求項 3 4 5】

前記制御可能な加熱要素が、発熱反応のための材料の混合物を含み、ここで前記発熱反応による温度出力は、前記処置要素により提供される前記最高温度を超えない、請求項 3 4 3 に記載の方法。

【請求項 3 4 6】

薬物がインスリンを含み、前記処置要素により提供される前記最高温度の前記制御は、加熱されるべき組織内の温度が約 37 を超えないように、前記処置要素の出力温度を調整することを含む、請求項 3 4 3 ~ 3 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2007年3月19日出願の米国仮出願第60/895,518号、2007年3月19日出願の米国仮出願第60/895,519号、2007年4月19日出願の米国仮出願第60/912,698号、2007年5月30日出願の米国仮出願第60/940,721号、2007年6月21日出願の米国登録特許第11/821,230号、2007年12月18日出願の米国仮出願第61/008,278、2007年8月19日出願の米国仮出願第60/956,700号、2007年9月10日米国号仮出願第60/970,997号、2007年12月18日出願の米国仮出願第61/008,325号、2007、2007年12月18日出願の米国仮出願第61/008,274号、及び2007年12月18日出願の米国仮出願第61/008,277号の優先権を主張する。上記の各開示は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

30

【0002】

本発明は、患者に薬物を送達するためのシステム及び方法に関する。特に、本発明は、薬物又は物質の皮下注入のためのシステム及び方法、並びに注入した薬物の有効性を改善するためのエネルギー源の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

糖尿病は今日、数百万人の人々が罹患する非常に重篤な病気である。多数の糖尿病患者は、生存するために該患者の血中の適切なブドウ糖濃度を維持するインスリンの注射を必要とする。そのようなインスリン注射は、薬物送達システムを使用して為されている。

40

【0004】

多数の医療的処置システム及び方法は、治療的流体、薬物、タンパク質及び他の化合物の皮下注入を利用する薬物送達システムを含む。そのような送達システム及び方法は、特にインスリン送達の範囲においては、皮下カテーテル及び持続皮下インスリン注入(CSII)ポンプを活用してきた。従来のインスリンポンプにおいては、ポンプは、その内部をインスリンが通過して組織内へ入る使い捨ての細いプラスチックチューブ又はカテーテルに取り付けるよう構成されている。カテーテルは、一般に患者の腹部上に経皮的に挿入されてもよく、2~3日毎に交換される。例えばInsulet Corporation製のOmniPodポンプ等の新しい種類のインスリンポンプは、外部カテーテルを有

50

さず、ポンプ機構内に埋設されたカテーテルポートを有する。

【0005】

多くの場合、患者は、血液中の適切なブドウ糖濃度を維持するために24時間のインスリン送達を必要とする。インスリンは、基本比率又はボーナス用量にて送達され得る。基本比率は、患者に継続的に送達されるインスリンを表す。そのようなインスリンの継続的な送達は、食事間及び夜間に患者の血中ブドウ糖を所望の範囲に保持する。ボーナス用量は、患者によって消費される炭水化物の用量と一致する、患者に送達されるインスリンの量であり、それにより食物の消化の結果上昇したブドウ糖濃度に対処する。いくつかの従来のポンプ機構は、命令により、又はアルゴリズムを用いて、ブドウ糖濃度の上昇に一致するインスリンのボーナス用量を送達することによって、ブドウ糖濃度の上昇に反応し、大きいブドウ糖の可動域を防止するよう構成されている。しかしながら、多数の従来の皮下薬物送達システムは、血中ブドウ糖の上昇に迅速に適合し又は防止することが不可能である。そのような適合における遅延は、「速効型の」インスリンの場合においても当てはまる。この遅延のいくつかの原因は、注入部位からのインスリン吸収の遅れ、及び複雑なインスリン分子がモノマーに分解するのに要する時間を含む。

10

【0006】

加えて、血糖値は食後直ちに上昇するため、上昇レベルに対するインスリンの適合の遅延は、食事高血糖事象（即ち、血糖値のレベルが正常を超える場合）が起こる原因となる。更に、時折、食後所定の時間が経過した後（例、2～3時間）、血液中のインスリン濃度が上昇した後、インスリン効果のピークにおいて血糖値が急低下し、低血糖事象（即ち、血糖値が正常未満の場合）が起こる原因となる。高血糖及び低血糖事象は、両方とも極めて望ましくない。加えて、インスリン注入領域における局所血液かん流は、周囲温度、及び他のパラメータに応じて多大な変動を有するため、インスリン作用の時間プロファイルのピークの遅延に多大な変動をもたらす。それらインスリンピーク作用期間における変動は更に、血糖値における変動性を増大させる。

20

【0007】

従って、患者への薬物の効率的で適時な送達を提供するシステム及び方法を提供することが望ましい。特に、血液中のインスリンの有効性を改善して、正常な血糖値を維持し、また高血糖及び低血糖事象を防止又は低減するための、患者に対するインスリンの送達のためのシステム及び方法を提供することが望ましい。

30

【発明の概要】

【0008】

本発明の実施形態は、薬物、物質及び/又は化学物質（一緒にして「薬物」又は「物質」）の患者に対する送達のための、並びにそれらの薬物が一旦送達されたら、有効性を改善するためのシステム、デバイス及び方法に関する。本発明のいくつかの実施形態において、カテーテルベースの薬物送達デバイスの性能を改善するためのデバイスを提供する。カテーテルは、ポンプに付属され、又はポンプ機構内に埋設され得る。そのような実施形態において、デバイスは、薬物（例、インスリン）が送達される患者の組織領域の近辺に適用されて、組織領域を熱、冷却、温度制御、機械的振動、吸引、マッサージ、音響刺激（例、超音波）、電磁放射、電界、磁界、無線周波照射、マイクロ波照射、電気刺激、等の処置、又は上記の処置の任意の組み合わせに暴露して、薬物の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを改善する。組織処置要素は、例えば薬物、医薬、化学物質、生物学的に活性なバクテリア、生物学的に不活性なバクテリア等、又はまた上記の処置の任意の組み合わせを含むがこれらに限定されない、第二の物質を導入することにより組織を刺激又は抑制して、薬物の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを改善し得る。

40

【0009】

本発明のいくつかの実施形態によれば、そのようなデバイスはまた、組織の内部にセクションを有し、組織の外部のユニットに接続する他のセクションを有するカテーテル（即ち、経皮送達システム）の一部であってもよい。当業者が理解し得るように、個々の励

50

起源（一つ又は複数）の性質、例えば振幅、位相、周波数等）、励起源の組み合わせ、様々な励起源間の相対的な比及びタイミングがプロセッサにより制御されて、カテーテルに隣接する組織領域の所望の反応を達成し得る。励起源はまた、注入される物質の化学的/物理的性質に従って調整され得る。

【0010】

本発明のいくつかの実施形態において、エネルギーを組織領域（又は注入領域）に供給するためのデバイスは、励起源（例えば振幅、位相、強度、周波数等）の性質を監視及び制御するよう構成され得る。監視に基づき、情報がコントローラ（「コントローラ」は、「処理ユニット」とも称される）に提供されてもよく、該コントローラはその情報を薬物送達プロセスの変動性を低減するために使用する。このような実施形態において、デバイスは、カテーテル要素に隣接する組織の性質（例、温度等）を監視するよう構成され得る。このような監視に基づき、情報がコントローラに提供されてもよく、該コントローラは該情報を利用して所望の方向における薬物の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイル、及び性能を改善し、また薬物送達プロセスの変動性を低減する。

10

【0011】

本発明のいくつかの実施形態によるデバイスは、送達装置によりカテーテルを介して薬物送達を自動的に検出し、薬物送達デバイスから信号を獲得し、別個のボタン又はスイッチから信号を獲得して、注入された組織領域を上述した処置又は組織刺激に暴露するプロトコルを開始するよう構成され得る。次に、デバイスは、動作を開始して刺激又は処置を組織に適用するよう構成され得る。刺激に対する組織反応が、組織の内部に配置されたカテーテル先端と、その周囲の組織領域の様々な区画及び血液系との間の分子輸送の動力学を高めることにより、薬物送達ポンプの機能を向上させる。

20

【0012】

いくつかの実施形態において、適用された処置は血液又はリンパ系内の薬物吸収と、その局所及び全身効果の変動性を減少させ得る。例えば、薬物送達範囲（即ち、注入領域）の近辺の組織領域を、薬物注入中及び血液中への吸収中に、予め設定された調整温度に加熱すると、その領域における局所血液かん流をより再現可能とし、薬物吸収プロセスをより均一かつ再現可能ともし得る。また、組織内への薬物送達と、血液系内への吸収との間の遅延を低減することにより、遅延プロファイルにより誘導される薬物作用の変動性が減少し得る。注入領域に隣接する領域の温度は、より長時間調整し得るが、エネルギー源の容積及び重量のコストがかかり得る。従って、エネルギー源の寸法を最小にするために、加熱時間は、薬物注入及び血液内への吸収時間との関連で最適化される必要がある。

30

【0013】

いくつかの実施形態において、組織処置又は刺激デバイスは、ユーザにより手動で始動され得る。ユーザは、ポンプ作動前又は作動後に処置デバイス（一つ又は複数）を作動させて、送達された薬物に対する組織反応を向上させ得る。そのような実施形態において、これは、組織処置デバイス上のボタン又は一連のボタンを押して行われ得る。いくつかの実施形態において、薬物送達デバイスと処置デバイス間を連絡させる場合、処置は、薬物送達デバイス上のボタン又は一連のボタンを押すことにより手動で始動され得る。例えば、インスリンポンプの場合、ポンプは、ポンプにより提供される、他のポーラスオプションと比較して「急速なポーラス」を始動するための特別なボタンを有し得る。急速インスリンポーラスモードは、インスリンポーラス注入を30分間（例えば）等の所定時間適用すると同時に、開示された処置の一つを開始するよう構成され得る。これは、インスリンの薬物動態若しくは薬力学、組織血液かん流、及び/又は血液中の吸収を（有利に）改善又は修正し、高い血糖インデックスを有する食物との関連において非常に魅力的である。「急速ポーラス」の適用は、より大きい急速なブドウ糖可動域が生じる高い血糖インデックスの食物の消費において、また食事の適用範囲（prandial coverage）のためのインスリンポーラスの使用の殆どの場合において、有用であり得る。「急速ポーラス」の適用は、特別な一連のボタンを押すか、又はポンプ表示とボタンを使用してポーラスモードを選択することにより開始され得る。いくつかの実施形態において、ユーザ

40

50

はポーラス適用前に組織処置又は刺激を始動して、処置効果を更に改善し得る。いくつかの実施形態において、ユーザは、食事前にインスリンポーラスの注入と共に組織処置又は刺激を始動して、処置効果を更に増大させ得る。いくつかの実施形態において、組織処置又は刺激は、ポーラス後に始動されて、電池寿命を節約し得る。

【0014】

本発明のいくつかの実施形態はまた、組織パラメータをカテーテルを使用して非侵襲的に若しくは侵襲的に監視し、又は侵襲的及び非侵襲的の両方で監視し、情報を使用して本発明のデバイスの作動を制御する方法も提供する。

【0015】

本発明のいくつかの実施形態はまた、ポンプに調節パターンを適用することにより、薬物の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを改善又は修正して、注入された材料の血液中のピーク作用に至る時間を短縮する方法も提供する。この調節により、注入流体は、薬物注入プロセスの間又は該プロセス後に僅かに組織内に吸引及び組織から排出される。このような実施形態において、この方法は、現在の注入ポンプに加えて任意の他のデバイスを必要とせず、薬物送達要素又はポンプからの薬物の流れを調節するように構成され得るものと思われる。

【0016】

いくつかの実施形態において、薬物送達ポンプは、上記のデバイス実施形態のカテーテルに機械的又は電子的に接続され得る。そのような実施形態において、カテーテルユニットは、以下の励起源の少なくとも一つ、又は以下からのそのような励起源の二つの少なくとも一つの組み合わせを含む：熱源（例、熱抵抗器）、ポンプ（例えば）により作動される吸引ポート、機械的振動源、超音波励起源、超音波変換機、光源、光ファイバー、マッサージ要素、電磁放射源、及び/又は熱、振動、吸引、超音波、光、電磁放射及びマッサージの少なくとも二つの励起源の組み合わせ。

【0017】

いくつかの実施形態において、組織内に挿入するためのインフュージョンカテーテル、薬物をインフュージョンカテーテル内へ及びカテーテル範囲内に注入するための薬物送達デバイス、特定の処置又は刺激を薬物注入領域へ適用して、薬物の薬物動態学的、薬力学的プロファイルを改善し、及び/又は薬物送達時間中のその領域内の血液かん流を増大させて、血液系内への薬物吸収を改善する処置デバイスを含む、薬物送達用のデバイスを提供する。

【0018】

いくつかの実施形態において、組織内に挿入するためのインフュージョンカテーテル、薬物をインフュージョンカテーテル内へ注入するための薬物送達デバイス、特定の処置又は刺激を薬物注入領域へ適用して、薬物の薬物動態、薬力学を改善、修正及び/又は安定化し、及び/又は血液系内への薬物吸収の変動を低減する処置デバイスを含む、薬物送達用のデバイスを提供する。

【0019】

いくつかの実施形態において、組織内に挿入するためのインフュージョンカテーテル、薬物をインフュージョンカテーテル内へ注入するための薬物送達デバイス、特定の処置又は刺激を薬物注入領域へ適用して、薬物の薬物動態、薬力学を改善、修正及び/又は安定化し、及び/又は血液系内への薬物吸収プロセスの変動を低減する処置デバイス、処置デバイスの効果を測定する少なくとも一つのセンサ、並びに、少なくとも一つのセンサからの情報を使用して処置デバイスの動作を制御する制御ユニットを含む、薬物送達用のデバイスを提供する。

【0020】

いくつかの実施形態において、組織内に挿入するためのインフュージョンカテーテル、薬物をインフュージョンカテーテル内へ注入するための薬物送達デバイス、カテーテルを介した薬物注入を直接又は間接的のいずれかで検出するセンサ、特定の処置を薬物注入領域へ適用して、薬物の薬物動態、薬力学を改善、修正及び/又は安定化し、及び/又は血

10

20

30

40

50

液系内への薬物吸収プロセスの変動を低減する処置デバイス、並びに、センサによる薬物注入の検出後、処置デバイスによる処置プロファイルを開始させる制御ユニットを含む、薬物送達用のデバイスを提供する。

【0021】

いくつかの実施形態において、組織内に挿入するためのインフュージョンカテーテル、薬物をインフュージョンカテーテル内へ注入するための薬物送達デバイス、薬物送達デバイス用のハウジング、ハウジング内に構築されて、デバイスにより薬物ポラスが送達された際に、注入デバイスの動作を感知するセンサ、特定の処置を薬物注入領域へ適用して、薬物の薬物動態又は薬力学を改善、修正及び/又は安定化する処置要素、処置要素に接続されて、薬物送達デバイスが薬物注入を開始した際に、処置要素による処置プロファイルを開始させる電子制御ユニットを含む、薬物送達用のデバイスを提供する。このような実施形態のいくつかにおいて、ユニットは、ハウジング内に構築される。

10

【0022】

いくつかの実施形態において、薬物送達デバイス、組織内に挿入するためのインフュージョンカテーテルを含む薬物送達用のデバイスを提供する。インフュージョンカテーテルは、以下を含む注入セットの一部である：インフュージョンカテーテル、インフュージョンカテーテルを薬物送達デバイスに接続する接続部を有する又は有さないチューブ、組織の薬物注入領域に特定の処置を適用して、薬物の薬物動態又は薬力学を改善、修正及び/又は安定化する処置要素、処置要素及び/又はインフュージョンカテーテルを固定して組織上に位置付けるのに使用される接着剤要素、薬物送達デバイスと処置要素間の連絡チャンネル、薬物送達デバイスが薬物注入を開始した際に、処置要素による処置プロファイルを開始させる制御ユニット（即ち、コントローラ/処理ユニット）。デバイスの要素は、全部又は一部が同一のハウジング内に収容され得る。

20

【0023】

いくつかの実施形態において、薬物送達デバイス、及び組織内に挿入するためのインフュージョンカテーテルを含む薬物送達用のデバイスを提供する。インフュージョンカテーテルは、以下を含む注入セットの一部であり得る：インフュージョンカテーテル、インフュージョンカテーテルを薬物送達デバイスに接続する接続部を有する又は有さないチューブ、組織の薬物注入領域に特定の処置を適用して、薬物の薬物動態及び/又は薬力学を改善、修正及び/又は安定化する処置要素、処置要素及び/又はインフュージョンカテーテルを固定して組織上に位置付ける接着剤要素、薬物送達デバイス用のハウジング、ハウジング内に構築されて、デバイスによりポラス用量が送達された際に、注入デバイスの動作を感知するピックアップコイル又は他のセンサ、並びに、薬物送達デバイスが薬物注入を開始した際に、処置要素による処置プロファイルを開始させる制御ユニット。ユニットは、ハウジング内に構築される。

30

【0024】

いくつかの実施形態において、組織内へ挿入するためのインフュージョンカテーテルを含む薬物送達用のデバイスを提供する。インフュージョンカテーテルは、以下を含む注入セットの一部であり得る：インフュージョンカテーテル、インフュージョンカテーテルを薬物送達デバイスに接続する接続部を有する又は有さないチューブ、薬物組織注入領域に特定の処置を適用して、薬物の薬物動態及び/又は薬力学を改善、修正及び/又は安定化する処置要素、処置要素及び/又はインフュージョンカテーテルを固定して組織上に位置付けるのに使用される接着剤要素、薬物送達デバイス用のハウジング、並びに、薬物送達デバイスが薬物注入を開始した際に、処置要素による処置プロファイルを開始する制御ユニット。

40

【0025】

そのようないくつかの実施形態において、接着剤、処置要素及び注入セットは、使い捨てである一方、他の全部の構成要素は再利用可能である。いくつかの実施形態において、接着剤、処置要素、注入セット及び制御ユニットは、使い捨てである一方、他の全部の構成要素は再利用可能である。いくつかの実施形態において、注入デバイス及び電源（バッ

50

テリー)を含む全部の構成要素は、使い捨てである。本発明のデバイスの上記の要素、例えば薬物送達デバイス、インフュージョンカテーテル、処置デバイス及びその他は、別個の個々の要素、又は一つのハウジング内に全部又は一部を収容された要素であり得る。

【0026】

本発明のいくつかの実施形態は、例えば電磁放射源からの電磁放射処置の適用と併せた薬物(例、インスリン)送達による、薬物送達デバイスの性能を改善するためのデバイスを提供する。いくつかの実施形態において、薬物送達デバイスは、カテーテルベースの薬物送達デバイスを含む。本開示には、様々なカテーテルと薬物送達デバイスの実施が含まれる。例えば、また非限定的に、カテーテルは、ポンプに対する外部要素、又はポンプ機構内に部分的に若しくは完全に埋設されている要素を含み得る。本明細書に記載するデバイスは、組織の内部に挿入される一セクションと、組織の外部のユニットに接続する他のセクションとを有するカテーテルの一部であり得る。

10

【0027】

いくつかの実施形態において、電磁放射処置は、薬物が送達される組織領域に適用されて、該領域を電磁放射及び/又は電磁放射により生じる効果に暴露し、薬物の薬物動態又は薬力学を改善する。効果は、例えば電磁放射適用を介した音響刺激、光ベースの刺激等を含む。

【0028】

その開示が本明細書に完全に示されるように、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、少なくとも米国仮出願第60/912,698号、米国仮出願第60/895,519号、米国仮出願第60/956,700号、米国仮出願第61/008,325号、米国仮出願第61/008,277号、米国仮出願第60/940,721号、及び米国仮出願第61/008,278号に記載されている、放射源の性質、又は放射源と他の刺激源との組み合わせは、コントローラにより制御されて、カテーテルに隣接する組織領域の所望の反応を達成し得る。そのような注入物質の科学的/物理的性質の調整も為すことができる。更に、各刺激源の性質(例えば振幅、位相、周波数等)、並びに様々な刺激源間の相対的な比及びタイミングに従って一つ又はそれ以上の調整を行うことができる。

20

【0029】

いくつかの実施形態において、本開示は、刺激の性質、又は刺激された組織領域の性質を監視する方法も提供する。そのような監視は、データ及び/又はフィードバックを上記のコントローラに提供するモニターを介して行われる。コントローラは該情報を使用して、薬物送達プロセスの変動性を減少させ、例えば薬物の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイル、及び性能を改善し、また薬物送達プロセスの変動性を減少させる。

30

【0030】

いくつかの実施形態において、監視は、カテーテル要素に隣接する組織の性質(組織血液かん流、温度、一つ又はそれ以上の血液成分の濃度を含むが、これらに限定されない)を監視し、及び/又は組織を刺激して得られた効果を監視し、例えば、組織から反射し戻る放射を監視することにより行われ得る。

【0031】

いくつかの実施形態において、薬物送達は、当技術分野で公知の任意の種類を送達装置であってもよい送達装置を介して行われる。いくつかの実施形態において、デバイスは、薬物送達に関する情報を受容する。そのような情報は、送達装置によるカテーテルを介した薬物送達の自動検出を介して、及び/又は薬物送達デバイスから、又は別個のボタン若しくはスイッチから別個の信号を受信することにより、提供され得る。検出がどのように行われるかに関わらず、薬物送達の検出を使用して、注入した組織領域を上述した放射処置又は組織刺激に暴露するプロトコルを開始する。

40

【0032】

検出後、電磁放射源は、処置すべき組織に電磁放射を適用する。刺激に対する組織反応は、例えば、また一つの仮説により限定されず、組織の内部に配置されたカテーテル先

50

端からその周囲の組織領域の様々な区画、及び血液系への分子輸送の動力学を高めることにより、薬物送達ポンプの機能を向上させる。いくつかの実施形態において、適用された電磁放射は、血液系内の薬物吸収、及びその効果の変動性を減少させる。

【0033】

本開示は更に、いくつかの実施形態において、組織内に挿入されるインフュージョンカテーテル、インフュージョンカテーテル内へ薬物を注入する薬物送達デバイス、薬物注入領域に放射を適用して、薬物の薬物動態学的又は薬力学的安定化を改善することにより、血液系内への薬物吸収プロセスの変動を低減する処置デバイス、処置デバイスの効果を測定するための少なくとも一つのセンサ、及び少なくとも一つのセンサからの情報を使用して、処置デバイスの動作を制御する制御ユニットを含む、薬物送達用のデバイスを記載する。

10

【0034】

本開示は更に、いくつかの実施形態において、組織内に挿入されるインフュージョンカテーテル、インフュージョンカテーテル内に薬物を注入する薬物送達デバイス、カテーテルを介した薬物注入を直接又は間接的に検出するセンサ、薬物注入領域に放射を適用して、薬物の薬物動態また薬力学を改善し、又は血液系内への薬物吸収の変動を低減する処置デバイス、並びにセンサによる薬物注入の検出後、処置デバイスによる処置プロファイルを開始させる制御ユニットを含む、薬物送達用のデバイスを記載する。いくつかの実施形態によれば、センサは薬物送達デバイス用のハウジング内に構築されて、薬物ポータスがデバイスにより送達された際の注入デバイスの動作を感知する。

20

【0035】

いくつかの実施形態は、上述した電磁放射の送達のための電磁放射源を含む。

【0036】

デバイスは、薬物送達デバイスと処置要素間の連絡チャネル、及び薬物送達デバイスが薬物注入を開始した際に、処置要素による組織放射処置プロファイルを開始させる制御ユニットも含み得る。

【0037】

デバイスは、更に、薬物送達デバイスのためのハウジング、ハウジング内に構築されて、薬物ポータスがデバイスにより送達された際の注入デバイスの動作を感知するピックアップコイル又は他のセンサ、及び薬物送達デバイスが薬物注入を開始した際に、処置要素による処置プロファイルを開始させる制御ユニットも含み得る。いくつかの実施形態において、制御ユニットは、ハウジング内に構築される。

30

【0038】

接着剤、処置要素及び注入セットは、使い捨てであり得る一方、少なくとも一つ又はそれ以上の他の構成要素は、再利用可能である。いくつかの実施形態において、複数の他の構成要素は、再利用可能である。いくつかの実施形態において、全部の構成要素が再利用可能である。制御ユニットは、使い捨てであり得る一方、他の全部の構成要素は、再利用可能である。注入デバイス及び電源（電池）は、使い捨てであり得る。

【0039】

本願の明細書に使用されるように、用語「薬物」は、疾病、損傷、望ましくない症状を処置し、また健康を改善又は維持する化合物を含むが、これらに限定されない薬学的に活性な任意の化合物を含むとして定義される。本明細書に使用されるように、用語「標的範囲」、又は「標的部位」は、ヒト身体の全身血液流、全身血液流により到達され得るヒト身体範囲を含み、これらには筋肉、脳、肝臓、腎臓等が含まれるが、それらに限定されず、また投与された薬物の位置に近接した身体組織領域を含むと定義される。

40

【0040】

本願は、任意の慢性又は急性状態、例えば、糖尿病、低酸素症、貧血、コレステロール、脳卒中、心臓等を処置するための薬物（非限定的な例として、インスリン）の送達に関する。

【0041】

50

本願のいくつかの実施形態において、薬物は、注射器、又は、薬物を注入する必要があるときに機械的ポンプ又は組織処置要素と組み合わせた注射ポートに接続され、また該注射ポートから接続解除される他の薬物分注デバイスにより注射される。いくつかの実施形態において、注射ポートは、組織内に挿入されたカテーテル、皮膚及びコネクタに取り付けられて、注射器又は他の薬物分注デバイスを接続する固定要素を含む。

【0042】

本願のいくつかの実施形態は、前述したように、例えば注射器及び針等による規則的な注射により注射された薬物注入部位の近辺の組織に処置を提供する。

【0043】

本発明のいくつかの実施形態は、ユーザ身体で測定されたレベルに影響を与える注入薬物の量を制御することによる、ユーザ身体内の測定量 (measurand) レベルの自動調節を提供する。例えば、連続的なブドウ糖監視の開発以来、血糖値を制御するために「人工脾臓」を構成する多数の試みが存在する。この場合、例えばインスリン吸収及び作用時間の遅延などの任意の遅延、この遅延における任意の変動性、及び身体内の残留インスリンレベルにおける任意の変動性が、制御アルゴリズムのエラーを誘導し、それによりブドウ糖調整の厳密度が低下する。従って、本願の方法及びデバイスに記載される組織処置のインスリン送達部位への適用により、ブドウ糖センサ読み取りを使用する制御アルゴリズムのより良い正確性及び頑健性が向上し得る。

【0044】

本発明のいくつかの実施形態は、標的部位への薬物の自動及び直接導入のための埋め込み式薬物送達デバイスを提供し、ここで薬物は、外部薬物源から、埋め込まれた区画へ導入され得る。埋め込み式薬物送達デバイスは、コントローラ、組織処置要素、送達部材、及び薬物貯蔵区画を含む。埋め込み式デバイスは更に、データベース、投与形態、投与タイミング、及び投与始動を提供する外部 (埋め込まれない) ユーザインターフェイスを含んでもよい。ユーザインターフェイスは、例えば無線、セル方式、光、RF、IR等を含むが、これらに限定されない連絡プロトコルを用いてコントローラと連絡し得る。埋め込み式薬物送達デバイスは更に、埋め込まれたデバイスと共に埋め込まれてもよいセンサを含み得る。

【0045】

いくつかの実施形態によれば、薬物貯蔵区画は、送達が必要な時迄、薬物を使用可能な形態に維持する内部容器又は貯蔵位置である。薬物用量区画は、例えば約3カ月毎の補充を必要とする等、長期間に亘り持ちこたえる十分な量の薬物を収容することができる。薬物貯蔵区画は、区画内への直接注入により、外部源から薬物を受容し得る。薬物貯蔵区画は、例えばカテーテルを含む薬物受容部材を介して外部源から薬物を受容してもよく、それにより薬物供給量は、必要に応じて補充され得る。薬物貯蔵区画は、例えば異なる薬物用に複数の貯蔵区画に再分割されていてもよい。

【0046】

いくつかの実施形態において、コントローラは、標的部位に送達される薬物レベルを制御するよう機能する。埋め込まれたセンサをコントローラに結合して、薬物用量及び送達時間を更に制御することができる。センサは、コントローラに測定量のレベルを指示し得る。例えば、測定量は、血糖値、コレステロールレベル等の指標であってもよく、少なくとも部分的にそれに基づいて、コントローラは例えば送達するべき薬物用量、薬物送達のタイミング等を含むが、これらに限定されない必要な処置プロトコルを決定する。

【0047】

いくつかの実施形態によれば、センサは薬物送達部材の外部に存在し、例えば血糖値を外部から測定するのに使用され得る。外部センサは、埋め込まれた薬物送達デバイスのコントローラと連絡可能な、例えば携帯電話、PDA等を含むが、これらに限定されないプロセッサと結合される。センサデータは、例えばセル方式、無線、IR、光、RF等の連絡プロトコルを含むが、これらに限定されない少なくとも一つの連絡プロトコルを使用して、埋め込まれたコントローラと連絡する。例えばセンサデータは、血糖値、コレス

10

20

30

40

50

テロールレベル等の指標であり得る測定量である。連絡したセンサデータに基づき、コントローラは、測定されたデータに関連して要求される例えば薬物用量、タイミング及び組織処置を含むが、これらに限定されない必要な処置プロトコルを決定する。

【0048】

いくつかの実施形態において、コントローラは、組織処置要素を作動又は停止させて、所望の促進又は抑制効果をもたらす、標的部位への薬物送達を最大又は最少にし得る。薬物貯蔵区画を補充する必要がある場合、コントローラは、例えば無線、有線、光、セル方式、RF、IR等の連絡プロトコルを含むが、これらに限定されない様々な連絡プロトコルを使用して、例えばLED、電子メール、SMS等の作動を含む外部デバイスと連絡し得る。

10

【0049】

いくつかの実施形態によれば、薬物は、例えばカテーテル、透過性膜、選択的透過性膜、複数のカテーテル、移植組織、血管、等を含むが、これらに限定されない送達部材を使用して標的部位に送達される。送達部材内に、センサ又は組織処置要素が組み込まれてもよい。

【0050】

いくつかの実施形態によれば、組織処置要素は、組織及び送達部位を刺激又は抑制して、身体内のインスリン取込みを制御し、血糖値のピーク上昇及び低下を低減することにより、ピーク開始時のインスリン不足(starvation)(食事高血糖)及びピーク終了時の低血糖を防止するために使用され得る。コントローラ及び組織処置要素と一緒に機能して、血液ブドウ糖周期を調整する。組織処置要素は、本願に記載する異なる方法及びデバイス(device)を使用して組織を刺激又は抑制することができ、インスリン吸収を改善し、又は同様に、必要な場合、インスリン吸収を低下させる血液かん流の増大を誘導する。

20

【0051】

本発明のいくつかの実施形態は、埋め込まれた部分(内部)と埋め込まれていない部分(外部)とを有する、薬物を標的部位へ直接導入するための薬物送達デバイスを提供する。例えばセンサ、コントローラ、送達部材、ユーザインターフェイス間の薬物生産、組織処置要素又は薬物貯蔵区画を含むが、これらに限定されない異なる構成要素を埋め込むことができる。いくつかの実施形態において、組織処置要素は、埋め込まれずに外部に存在し、埋め込まれた薬物送達デバイスの上方の皮膚に組織処置を適用する。外部成分は、無線、有線、セル方式、光、IR、RF連絡等を含むが、これらに限定されないプロトコルを使用して、内部構成要素と連絡し得る。

30

【0052】

埋め込まれた実施形態は、例えばインスリンを含むが、これに限定されない薬物を生産することが可能である。インスリン生産は、要求に応じてインスリンを生産できる例えば細胞、形質転換細胞、組織等の生きた培養物又は細胞の活動を含むが、これらに限定されない能動的プロセスにより達成し得る。例えば細胞自体により感知され得る血糖値により、インスリンの正確な用量の生産と投与が始動される。組織又は皮膚の処置又は刺激方法を使用して、インスリン生産細胞によりインスリンが注入される組織領域を処置又は刺激することができる。

40

【0053】

いくつかの実施形態において、インスリン生産細胞を包囲又は封入して、免疫系による埋め込まれた細胞の攻撃を防止得る。いくつかの実施形態において、インスリン生産細胞は、追加の成分と共に、埋め込みクロージャ又はハウジング内に配置され得る。いくつかの実施形態において、例えば埋め込まれた細胞又は他の薬物生産細胞の場合、組織処置要素は、埋め込まれた細胞の生産を改善し得る組織の状態を制御するのに使用され得る。例えば、局所かん流を改善することにより、細胞は、酸素、ブドウ糖及び他の必須の成分のアベイラビリティを増大させている。局所かん流を改善することにより、細胞又は他のブドウ糖感知要素も、望ましくない遅延を伴わずに急速なブドウ糖変動に反応すること

50

ができ、これは、局所血液かん流が増大したときに、血液系に関する I S F 区画及びセンサへのブドウ糖輸送の遅延が低減されるためである。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態によれば、組織処置要素は、送達部位の組織を刺激して、身体内へのインスリン取込みを改善するのに使用される。いくつかの実施形態において、組織処置コントローラ及び組織処置要素と一緒に機能して、本発明の薬物送達システムに使用されるセンサが関与し得るフィードバック制御を介して、薬物吸収遅延及び変動を低減する。組織処置要素は、本願により記載される異なる方法及びデバイスを使用して組織を刺激又は抑制してもよく、これはインスリン吸収を改善する血液かん流を増大させ、又は同様に、必要であればインスリン吸収を低下させ得る。

10

【 0 0 5 5 】

本発明のいくつかの実施形態は、標的部位への薬物の自動及び直接導入のための埋め込み式薬物送達デバイスを提供する。埋め込まれた薬物送達デバイスは、組織処置要素、並びにコントローラ、送達部材、及び固有の薬物生産区画を含む。埋め込まれたデバイスは、薬物レベルのためのセンサも含み得る。埋め込み式デバイスは更に、外部の、埋め込まれていないユーザインターフェイスを含んでもよく、これは、埋め込まれた送達デバイスを制御するインターフェイスをユーザに提供する。ユーザインターフェイスは、よりデータベースに関連して提供される投与形態、投与タイミング、及び投与始動に関連した機能を含む。ユーザインターフェイスは、例えば P D A、パーソナルコンピュータ、携帯電話若しくは携帯電話等の形態で提供されてもよい。

20

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態によれば、コントローラは、感知した血糖値に基づきブドウ糖の生産及び用量選択を開始し得る。ユーザインターフェイスは、ユーザがブドウ糖生産、用量及び送達時間のタイミングを決定することを可能にする。コントローラ及びセンサは協調して機能して、例えばインスリンを含むが、これに限定されない薬物の送達レベルを感知及び制御する。このような協調的機能により任意のエラーを最小に低減し、使用されるセンサは、血糖値の連続的読み取りを提供する連続的ブドウ監視を含む。コントローラは、感知したデータに基づき組織処置要素の出力を制御し、それにより血液系内へのインスリン吸収を安定化可能なフィードバックループを形成する。

30

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態において、薬物は、送達部材を使用して標的部位へ送達され、該送達部材は、例えばカテーテル、透過性膜、選択性透過性膜、複数のカテーテル、移植組織、血管等の一つ又はそれ以上を含むが、これらに限定されない。センサ又は組織処置要素は、送達部材内に組み込まれてもよい。

【 0 0 5 8 】

本発明の埋め込み薬物送達デバイス実施形態も含むいくつかの実施形態において、組織処置要素は、例えばカテーテルを含むがこれに限定されない、血液又はリンパ系内に吸収されるべき薬物のための送達部材を使用して標的部位に送達された薬物の、薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを改善、修正及び/又は安定化するために使用される。本願のいくつかの実施形態に記載されるデバイスは、薬物送達部位の近辺に追加の処置又は刺激を適用する。組織処置要素は、埋め込まれ又は外部に配置されて、要求される領域を刺激し得る。

40

【 0 0 5 9 】

埋め込み薬物送達デバイス実施形態も含む本発明のいくつかの実施形態において、薬物送達は、少なくとも一つ又はそれ以上のカテーテル、又は透過性膜、又は選択性透過性膜等の使用により引き受け得る。少なくとも一つ又はそれ以上のカテーテルは、更にセンサ、組織処置要素、又は本発明の薬物送達デバイスの他の構成要素を収容してもよい。

【 0 0 6 0 】

埋め込み薬物送達デバイス実施形態も含む本願のいくつかの実施形態において、薬物送達の制御のためにセンサを加え得る。それらの実施形態の任意の一つにおいて、センサは

50

、例えばブドウ糖、コレステロール、ホルモン、タンパク質、尿素、炭水化物等を含むが、これらに限定されない測定量を監視及び測定可能な任意の最先端のセンサであってもよい。センサはコントローラと併せて使用され、感知測定量レベルに応答して薬物送達プロトコルを調整する。本発明の実施形態は、連続的なブドウ糖監視を使用して、組織内のインスリンレベルを制御する。本発明のいくつかの実施形態は、連続的なブドウ糖センサ及び制御アルゴリズムを使用してインスリン注入速度を自動的に制御し、人工脾臓を効果的に生産することにより得られる。これは、厳密に監視及び制御されるブドウ糖及びインスリンレベルの閉ループ制御を提供して、ブドウ糖レベルを調節し、高血糖又は低血糖事象を低減する。

【0061】

本発明の任意の実施形態において、任意の埋め込み構成要素は生体適合性成分から形成され得る。薬物送達デバイスの様々な成分を含む材料は、不活性であり、埋め込み部位と反応しない。

【0062】

本発明のいくつかの実施形態において、デバイスの埋め込まれた部分は、皮下に埋め込まれる。埋め込みは、局所麻酔を伴うキーホール手術等の低侵襲性外科手術にて実行され得る。埋め込みは、薬物送達デバイスの皮下注射により実行されてもよい。

【0063】

本発明のいくつかの実施形態において、ユーザインターフェイスは、ユーザによる埋め込みデバイスの操作及び該デバイスとの連絡を可能にする。ユーザインターフェイスは、外部センサと結合し得る。ユーザインターフェイスは、例えばブドウ糖モニター、コレステロールモニター等を含むが、これらに限定されない集積センサを有し得る。

【0064】

ユーザインターフェイスと埋め込みデバイス間の連絡は、無線、有線、セル方式、光、IR（赤外線）、RF（無線周波）、音響等を含むが、これらに限定されない一つ又はそれ以上の様々な連絡プロトコルにより達成され得る。ユーザインターフェイスは、パーソナルコンピュータ、PDA、携帯電話又は発信機、移動電話又は発信機等の形態で加入され得る。インターフェイスは、ユーザによる薬物送達パラメータの制御を可能にするデータベースにアクセスすることにより、組織処置要素、投与形態、投与タイミング、及び投与始動等に関して埋め込み薬物送達デバイスを制御する一つ又はそれ以上のオプションをユーザに提供する。

【0065】

本発明のいくつかの実施形態は、薬物吸収周期のより良好な制御が可能で、極限状態を最小に低減する薬物送達デバイスを提供する。これは、いくつかの実施形態によれば、薬物送達をより良好に制御し、及び/又は薬物の組織吸収を改善することにより行われる。詳細には、いくつかの実施形態は、薬物注入部位の近辺に対して制御可能な処置を適用することにより、前記を可能にする。

【0066】

薬物送達デバイス内への組織処置要素の導入は、本願の発明者らにより様々な適用において議論されてきた。しかしながら、組織処置を実行する方法は、幅広く変動し得る。更に、使用される組織処置の種類は、侵害受容軸索反射、熱、低温、断続的な温度変化、超音波、光、マッサージ、物理的刺激、振動、吸引、IR、マイクロ波、RF、光、一つ又はそれ以上の追加の物質の注入等の少なくとも一つ又はそれ以上を含み得る。これらの処置は、外部皮膚表面、内部組織内、又は皮下組織に適用されて、効果がもたらされ得る。

【0067】

組織処置プロトコルは、標的部位又はその近辺で行われ得る。一つの組織処置プロトコルは、約39.5の温度への加熱であってもよく、これは、短時間のバーストにて数分毎に2~60秒間適用されて、薬物注入組織領域内の薬物薬物動態及び/又は薬力学を向上させる血管拡張を誘起する。しかしながら、組織タイプに関連した特定の処置プロトコルパラメータ、閾値レベル、バーストのタイミング、休止時間、熱レベル、加熱電

10

20

30

40

50

力、温度上昇及び低下に要する時間等は、可変であり制御可能である。本発明のシステム又は方法としてのいくつかの実施形態では、個人用にカスタマイズされ、ユーザに対する特定の処置プロトコルを特徴とするシステム及び/又は方法を提供する。

【0068】

熱（及び加熱プロセス）は、薬物注入組織領域の近辺に適用され得る。ある場合に、例えばある種類のインスリン及び/又は他のタンパク質を、ある限界レベルを超える温度、例えば37に加熱した組織に注入する場合、加熱は薬物注入組織の近辺のみに適用され、薬物注入組織領域それ自体には適用されない。この加熱範囲及び/又は容積の制限は、薬物それ自体を変性又は変更し得る限界温度を超える薬物の加熱を防止する。薬物注入領域近辺の加熱は、皮膚の加熱が、侵害受容軸索反射の活性も原因として、ヒトにおいて30mmの距離でさえも血管拡張を誘導し得ることを開示しているW. Magerle et al., Journal of Physiology, 497.3, pp 837-848 (1996)に示されるように、薬物注入組織領域内の血管拡張反応も誘導する。熱は、本明細書に記載する及び/又は参照により本明細書に組み入れられる明細書に記載されている多数の方法及びデバイスに従って適用することができ、それらは例えば抵抗器等を使用して電氣的に生成され得る熱エネルギーを介して直接加熱する、又は例えば発熱反応等を用いて化学的に、及び/又は超音波、光放射、電磁放射、マイクロ波、RF（無線周波）エネルギー等を含むが、これらに限定されない他の形態のエネルギーを適用する、のうちの一つ又はそれ以上を含むが、これらに限定されない。

10

【0069】

熱刺激に対するヒト神経反応は、他の効果の中でも血管拡張を誘導する侵害受容軸索反射等の数種の機構を含む。神経熱反応は、個人の間で幅広く異なり得る。従って、いくつかの実施形態において、本発明のシステム及び方法は、一つ又はそれ以上の局面において特定の個人に対して調整し得る、カスタマイズかつ校正された個別の組織処置を特徴とし、最適化した組織処置の適用を介して個人に最適な薬物送達を提供する。

20

【0070】

神経熱刺激プロトコルは、個々の患者に関して校正されて、患者自身の侵害受容軸索反射活性閾値に従って刺激プロトコルを最適化し得る。例えば、W. Margerleらは、64秒の加熱後の血管拡張誘起温度は、異なる対象に関して37~43の間で変動し得、従って組織処置要素の要求される制御を用いた組織加熱の個別の制御は薬物送達システムの効率性、正確性及び/又は再現性を改善することを開示している。校正は、特定の組織標的部位に対して達成され得る。彼らは、また、ある場合に、短時間の加熱も数分間の血管拡張を誘起し得ることも示した。従って、熱を導入して血管拡張を誘起して、組織領域に送達される薬物の薬物動態学的及び/又は薬力学的性質を制御し、最終的には、薬物取込みの改善をもたらすことは可能であり得る。しかしながら、熱はまた薬物自体の機能に影響を与え、又は該機能を低下さえもさせる可能性があるため問題があり得る。従って、加熱の間に1~数分の間断を伴う短い時間間隔の加熱は、組織に対する過剰な熱を低下させ、薬物の加熱が望ましくない効果を生じる場合、注入薬物自体の加熱を防止することができ、又はシステム電力消費を低下させ得る。

30

【0071】

処置デバイスを校正するための方法は、処置デバイスの最初の使用時に組織刺激を徐々に開始し、組織上の処置効果、例えば血管拡張等を、例えば、処置デバイスを制御するプロセッサユニットに接続された（非限定的に）レーザードップラーフローメトリー（LDF）を含む特定のセンサを使用して測定する。コントローラユニットは、適用される組織処置レベルを決定して、いかなる副作用も生じさせずに処置効果を最適化する。例えば、使用される組織処置が、血管拡張を増大させる所望の効果を有する熱適用の場合、組織処置要素は、所定の安全限界迄、組織を徐々に加熱し、局所組織の血管拡張を測定し得る。血液かん流及び血管拡張のレベルは、レーザードップラーフローメトリー（LDF）、又は一般に認められ、若しくは当技術分野にて公知の他のセンサにより測定され得る。血液かん流を測定する他のオプションは、例えば、探査された組織領域におけるヘモグロビン

40

50

濃度に関する約700～約1000nmの波長領域における組織吸収及び/又は散乱を測定するための光学センサの使用である。処理ユニットは、センサ情報を使用して、要求される血管拡張レベルを誘導する神経反応を誘起する閾値温度を決定し得る。

【0072】

校正プロセスは、個人により実行されて、血管拡張神経反応の限界を決定し、また個人が耐えることを受け入れる不快感のレベルを決定し得る。プロセスは、安全な温度閾値も決定する。例えば、様々なパラメータは、バーストのタイミング、停止期間のタイミング及び長さ、熱レベル、温度、電流タイプを含み得る（が、これらに限定されない）。これらのパラメータは、ユーザに関して処置プロトコルを個人的なものにし得るよう変更することができる。

10

【0073】

処置デバイスを校正する他の方法は、組織刺激の適用を徐々に開始することであり得る。例えば、最初に処置デバイスを個人のために使用したときに、組織刺激を徐々に適用し、次に、誘導した血管拡張が要求されるレベルに達成する迄、又は最大安全温度に到達する迄、上述したように特定のセンサを使用して、組織上の処置効果、例えば血管拡張を測定する。処理ユニットは、個別に調整した処置レベルのベースラインに関するこの情報を使用して、特定の患者に関する将来の組織処置レベルを決定する。

【0074】

いくつかの実施形態において、コントローラは、少なくとも一つ又はそれ以上のセンサにより感知された異なる状況に関して、様々な処置プロトコル及び前歴データ（コントローラに接続されたメモリ内に局所的に格納され得る）にアクセスし得る。コントローラは、例えば（非限定的に）人工知能方法を含む学習アルゴリズムも使用して、処置プロトコルをユーザの薬物送達ニーズにより特定した、又は該ニーズ用に作られたものに調整又は適合させ得る。

20

【0075】

いくつかの実施形態において、自動校正プロセスが周期的に、例えば6～12時間毎に繰り返されて、個人の軸索反射反応等の神経熱反応の温度閾値に影響を与え得る変化を相殺し得る。それに応じて、一つ又はそれ以上のバーストのタイミング、静止期間のタイミング及び長さ、熱レベル、温度又は電流タイプ（例えば）を含むが、これらに限定されない任意のパラメータを調整し得る。

30

【0076】

いくつかの実施形態において、校正プロセスは、薬物送達又は組織処置要素が動作するたびに（又は動作する直前に）繰り返される。例えば、校正プロセスは、インスリンポーラス注射中に繰り返されて、誘導された適切な血管拡張反応を確実なものとする。

【0077】

いくつかの実施形態において、事象関連の校正を使用して、例えば標的組織部位の酸化窒素及び/又はノルアドレナリンのレベルを含むが、これらに限定されない、神経反応に影響を与える因子の変動による、軸策反射等の神経反応における徐々に出現する変動の発生を防止又は低減し得る。

【0078】

いくつかの実施形態において、例えば加熱等の組織処置が処置範囲に適用された際に、例えば血管拡張等の所望の組織パラメータを測定（レーザードップラーフローメトリー（LDF）を使用し得る）しながら、処置パラメータ、例えば温度がデバイスのコントローラにより徐々に調整されて、フィードバック校正ループを形成し得る。血管拡張が意図する値に到達したら、組織処置の量又は速度が安定化されて、ある期間に亘ってその拡張レベルが維持される。

40

【0079】

いくつかの実施形態において、校正プロセスは、組織処置又は刺激中にも繰り返される。この場合、前述したように、開始後の加熱等の処置は、次いで血管拡張レベル等の所望の組織パラメータ（一つ又は複数）を維持するように調整され、標的レベルに安定化され

50

、処置全体中により安定化される。例えば血管拡張レベル等の所望の組織パラメータの安定化は、血液中への薬物の吸収も安定化し、薬物動態及び薬力学の一貫性及び再現性を改善する。いくつかの実施形態によれば、例えば血管拡張レベル等の、所望の組織パラメータ（一つ又は複数）に従って組織処置レベルを制御することは、例えば、処置デバイスの電力消費も低下させ得る。

【0080】

例えば加熱の場合、閾値温度を超える所定の温度への短時間の加熱は、軸索反射反応及び血管拡張を開始させるため、軸索反射の遅れ効果により、温度を長時間高く維持する必要はないと思われる。温度の低下は、電力消費を低下させる。

【0081】

いくつかの実施形態において、校正プロセスは、処置中も繰り返される。そのような場合、薬物投与等の処置が開始される。次に、薬物投与の効果に関して刺激効果が校正され、従って（例えば）薬物のレベルが所望の刺激量を校正するのに使用され得る。

【0082】

いくつかの実施形態において、血管拡張を誘導する神経反応は、薬物注入領域の近辺に、圧力、マッサージ、振動、吸引及び/又はその他の当技術分野にて公知の機械的刺激を含むが、これらに限定されない一つ又はそれ以上の機械的力を適用することにより刺激される。これらの組織処置又は刺激は、侵害受容軸索反射も刺激することが公知である。機械的刺激の利点の中でも、機械的刺激は薬物を損傷せず、一方、例えば37°Cを超える加熱は、インスリンを損傷する可能性がある。適用される機械的力の校正は、上述した手順の一つを使用して行われ得る。

【0083】

いくつかの実施形態において、血管拡張を誘導する神経反応は、加えて、トラジン、ナフチドロフリル又はスロクチジル等の任意の公知の末梢血管拡張剤を含み得る追加の物質の一つ又はそれ以上を、薬物注入領域の近辺へ注入することによっても刺激され得る。いくつかの実施形態において、測定される組織領域の近辺内への追加の物質注入は、薬物と該一つ又はそれ以上の物質との間の化学的又は他の反応を引き起こし又は引き起こすことなく、薬物の薬物動態及び/又は局所血液かん流を修正する。この効果は、上述した刺激の形態と相加又は相乗し得る。例えば、血管拡張を誘導するニトロプルシドは、薬物注入組織領域内の血液かん流を改善し得る。他の例は、VRL受容体を介した神経反応を刺激し、熱刺激と同様の反応を生成するカプサイシンである。適用される一つ又はそれ以上の追加の物質のレベルの校正は、上述した手順の一つを使用して行われ得る。いくつかの実施形態において、血管拡張を誘導する神経反応は、加えて、薬物注入領域の近辺に電流（組織血液流を増大させることで知られる）を適用することにより刺激され得る。適用される電流レベルの校正は、上述した手順の一つを使用して行われ得る。

【0084】

いくつかの実施形態において、血管拡張を誘導する神経反応は、上記に示唆した刺激の種類を組み合わせて介して刺激され得る。例えば低温の熱（例えば37°C未満）と機械的刺激を組み合わせることによって、過剰な熱により薬物分子を損傷することなく、より良好な神経反応が達成され得る。他の非限定的な例は、低温の熱（例えば37°C未満）と追加の物質の注入との組み合わせで、過剰な熱により薬物分子を損傷することなく、神経反応を得ることを含む。他の非限定的な例は、低いレベルの熱刺激（例えば37°C未満）の適用と電流の適用とを組み合わせで、過剰な熱により薬物分子を損傷することなく、組織血液かん流をより効率的に増大させることを含む。

【0085】

いくつかの実施形態において、侵害受容軸索反射等の誘導された神経反応は、毛細血管の細孔の拡大と、毛細血管壁透過性の増大も誘導し得る。この効果も、毛細血管壁を介した前記薬物の吸収の改善に有意である。

【0086】

本発明の任意の実施形態において、組織処置要素は、基礎又はポーラスインスリン送達

10

20

30

40

50

中、インスリンが注入される組織領域を処置するために使用され得る。組織処置の可能な一つの効果は、血液及び/又はリンパ系内へのインスリンの吸収効率を改善し、それにより所望の代謝効果の形成に必要なインスリン量を低減することである。一つの仮説に束縛されることなく、過剰なインスリンレベルの望ましくない副作用、例えば過剰な体重増加が低下し得る。

【0087】

いくつかの実施形態によれば、組織処置の他の効果は、組織注入領域に残留するインスリンの量及び持続時間の改善及び低下であり、これは、インスリンが血液及び/又はリンパ系内により速く吸収されるためである。一つの仮説に束縛されることなく、過剰なインスリンレベルの望ましくない局所副作用、例えば脂肪肥大又は局所過敏等が低減され得る。また、本発明の組織処置要素を使用する他の可能な利益は、局所血液かん流の増大を誘導することであり、それにより現在の注入セットで見られる局所炎症作用が低減される。組織標的範囲を処置する他の可能な利益は、インスリン注入部位上のインスリンの短期間及び長期間の局所作用の低減であり、従って組織処置要素は、同一の送達部位の使用の持続時間を延長することができ、注入セットの機能の寿命を延長し得る。

10

【0088】

本発明のいくつかの実施形態において、刺激プロトコールは、使用される薬物送達モードに応じて、コントローラにより決定され得る。例えば、組織刺激方法は、選択的な又は予めプログラムされたポーラスの薬物送達プロトコールに関して短時間作動されて、インスリン吸収を押し上げ得る。いくつかの実施形態において、組織及び/又は皮膚処置方法は、分裂波、平方根及び他のポーラスパターンを含むが、これらに限定されない複雑な予めプログラムされたポーラスの要素のうちの全部またはいくつかの部分形成し得る。刺激は、標準的なポーラスプロトコールの初期段階に関して、詳細には分裂ポーラスの予めプログラムされた成分に関して、又はスクエアポーラスの関心の間隔にて作動され得る。刺激は、ポーラスの種類とは、独立して予めプログラムされた負荷サイクルによっても作動され得る。更に、断続的な作動は、基本比率の個々のポーラス送達成分と同期され得る。

20

【0089】

別に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、この発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同一の意味を有する。本明細書に提供される材料、方法及び実施例は、単なる例示であり、本発明を限定することを意図するものではない。

30

【0090】

前述において、糖尿病の処置用のインスリンの薬物送達に関して記載してきたが、これは、本発明の実施例を限定するものではない。本発明の薬物送達デバイスを用いて、例えば低酸素症、貧血、コレステロール、脳卒中、心臓等を含むが、これらに限定されない任意の更なる慢性又は急性状態を処置することができる。

【0091】

本発明の方法及びシステムの実施は、所定の選択された課題又は段階を手動で、自動的に、又はその組み合わせにて実行又は完了することを含む。更に、本発明の方法及びシステムの好ましい実施形態の実際の機器類及び備品によれば、数個の選択された段階は、ハードウェア又は任意のソフトウェアの任意のオペレーティングシステム上で実施され得る任意のファームウェア、又はその組み合わせにより実施され得る。例えば、ハードウェアとして、本発明の選択段階は、チップ又は回路として実施し得る。ソフトウェアとして、本発明の選択段階は、任意の適切なオペレーティングシステムを使用してコンピュータにより遂行される複数のソフトウェアの指令として実施され得る。いずれの場合も、本発明の方法及びシステムの選択段階は、複数の指示を遂行するための計算プラットフォーム等のデータプロセッサにより行われるものとして記載され得る。

40

【0092】

本発明は、「処理ユニット」又は「コンピュータ」又は「コンピュータネットワーク」

50

に関連して記載しているが、データプロセッサ及び/又は一つ又はそれ以上の指示を遂行する能力を特徴とする任意のデバイスは、コンピュータとして記載され得ることに留意すべきであり、それらはPC（パーソナルコンピュータ）、サーバー、ミニコンピュータ、携帯電話、スマートフォン、PDA（パーソナルデータアシスタント）、ポケットベルを含むが、これらに限定されない。互いに連絡する任意の二つ又はそれ以上のそれらのデバイス、及び/又は任意の他のコンピュータと連絡する任意のコンピュータは、「コンピュータネットワーク」を含み得る。

【図面の簡単な説明】

【0093】

【図1】図1は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテル周囲の皮膚に対して取り付けられた加熱要素と組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

10

【0094】

【図2】図2は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテルチューブ内に埋設された加熱要素と組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

【0095】

【図3】図3は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテルチューブ内に埋設された電気ワイヤと組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

【0096】

【図4】図4は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテルチューブに取り付けられた電気ワイヤと組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

20

【0097】

【図5】図5は、本発明のいくつかの実施形態による、薬物送達のためのカテーテルと薬物送達ポンプ間の典型的なコネクタであり、該コネクタは、薬物送達のためのチューブ及び電気ワイヤを接続する。

【0098】

【図6】図6は、本発明のいくつかの実施形態による、使い捨て部分と再利用可能な部分とから形成されるインフュージョンカテーテルと組み合わせた、組織領域処置のための典型的なデバイスである。

【0099】

【図7】図7は、本発明のいくつかの実施形態による、使い捨て部分と再利用可能な部分とから形成されるインフュージョンカテーテルと組み合わせた、組織領域処置のための典型的なデバイスである。

30

【0100】

【図8】図8は、本発明のいくつかの実施形態による、使い捨て部分と再利用可能な部分とから形成されるインフュージョンカテーテルと組み合わせた、組織領域処置のための典型的なデバイスである。

【0101】

【図9】図9は、本発明のいくつかの実施形態による、使い捨て部分と再利用可能な部分とから形成されるインフュージョンカテーテルと組み合わせた、組織領域処置のための典型的なデバイスである。

40

【0102】

【図10】図10は、本発明のいくつかの実施形態による、インフュージョンカテーテル及び薬物送達ポンプと組み合わせた、組織領域処置のための典型的なデバイスである。

【0103】

【図11】図11は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテル周囲の皮膚に対して取り付けられた機械的振動要素と組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

【0104】

【図12】図12は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテル周囲の皮膚に対して取り付けられた機械的振動要素と組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテル

50

である。

【0105】

【図13】図13は、本発明のいくつかの実施形態による、薬物送達ポンプにより制御されるエアクッションを使用した、カテーテル周囲の皮膚をマッサージするマッサージ要素と組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

【0106】

【図14】図14は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテル周囲の皮膚に作用する吸引要素と組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

【0107】

【図15】図15は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテルの内外へ注入流体を移動する追加のポンピング要素を有する、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

10

【0108】

【図16】図16は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテルの内外へ注入流体を移動する追加のポンピング要素を有する、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

【0109】

【図17】図17は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテルに近接する皮膚の音響励起を伴う、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

【0110】

【図18】図18は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテルに近接する皮膚を照射する光放射源と組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

20

【0111】

【図19】図19は、本発明のいくつかの実施形態による、カテーテルに近接する皮膚を照射する光放射源と組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

【0112】

【図20】図20は、本発明のいくつかの実施形態による、薬物送達のための典型的なダブルルーメンカテーテルである。

【0113】

【図21】図21は、本発明のいくつかの実施形態による、注射器挿入のためのポートと組み合わせた、薬物送達のための典型的なカテーテルである。

30

【0114】

【図22】図22は、本発明のいくつかの実施形態による、その下部に薬物が注射される皮膚及び組織領域を励起するための典型的なデバイスである。

【0115】

【図23】図23は、本発明のいくつかの実施形態による、インスリン薬力学を改善するための典型的なデバイスである。

【0116】

【図24】図24は、本発明のいくつかの実施形態による、U字ヒーターを有する、インスリン送達のためのインフュージョンカテーテルである。

40

【0117】

【図25】図25は、本発明のいくつかの実施形態による、円形の薄いヒーターを有する、インスリン送達のためのインフュージョンカテーテルである。

【0118】

【図26a】図26aは、本発明のいくつかの実施形態による、処置を伴う、又は伴わないインスリン効果のグラフの例である。

【0119】

【図26b】図26bは、本発明のいくつかの実施形態による、処置を伴う、又は伴わないインスリン薬物動態のグラフの例である。

【0120】

50

【図27】図27は、カテーテル周囲の皮膚に対して取り付けられた放射要素と組み合わせた、薬物送達のためのカテーテルの概略図である。

【0121】

【図28】図28は、カテーテルチューブを通して光を案内する放射源と組み合わせた薬物送達デバイスの概略図である。

【0122】

【図29】図29は、カテーテルチューブを通して光を案内する放射源と組み合わせた薬物送達デバイスの概略図である。

【0123】

【図30】図30は、カテーテルチューブを通して光を案内する放射源と組み合わせた薬物送達デバイスの概略図である。

10

【0124】

【図31】図31は、カテーテルチューブを通して光を案内する放射源と組み合わせた薬物送達デバイスの概略図である。

【0125】

【図32】図32は、カテーテルチューブを通して光を案内する放射源と組み合わせた薬物送達デバイスの概略図である。

【0126】

【図33】図33は、カテーテルチューブを通して光を案内する放射源と組み合わせた薬物送達デバイスの概略図である。

20

【0127】

【図34】図34は、カテーテルチューブを通して光を案内する放射源と組み合わせた薬物送達デバイスの概略図である。

【0128】

【図35】図35は、カテーテルチューブを通して光を案内する放射源と組み合わせた薬物送達デバイスの概略図である。

【0129】

【図36】図36は、カテーテルチューブを通して光を案内する放射源と組み合わせた薬物送達デバイスの概略図である。

【0130】

30

【図37】図37は、カテーテルチューブを通して光を案内する放射源と組み合わせた、光学センサを伴う薬物送達デバイスの概略図である。

【0131】

【図38】図38は、本発明のいくつかの実施形態による、加熱要素と組み合わせた、典型的な埋め込まれた薬物送達デバイスである。

【0132】

【図39】図39は、本発明のいくつかの実施形態による、薬物注入領域の上方の皮膚に取り付けられた加熱要素と組み合わせた、典型的な埋め込まれた薬物送達デバイスである。

【0133】

40

【図40A】図40Aは、本発明による埋め込まれた薬物送達デバイスの実施形態の概略ブロック図である。

【図40B】図40Bは、本発明による埋め込まれた薬物送達デバイスの実施形態の概略ブロック図である。

【図40C】図40Cは、本発明による埋め込まれた薬物送達デバイスの実施形態の概略ブロック図である。

【図40D】図40Dは、本発明による埋め込まれた薬物送達デバイスの実施形態の概略ブロック図である。

【0134】

【図41-1】図41A-Bは、本発明による図40のA~D埋め込まれた薬物送達デバ

50

イスの実施形態の概略ブロック図である。

【図 4 1 - 2】図 4 1 C - D は、本発明による図 4 0 の A ~ D 埋め込まれた薬物送達デバイスの実施形態の概略ブロック図である。

【0 1 3 5】

【図 4 2】図 4 2 は、本発明による別の典型的な方法のフローチャートである。

【0 1 3 6】

【図 4 3 A】図 4 3 A は、本発明による埋め込まれた薬物送達デバイスの実施形態の概略ブロック図である。

【0 1 3 7】

【図 4 3 B】図 4 3 B は、本発明による埋め込まれた薬物送達デバイスの実施形態の概略図である。

10

【0 1 3 8】

【図 4 4 - 1】図 4 4 A は、本発明による埋め込まれた薬物送達デバイスの典型的な実施例の概略図である。

【図 4 4 - 2】図 4 4 B - C は、本発明による埋め込まれた薬物送達デバイスの典型的な実施例の様々な概略図である。

【0 1 3 9】

【図 4 5】図 4 5 は、本発明による処置方法で使用される薬物送達デバイスの概略ブロック図である。

【0 1 4 0】

20

【図 4 6】図 4 6 は、本発明による処置校正プロセスのフローチャートである。

【0 1 4 1】

【図 4 7】図 4 7 は、本発明による処置校正プロセスのフローチャートである。

【0 1 4 2】

【図 4 8】図 4 8 は、第一デバイス又は第一部分が、組織又は血管に挿入された注入ポンプの留置カテーテルである、本発明のいくつかの実施形態による典型的な薬物送達デバイスである。

【0 1 4 3】

【図 4 9】図 4 9 は、皮膚の取り付け部が、電源、筋起源、皮膚に対する接着剤、筋起源と皮膚との間の整合層を含む、本発明のいくつかの実施形態による典型的な薬物送達デバイスである。

30

【0 1 4 4】

【図 5 0】図 5 0 は、処置要素により提供される加熱温度を制御して、温度感応性薬物の分解を防止するための典型的な方法を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0 1 4 5】

薬物送達のための方法及びシステム

本発明は、カテーテルにより組織内へ注入され、血液又はリンパ系内へ吸収される薬物の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを改善、修正及び/又は安定化するためのデバイスに関する。本願のいくつかの実施形態に記載されるデバイスは、薬物送達部位の近辺に追加の処置又は刺激を適用する。処置は、以下の組織処置様式の一つ又は組み合わせであってもよい：加熱、温度の変更、マッサージ、機械的振動、音響振動、超音波、吸引、追加の物質又は化学物質の注入、低電界の適用、低磁場の適用、光照射、赤外線（「RF」）照射、マイクロ波（「MW」）照射、等。いくつかの実施形態において、デバイスは、組織内に挿入して、物質を注入組織領域内へ注入するためのカテーテルを有する。注入組織領域（即ち、注入領域）は、皮膚層若しくは皮下組織、又は任意の器官内若しくは臓内より深い組織要素の一つであり得る。

40

【0 1 4 6】

カテーテルは、皮膚に接着してカテーテルをその位置内へ固定し、誤って引き抜かれることを防止する固定機械部分を有していてもよい。カテーテルの基端は、薬物の注入プロ

50

ファイルを制御する薬物送達デバイスに接続され得る。いくつかの実施形態において、薬物送達デバイスは、注入組織領域に適用される追加の処置も制御する。それらの実施形態において、薬物送達デバイスと処置デバイスとの間に連絡チャンネルが存在する。連絡は、有線又は無線のいずれかであり得る。処置デバイスの部分は、薬物送達デバイスの内部又は外部に配置され得る。いくつかの実施形態において、薬物送達デバイスは、例えばインスリンポンプ等の薬物送達ポンプである。

【0147】

いくつかの実施形態において、本発明は、薬物を組織領域内に注入するポンプにより制御されるデバイスであり、該ポンプは、追加の処置を薬物送達部位の近辺に適用する。いくつかの実施形態において、ポンプの電子処理ユニットは、所定のプロトコール又はアルゴリズム、及び任意の追加の入力及び/又は適用された処置の薬物注入プロファイルに基づき動作する。いくつかの実施形態において、ポンプの電子処理ユニットは、処置デバイス処理ユニットと連絡し、該処理ユニットは、所定のプロトコール又はアルゴリズムに基づき、また適用された処置の薬物注入プロファイルに従って動作する。いくつかの実施形態において、デバイスは、ポンプの内臓式通信機能を使用してポンプの状況を定期的に問い合わせる。受信したデータに基づき、デバイスは、適用される処置の所定のプロトコール又はアルゴリズムに従って動作する。

10

【0148】

いくつかの実施形態において、デバイスは、ポンプにより制御されず、また薬物送達ポンプとの連絡を全く有さない。代わりに、デバイスは、カテーテルを介して薬物送達プロファイルを検出し、所定のプロトコール又はアルゴリズムに従って処置を適用する。そのような実施形態において、処置デバイスは、カテーテル内部の薬物注入流を検出し、デバイス処理ユニットに情報を提供するセンサを含み、該処理ユニットは、所定のプロトコール又はアルゴリズム、及び適用された処置の注入プロファイルに基づき動作する。薬物流は、例えば透明カテーテル内の薬物流を検出する光学センサ、レーザードップラーセンサ、超音波ドップラーセンサ、圧力センサ、導電性センサ、磁場下で注入流体の流速の変化を測定できるインダクタンスセンサ等の任意の従来のセンサにより検出され得る。いくつかの実施形態において、薬物流センサは、薬物注入流の存在だけでなく、注入速度も検出し、その情報を処置アルゴリズム内で使用する。いくつかの実施形態において、薬物注入センサは、薬物送達ポンプモーター又は電子機器の電磁又は音響放出を検出する。いくつかの実施形態において、デバイスは、組織のいくつかの追加のパラメータを感知し、その情報も処置アルゴリズム内で使用する。

20

30

【0149】

いくつかの実施形態において、組織処置は、その内部に薬物が送達される組織領域の温度を制御する。いくつかの実施形態において、温度制御は、温度上昇プロファイルを公知の速度に設定、公知の期間の温度安定化、及び自然の組織温度に戻ることに伴うプロファイルの終了であり得る。このプロファイルは、薬物注入組織領域を加熱するヒーターにより誘導され得る。薬物注入組織領域の処置又は励起のための他の温度プロファイルも可能である。例えば、血液かん流を低下させるための又は薬物に関する特定の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを誘導するための冷却プロファイル、又は薬物の薬物動態又は薬力学を更に改善するための短い時間間隔の加熱である。いくつかの実施形態において、温度プロファイルは、薬物注入組織領域よりも広い領域に適用され得る。そうすることにより、薬物注入組織領域の近辺の血液かん流も改善し、吸収容積を増大させることにより循環内への薬物吸収速度が更に高まる。いくつかの実施形態において、温度プロファイルは、薬物注入組織領域よりも狭い領域に適用されて、電池寿命を節約し得る。

40

【0150】

本発明のいくつかの実施形態による、その内部に薬物が送達される組織領域を加熱するためのデバイスを図1に示す。この実施形態において、インフュージョンカテーテルは、カテーテル周囲の皮膚に対して取り付けられた加熱要素と組み合わされている。処置デバイスは、平坦な円形構造7であり、カテーテルチューブ5が皮下組織に入るための開口部

50

をその中心部に有する。カテーテルの他の端は、薬物送達ポンプに接続している。図示する実施形態において、処置デバイスは加熱要素2を含み、該加熱要素は、その上部に加熱要素（例、抵抗器）が設けられたプリント回路基板を含み得る（当業者により理解され得るように、他の加熱要素タイプも使用し得る）。いくつかの実施形態において、プリント回路基板は、温度センサ3を有する。いくつかの実施形態において、より厳密な温度プロファイルが使用される場合に、冷却要素を含んでもよい。

【0151】

加熱要素は、加熱要素を制御して（例、オン/オフ、又は電力の増大/低下）、アルゴリズムに従って皮膚温度を要求される温度に安定化するコントローラを含み得る。いくつかの実施形態において、温度は、一方では皮膚を刺激しないように、他方では組織上で十分な効果を有するために、32～40 であってもよい。温度安定化アルゴリズムは、当技術分野にて周知であり、比較的簡素なコントローラ/処理ユニット又はASICにより実行され得る。皮膚又は組織損傷は適用される温度と熱暴露時間に依存し、それ故、数分間の短時間にて42 程度迄の更に高い温度を使用し得る。

10

【0152】

いくつかの場合にて、より低い加熱温度が必要とされ得る。例えば、Novolog (aspart) インスリンは、37 の最大限界温度に暴露され得る（FDA文書NDA 20-986/S-024, 「NovoLog Insulin aspart (rDNA) Injection」, 7/26/04）。このような実施形態において、インスリン注入部位の直近が37 未満である限り、皮膚温度は僅かに高いものであり得る。この場合に関して、図1に示す本発明による加熱構造においては、デバイスが組織を温めインスリンを温めないため、注射されるインスリン自体に影響を与える温度変更が最小である一方、最大の熱刺激が組織に適用されて、局所血液かん流が増大されるため利点が存在する。また図1に示すように、加熱要素2は、インスリンインフュージョンカテーテル5と接触していない。そのため、本発明はインスリンカテーテル5と加熱要素2との間の熱的分離7も提案し、それ故インスリンが過熱されず、高温に対する暴露が最小である。

20

【0153】

いくつかの実施形態において、追加の又は代替的な温度センサ4がカテーテルチューブ5の内部に配置されている。この温度センサにより、薬物注入組織領域の温度がより良好に制御される。詳細には、第一に、領域内の血液かん流の最適な刺激を得るために、皮膚により高い温度が使用され得る場合でも、組織内部のインスリン限界温度が回避され得る。また、薬物注入領域内部の温度を最適な温度へ調整することにより、より良好な薬物化学プロセスの安定化、薬物動態、血液系内への吸収、及び/又は薬力学が達成され得る。周囲温度の変動及び他の因子により誘導される、薬物注入領域内での局所温度の変動は、薬物の血液吸収速度の変動を誘導し、薬物の薬物動態及び薬力学のより大きい変動性を誘導する。前述したように、インスリン送達の場合、血液内へのインスリン吸収の一時的プロファイルの変動性を低減することが重要であり、より厳しい局所温度制御は糖尿病患者の血糖値調節を有利に改善し得る。

30

【0154】

いくつかの実施形態において、加熱要素2及び一つ又は二つの温度センサ3及び4が、ケーブル6を介して薬物送達ポンプに接続されている。この実施形態において、薬物送達ポンプは、電源と、処置プロセスのコントローラとを含み得る。

40

【0155】

いくつかの実施形態において、加熱要素2を覆う要素7は、熱的に分離する。詳細には、要素7は、組織が加熱される際の環境に対する熱消散を低減する。前述したように、要素7は、カテーテル5内の薬物をヒーター（一つ又は複数）の高い温度に対する暴露から熱的分離し得る。薬物注入組織領域を冷却する場合、要素7は、冷却した組織領域への環境からの熱の移動を低減する。これはまた環境及び周囲温度が変化した場合の注入組織領域の熱安定化を容易にもし得る。

【0156】

50

いくつかの実施形態において、図 1 に示すように、加熱デバイスは接着剤層（テープ）1 により組織に取り付けられている。接着剤層は、加熱要素も覆い得る。いくつかの実施形態において、接着剤層は、熱伝導性接着剤、又は薄い接着剤層であってもよい。接着剤層は、カテーテルの挿入及び加熱デバイスの取り付け前にユーザにより剥がされる積層体（図 1 に示さず）により覆われて提供されてもよい。一般に、カテーテル挿入のために、デバイスにはカテーテル内部にて無菌針（図に示さず）が提供され、これはカテーテルが要求される組織領域に挿入された後に引き抜かれる。

【0157】

いくつかの実施形態において、図 1 に示す加熱デバイスは、皮膚と接触する接着性の熱伝導層、温度センサを有する電気絶縁層、加熱層、熱的分離層、及び必要であれば、加熱デバイス 2 を更なる熱的分離物 7 に取り付けするための接着層を含む。全部の層は印刷技術及び大量生産方法を使用して製造することができる。

10

【0158】

薬物が送達される組織領域を加熱するための他のデバイスを、図 2 に示す。この実施形態において、インフュージョンカテーテルは、先端部 5 0 内に加熱要素 5 2 を含み、該要素は、注入組織領域に近接している。加熱要素は、十分な抵抗と、良好な強度及び耐久性を有する導線から形成されてもよい。例えば、タングステンワイヤ又は薄い銅細長片の沈着物が、通常この目的に使用される。加熱要素 5 2 は、チューブの製造中、当技術分野にて公知の方法を使用してカテーテルチューブ内に埋設され得る。例えば、これはワイヤコイルを薄壁チューブ上に巻き付けた後、それを第二のポリマー層で覆うことにより行うことができる。加熱ワイヤコイル 5 1 の他の側は、チューブ内で上方にも向かっている。いくつかの実施形態において、加熱ワイヤは、単一の輪状物、又はジグザグ、又は注入組織領域に要求される熱を提供するよう効率よく製造できるいずれかの他の形態に成形され得る。組織内部の加熱の利点は、薬物注入領域の周囲の加熱される組織の容積がより小さく、それ故必要な電力が少なくなることである。また、通常皮下組織内の加熱された容積が、周囲温度によって変動し得る皮膚温度からより良好に分離される。しかしながら、この場合、カテーテル温度は、インスリンよりも温度上昇に高い感受性を有する薬物の場合、注入薬物の性質を変更しない温度に制限され得る。図 1 に示した外部加熱構造において、空間温度分布は、皮膚温度と、カテーテル先端の周囲であるが該先端に近接しない組織領域が、温度感受性薬物に損傷を全く生じないより高い温度であり得るようなものである。外部加熱構造では、高温は依然として薬物注入組織領域、又は薬物注入組織領域の周囲の組織領域の部分に影響を与えるが、より高い温度に対する薬物の暴露がより制限され得る。

20

30

【0159】

いくつかの実施形態において、カテーテルチューブ内部に温度センサ 5 3 も配置される。このセンサは、注入組織領域の温度を監視する。この温度センサにより、注入組織領域の温度はより良好に制御される。薬物の化学分解及び崩壊プロセス、又は薬物動態若しくは血液系内への吸収動力学のより良好な安定化により、改善された、及びより再現可能な薬力学的プロファイルが達成され得る。このデバイスにおいて、処置デバイス内又は薬物送達ポンプ内のいずれにコントローラが存在してもよく、アルゴリズムに従って加熱流を制御して注入組織領域の温度を要求される温度に及び持続時間に安定化する。

40

【0160】

いくつかの実施形態において、カテーテルの身体への取り付けを支持するデバイス要素 5 6 は、熱的分離されて、加熱要素の電力要求を更に減少させ、引いては電池重量を減少させる。加熱デバイスは、図 2 に示すように、接着層 5 5 により組織に取り付けられる。接着剤層は、カテーテルの挿入及び加熱デバイスの取り付け前にユーザにより剥がされる積層体（図 2 に示さず）で覆われた状態となり得る。いくつかの実施形態において、他の温度センサ 5 4 が皮膚と接触して温度安定化アルゴリズムを改善し得る。いくつかの実施形態において、皮膚温度のみがカテーテル加熱要素と併せて使用される。いくつかの実施形態において、組織の内部及び外部に提供された加熱要素が使用され得る。

50

【0161】

カテーテルの他の側は、薬物送達ポンプに接続している。いくつかの実施形態において、主題の開示にて詳細されるこの構造及び他の構造において、処置デバイスと薬物送達ポンプとを接続する全部のワイヤが、図3のチューブ断面図に示すように、ポンプに接続するカテーテルチューブ内に埋設され得る。いくつかの実施形態において、ワイヤは、図4のチューブ断面図に示すように、チューブの外側に取り付けられる。ワイヤをチューブに埋設し、又は取り付けることにより、ユーザにおけるデバイスの快適さを向上させることができる（例、装着及び取扱い）。

【0162】

図3及び図4に示すワイヤは、好ましくは薬物送達ポンプに接続される。いくつかの実施形態において、使い捨てカテーテル及び処置デバイスの薬物送達ポンプに対する接続に、2つのコネクタが使用され得る。第一のコネクタは、カテーテルチューブを、目下確立されたポンプ、例えば目下市販されている多数のインスリンポンプに接続する。第二のコネクタは、処置デバイスにより使用されるワイヤを、ポンプユニットと処置デバイスユニット間、又は電源との間で連絡させるために接続し、又は組織パラメータ及び/又は注入パラメータの感知に使用されるセンサを、ポンプユニットに接続するために使用され得る。ワイヤコネクタは、電線接続用の公知のコネクタの一つであってもよい。電線と注入チューブに2つの別個のコネクタを使用する場合、ワイヤもチューブと別個であり得る。

10

【0163】

いくつかの実施形態において、図5に示すように、チューブコネクタ102と電線コネクタ103～106は、一つのハウジング101内に組み合わせ得る。単一コネクタハウジングのオプションはユーザの取扱いにとって、即ちカテーテルと処置デバイスをポンプユニットに取り付け、及び取り外す際に快適であり得る。コネクタハウジングはまた公知の先行技術の留め具又はロック機構を含んで、ロック機構が押され又は開放されたときのみコネクタの接続解除を可能にするようにしてもよい。そのようなロック機構は注入流体のコネクタからの漏れの危険を低減し得る。

20

【0164】

図5において、4つのワイヤが、ポンプユニットによる処置デバイスの制御に使用され、また処置レベル又は効果を測定して処置効果を要求されるレベルに安定化するセンサを接続するのに使用される。他の処置、センサ、及びデバイス構造の場合、異なる数のワイヤが、コネクタを介して接続され得る。

30

【0165】

いくつかの実施形態において、同様のコネクタが処置デバイス側でも使用され得る。これらの実施形態は、インフュージョンカテーテル及び薬物送達ポンプが、例えば2～3日間等、長時間使用される場合、ユーザにとってより快適であり得る。ある時間中、薬物送達ポンプは、ユーザの身体から引き離されてチューブの最小重量及び長さをユーザの身体と接触させたままで残留させ得る。これらの実施形態は、便利であり、またシャワーを使用する際により快適であり得る。そのような場合、チューブ及びワイヤは、両方の端部上のコネクタ、処置デバイス端部のみのコネクタ、又は薬物送達ポンプデバイス端部のみのコネクタのいずれかを含み得る。処置デバイス側にコネクタを有する場合、他の選択肢は、処置デバイスと薬物送達ポンプとを接続する使い捨てチューブを有することを含み、ここで再利用可能な電気ケーブルが薬物送達ポンプに取り付けられ、処置デバイスを接続するためのコネクタを含む。いくつかの実施形態において、チューブ及びワイヤは、カテーテル又はその固定デバイスと同様に、例えば通常のインスリン注入セットのチューブ及びカテーテルが設計されるように使い捨てであってもよい。

40

【0166】

いくつかの実施形態において、処置デバイスは、2つの部分から構成されてもよく、図6に示すように、1つは使い捨てで、1つは再利用可能である。使い捨て部分は、組織内に挿入されるカテーテル150と、挿入機構（図に示さず）とを含む。いくつかの実施形態において、処置デバイスは、皮膚取り付け部分151及びアダプタ機構152も含んで

50

、2つの部分を接続し得る。いくつかの実施形態において、処置デバイスは、例えば加熱要素（熱処置の場合、あるいは本発明の他の組織処置又は励起方法のための他の要素）等の処置要素の全部又は一部を含み得る。いくつかの実施形態において、処置デバイスは、一つ又はそれ以上のセンサを含んでもよい。

【0167】

再利用可能な部分155は、処置要素の全部又は一部を含んでもよい。再利用可能な部分155は、処理ユニット、一つ又はそれ以上のセンサ、及び電源を含んでもよい。電源は、充電式電池であってもよい。図6に示すように、2つの部分が機械的ロック機構153と電気接続用の4つのピン154により取り付けられている。充電式電池の場合、ユーザは、交代させる2つの再利用可能なユニット155を有してもよく、1つは処置デバイスに取り付けられる一方、他の1つは充電されたままでいる。処置デバイス内の電池が空であるか、損傷されたか、又はユーザが指示されたとき（特定の電池スケジュールに基づき）、ユーザは2つの再利用可能なユニット間を交換する。充電器ユニットは、再利用可能なユニット155に容易に一致する使い捨て部分152として、同一の機械的及び電氣的接続を有している。

10

【0168】

いくつかの実施形態において、再利用可能な部分は、有線、無線、ワイヤ線又は任意の他の接続を使用して、連絡チャネルを介して薬物送達ポンプと連絡する。いくつかの実施形態において、処置デバイスは、薬物送達ポンプとの連絡を全く有さない。例えば、図6に示さないカテーテルチューブのみが、薬物送達ポンプに接続され得る。

20

【0169】

その結果として、インスリンポンプの場合、このデバイスは現在市販されている及び開発中の多数の連続皮下インスリン注入ポンプと共に、同様の目的で使用することができる。処置デバイスは、それ自体でインスリンボラスの注入を同定し、それに従って処置プロトコルを開始する。インスリン注入の開始は、前述したように、チューブに接続する透明チューブ上の光学センサ、レーザードップラーセンサ、超音波ドップラーセンサ、圧力センサ等の処置デバイス内のセンサにより、又は適用された磁場でチューブ内の導電率センサにより、又はチューブ内の注入流体の温度センサにより同定することができる。代替的に、処置デバイスは、ポンプモーター電磁放出又は音響放出を同定して、ボラス期間を検出してもよい。例えば導電率センサ等、注入流体との接触を要するセンサは、使い捨て部分152内に配置される。他のセンサは、使い捨て部分又は再利用可能な部分のいずれかの内部に存在してもよく、これらセンサは要求される注入流体の一つ又は複数のパラメータの測定を可能にする当技術分野にて公知の機械的構造を各々有する。

30

【0170】

いくつかの実施形態において、インスリンポンプに取り付けられた別個のユニットがインスリンボラスの送達を検出し、有線又は無線連絡のいずれかにより情報を処置ユニットに送信して処置を開始させる。別個のユニットは、ポンプモーターの電磁又は音響放出を感知してもよく、又はポンプボタンが押された際にポンプを読み、又はポンプディスプレイ若しくはポンプの他の指示器を読み、又は組織処置デバイスの手動の動作のポンプ上に配置された追加のボタンを有する。いくつかの実施形態において、再利用可能なユニットは、ユーザが処置の開始を所望する場合に、該ユーザが使用（例、押す）するための少なくとも一つユーザインプット（例、ボタン）を有してもよい。

40

【0171】

いくつかの実施形態において、再利用可能な部分又は使い捨て部分は、電気ケーブルにより第三のユニットに接続され、該第三のユニットは、デバイスの電源、制御ユニット又は他の電子部分を含み得る。いくつかの実施形態において、単一の部分である使い捨て処置デバイスが、第三のユニットに電気接続される。

【0172】

本発明の代替的な実施形態を図7に示し、ここで再利用可能な部分は、使い捨て部分163と皮膚との間に挿入される薄い円盤160の形状を有する。薄い円盤160は、温度

50

センサを伴うヒーターであってもよく、該ヒーターは、カテーテル挿入範囲の周囲の皮膚の温度の安定化の補助に使用される。いくつかの実施形態において、温度センサはサーモスタットの一部であってもよく、該サーモスタットは、ヒーター要素の電力供給ラインを接続及び接続解除することにより加熱温度を自動的に調整し、又は例えば P T C サーミスタ等の他の自己調整ヒーターであってもよく、ヒーターに供給される電力を増大又は低下させる。

【 0 1 7 3 】

いくつかの実施形態において、薄いヒーターは、印刷技術により製造され得る。いくつかの実施形態において、薄いヒーターは、0.1 ~ 0.5 mm の厚さであって良い。いくつかの実施形態において、0.5 ~ 2 mm の厚さを有するより厚いヒーターを使用し得る。また、薄い円盤は、より可撓性が高く、ユーザにとってより快適なものであり得る。組織内への挿入前に、再利用可能な円盤 1 6 0 を使い捨て部分 1 6 3 に接着又は取り付け、再利用可能なデバイスの処置要素を薬物注入組織領域上方の皮膚に接着させ得る。いくつかの実施形態において、特別な機械的治具を使用して、再利用可能な円盤 1 6 0 を使い捨て部分 1 6 3 に取り付ける。いくつかの実施形態において、インスリン注入セットに使用されるインサータ等のインサータを使用して、両方のユニットを組織に入れる。薄いヒーター円盤 1 6 0 及びカテーテル固定要素 1 6 3 は使い捨てであってもよい。いくつかの実施形態において、薄いヒーター円盤 1 6 0 は、インスリンの従来の注入セットを含む数個の従来のカテーテル固定要素に一致し得る。

10

【 0 1 7 4 】

再利用可能な処置円盤は、ケーブル 1 6 2 を使用して薬物送達ポンプ又は第三のユニットに接続される。再利用可能な処置円盤は、例えば加熱、マッサージ、振動、音響励起、光放射、R F 放射、M W 放射、電界の適用等、本願に論じられる多数の処置又は刺激を実行し得る。いくつかの実施形態において、使い捨て部分 1 6 3 は、再利用可能な部分 1 6 0 よりも幅広いため、使い捨て部分の縁が、処置デバイスを皮膚に取り付け又は固定するのに使用される。

20

【 0 1 7 5 】

図 8 は、使い捨て部分 1 7 3 がカテーテルチューブ 1 7 2、挿入機構及び皮膚接着要素 1 7 0 のみを含む代替的な実施形態を示す。カテーテルを組織内へ挿入する前に、処置デバイスがユーザの皮膚に取り付けられた際に、再利用可能な部分の処置要素 1 7 4 及び 1 7 5 が皮膚と接触するように、使い捨て部分 1 7 3 を再利用可能な部分 1 7 7 に取り付ける。いくつかの実施形態において、使い捨て部分 1 7 3 は、ロック機構 1 7 6 により再利用可能な部分 1 7 7 に取り付けられ得る。再利用可能な部分 1 7 7 は、薬物送達ポンプ又は第三のユニットに有線又は無線接続され得る。代替的に、再利用可能な部分 1 7 7 は薬物送達ポンプに接続されず、上述したように電源を含んでもよい。再利用可能な処置部分は、上記に論じた処置を実行し得る。

30

【 0 1 7 6 】

図 9 は、使い捨て部分 7 5 2 がカテーテルチューブ 7 5 1、挿入機構、皮膚接着要素 7 5 0、薬物容器及び薬物ポンプの受動部分を含む他の実施形態を示す。この実施形態において、再利用可能な部分は、処理ユニット、ポンプモーターを含み、また図 6 に示し説明したいくつかのセンサを含んでもよい。電源は、再利用可能な部分又は使い捨て部分のいずれかの内部に存在し得る。充電式電池を使用する場合、電池は、図 6 に論じたように、再利用可能な部分内に配置され得る。いくつかの実施形態において、使い捨て電池は、使い捨てユニット内に配置され得る。カテーテルを組織内へ挿入する前に、使い捨て部分 7 5 2 を、概略する電気接続するピン 7 5 4 が使い捨て部分の電気接続ピンに一致し、また再利用可能な部分内の機械的ポンプ動作機構 7 5 7 が使い捨てユニット内の薬物ポンプの受容部分に一致するように、再利用可能な部分 7 5 3 に取り付け得る。ポンプ機構は、当技術分野にて公知の多数の揚送機構の一つであり得る。例えば、蠕動ポンプの場合、再利用可能な部分内の機械的ポンプ動作機構 7 5 7 は、使い捨て部分内のチューブを加圧する蠕動ポンプの圧力輪の一部であり得る。

40

50

【 0 1 7 7 】

代替的に、再利用可能な部分内の機械的ポンプ動作機構 7 5 7 は、使い捨てユニットが低コスト部分のみを含むように、使い捨て部分内の整合ポンプ歯車を回転させるか、又はリニアスライダを移動する歯車であってもよい。いくつかの実施形態において、薬物送達ポンプのいくつかのより高価な部分を、再利用可能なユニットに含めてもよい。いくつかの実施形態において、使い捨て部分 7 5 2 は、ロック機構 7 5 6 により再利用可能な部分 7 5 3 に取り付けられる。再利用可能な部分 7 5 3 は、前述したように薬物送達ポンプ若しくは第三のユニットに無線若しくは有線接続され、又は接続されずに、電源を含み得る。再利用可能な処置部分は、上記に論じた処置を実行し得る。

【 0 1 7 8 】

図 1 0 は、薬物送達ポンプ、処置デバイス、カテーテルチューブ 7 0 1、挿入機構、皮膚接着要素 7 0 0 及び電源を含む単一の使い捨てユニット 7 0 2 が存在する、本発明の実施形態を示す。単一のユニットポンプ及び処置デバイスは、上述した処置を実行し得る。いくつかの実施形態において、直接加熱又は例えば放射の副産物等の間接的な加熱のいずれかにより達成され得る熱処置を伴う単一のユニットの場合、薬物リザーバは、加熱要素から又は加熱された領域から断熱される。これは、インスリン高温に対する感受性のため、インスリン送達の場合に有用である。いくつかの実施形態において、薬物リザーバは、薬物温度が限界温度を超えていないことを証明する温度センサも内部に有する。図 6 ~ 図 9 を参照して上述した実施形態に使用され得るものと同一の、薬物リザーバの断熱を使用し得る。

【 0 1 7 9 】

図 6 ~ 図 1 0 に概略するデバイスは、薬物注入組織領域の処置又は励起を伴うインスリン送達を提供する使い捨て及び再利用可能なユニットの異なる組み合わせの実施例である。当業者により理解され得るように、全体が使い捨てユニットであるものから、全体が再利用可能なユニットであるものに亘る（通常使い捨てであろうカテーテルを除く）他の実施形態も可能であるが、各デバイス構成要素は、その実施方法と生産コストとに従って、使い捨て又は再利用可能なユニットで提供され得る。

【 0 1 8 0 】

いくつかの実施形態において、第三のユニットは薬物送達デバイスの外部に取り付けられて、ユーザの心地よさを改善し得る。そのような場合、電線は、カテーテル長の大きい部分にてカテーテルチューブに取り付けられ、薬物送達デバイスの隣接のみで分離し、従って薬物カテーテルは薬物送達デバイスに接続され、ワイヤは第三のユニットに接続される。第三のユニットは、電源及びコントローラも含み得る。薬物送達（例えば、薬物ポーラス送達）が開始されると、第三のユニットが、2つのユニット間の直接連絡により能動的に、又は上述したように動作された際に、例えば薬物送達デバイスの電磁放出を使用する等、薬物送達デバイスにより誘導される数個のシグナルを受動的に感知することにより、薬物送達デバイスの動作を検出し得る。いくつかの実施形態において、第三のユニットは、袋、パウチ、ケース、又はインスリンポンプの携帯に使用されるデバイス等の、薬物送達ポンプを収容するベルトアダプタ内に配置され得る。そのような場合、チューブがインスリンポンプに接続される一方、ワイヤは携帯デバイスに接続される。携帯デバイスは、処置を手動で開始させるスイッチ、又は処置の適用を示す指示器、又は電池残量が十分、低すぎることを示す指示器、又は例えばワイヤ接続の解除等の、処置に問題が生じたことを示す指示器を含んでもよい。スイッチ又は指示器、又はそれらの一部分は、再利用可能なユニット若しくは使い捨てユニット上、又は薬物送達ポンプ上に配置されてもよい。

【 0 1 8 1 】

いくつかの実施形態において、本発明のデバイスは、例えば携帯情報端末（「PDA」）コンピュータ等のデータ管理及び制御ユニットとの、薬物療法の管理を支持するパーソナル携帯電話又は特定の用途に向けたデータ管理デバイスに対して、短距離 RF 又は IR 連絡を有してもよい。インスリン送達の場合、データ管理デバイスは、ブドウ糖センサから手動でのブドウ糖読み取り、データ連絡を介して、又はブドウ糖検出細長片の読み取り

10

20

30

40

50

のいずれかにより得ることができる。データ管理デバイスは、以前に消費された炭水化物及び他の食物又は飲料に関する情報を獲得し得る。データ管理デバイスは、患者の病歴及び例えば体重、BMI、インスリン耐性等の関連したパラメータも保持することができる。

【0182】

データ管理デバイスは、インスリンの最適な要求量、及び最適な組織処置、又は励起プロファイルを計算することもできる。この情報は、最適な薬物送達のために、無線で薬物送達ポンプ及び処置デバイスに送信され得る。処置デバイスは、該デバイス上に配置されたセンサにより測定された組織パラメータを、治療法計算のための追加の情報として、又は未来の統計及びデータ解析のための前歴として、データ管理ユニット（制御ユニットでもあり、又は制御ユニットに含まれ得る；「データ管理及び制御ユニット」）に送信し得る。いくつかの実施形態において、データ管理及び制御ユニットは、ユーザに最適な薬物用量、注入組織領域に適用すべき最適な処置及び/又は励起プロファイルのみを推薦してもよく、患者は処置を開始する前に該処置を承認し得る。いくつかの実施形態において、データ管理及び制御ユニットは、ユーザに最適な薬物用量のみを推薦し、患者は、投与を開始する前に用量を承認し、注入組織領域に適用すべき最適な処置又は励起を決定し得る。いくつかの実施形態において、データ管理及び制御ユニットは、薬物送達ポンプの一部であり得る。いくつかの実施形態において、データ管理及び制御ユニットは、処置を手動で開始させるスイッチ、処置の適用を示す指示器、電池残量が十分、又は低すぎることを示す指示器、又は例えばワイヤ接続解除等の、処置により問題が生じたか否かを決定する指示器を含み得る。

10

20

【0183】

いくつかの実施形態において、組織処置又は刺激は、薬物が送達される組織領域の振動（単独で又は他の刺激と組み合わせる）を含み得る。そのような処置デバイスの2つの実施例を、図11～図12に示す。図11に示す開放カバーを有する振動処置デバイスは、非対称荷重により円盤201を回転させる電気モーター202を含む。この円盤の回転は、処置デバイスを円形振動モードにて振動させる。処置デバイスを接着剤層で皮膚に接着することにより、処置デバイスは、処置デバイスの下部の組織、及びカテーテル先端を振動させる。この振動は、通常マッサージ組織に使用されている約1～50Hzの周波数を有してもよく、一般に60～300rpmを含む。当業者により理解され得るように、他の周波数、又は回転速度を有してもよい。いくつかの実施形態において、モーター軸は、皮膚表面に垂直な回転円盤に対して水平であってもよい。この場合、振動は、皮膚表面に対して水平であり、加えて垂直である。

30

【0184】

開放カバーを有する振動処置デバイスは、図12に示すように、そのいずれかの端部に2つの加重を有する強磁性ロッドを牽引する電磁石251を含む。スプリングは、電磁石がオフになった後、ロッドを最初の位置に戻す。従って、電磁石にシグナルを周期的に適用することにより、加重を有するロッドは周期的なシグナル周波数にて振動し、下部組織の振動を誘導するであろう。振動効率性を改善するために、ロッド、加重の質量及びスプリングの力は、注入組織のマッサージに要求される周波数で機械的共鳴周波数を有するよう設計され得る。

40

【0185】

共鳴周波数が電磁石に適用されると、より大きい振幅振動が誘導される。処置デバイスを接着剤層で皮膚に接着することにより、処置デバイスは処置デバイス下部の組織、及びカテーテル先端を振動させる。いくつかの実施形態において、振動軸は他の方向、例えば皮膚表面に垂直な又は直交する方向に振動するよう設計され得る。いくつかの実施形態において、振動デバイスは、カテーテル先端に近接する組織の励起を誘導する振動機構を使用して、主にカテーテル先端を水平又は垂直のいずれかに振動させ得る。

【0186】

組織マッサージの代替的な実施形態を、図13に示す。この実施形態は、振動の実

50

施形態と比較して、より低い周波数及びより大きい振幅でマッサージすることができる。処置デバイス（この実施形態にて使い捨てであり得る）は、皮膚側を除き全周囲が剛性壁のチャンバ354の中央に位置する、組織内に挿入されるカテーテル先端351（前記と同様）を含み、また可撓性膜350も含む。可撓性膜は、前述したカテーテル挿入プロセスの一部として前記と同様、皮膚に接着剤層で接着され、カテーテルをその位置に固定する。チャンバ354は、追加のチューブ353により、薬物送達ポンプ352に接続され得る。組織マッサージは、薬物送達ポンプユニット内の追加のポンプにより、処置又はマッサージプロトコルに従って、チューブ353を介してチャンバ354内外に空気を揚送することにより確立される。この場合、処置プロトコルの制御は、薬物送達ポンプユニットにより達成され、使い捨てユニットは、比較的簡素であり低コストであり得る。空気がチャンバ354外へ揚送されると、可撓性膜350がチャンバ内へ湾曲して、そこに接着した組織を牽引する。空気がチャンバ内へ揚送されると、可撓性膜は外部へ湾曲して、組織を押圧する。このプロセスは、約0.01~10Hzの一般的な周波数に従って周期的に行われる。他の周波数も可能である。いくつかの実施形態において、チャンバは、例えば水等の非圧縮性流体で満たされ、好適なポンプが流体を内外へと流す。

10

20

30

40

50

【0187】

代替的な実施形態において、可撓性膜は剛性の表面を含んでもよく、該表面は複数の開口部と、開口部を覆う可撓性膜とを有して、皮膚への接着を改善し、皮膚マッサージを空間的に調節する。尚他の代替的な実施形態において、可撓性膜の外表面は、表面の外部に延びる小さい特徴（隆起）を有して組織へのマッサージ効果を改善し得る。いくつかの実施形態において、チューブ353は、上述したように、マッサージ処置を制御及び適用する第三のユニットに接続されてもよい。

【0188】

他の実施形態の処置デバイスは、図14に示すように、インフュージョンカテーテル周囲の組織に吸引を提供する吸引デバイスである。組織領域の吸引は、その組織領域内の血液かん流を改善することが公知である。処置デバイス（使い捨て）は、皮膚側を除き全周囲が剛性壁のチャンバ404の中央に位置する、組織内に挿入されるカテーテル先端401（前記と同様）を含み、該中央は開口部を含む。チャンバ壁は、チャンバ縁を皮膚に封止する円形接着剤層400により皮膚に接着される。接着剤層は、カテーテル挿入プロセスの間皮膚に取り付けられて、カテーテルをその位置に固定する。チャンバ404は、追加のチューブ403により薬物送達ポンプ402に接続され得る。皮膚吸引は、薬物送達ポンプユニット内に提供される追加のポンプにより、チューブ403を介してチャンバ404内外に空気を揚送することにより達成される。この場合、処置プロトコルの制御は、薬物送達ポンプユニットにより達成され、使い捨てユニットは、簡素であり低コストであり得る。吸引は、処置所定の処置プロトコルに従って行われ、例えばインスリンボラス注射後、1分間の持続的な吸引を適用して、血液系内へのインスリン吸収を改善し得る。他の実施例は、チャンバ404に真空を30秒間適用した後、更に30秒間真空を解放する。このプロセスは数回繰り返されて、処置デバイス下部の組織領域内の血液かん流を増大させ得る。いくつかの実施形態において、組織に対するチャンバ開口部は、数個の開口部を有する剛性の表面で形成されて、皮膚に対する接着範囲を増大させ、また皮膚吸引を空間的に調節し得る。いくつかの実施形態において、チューブ403は、上述したように、吸引を制御及び適用する第三のユニットに接続されてもよい。

【0189】

いくつかの実施形態において、送達された薬物の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを修正するために、インフュージョンカテーテルを介した注入プロセスの少量の変更が誘導される。換言すれば、薬物注入プロセス中又はプロセス後に注入流体が組織の内外に僅かに引かれる。この作用は、変更物(variable)により誘導された圧力場により、カテーテル先端周囲の間質液(「ISF」)の流れ)の増大を誘導する。増大したISF流は、薬物拡散距離を拡大し、血液系内への薬物吸収の時定数を低下させる。流れの変更は、薬物送達ポンプによりポンプの方向を短時間反転させ、少量の揚送した流

体を反転させて行うことができる。また、薬物送達ポンプは、薬物ポーラス注入の終了後、カテーテル内の注入流体の内外への僅かな移動を保持し得る。

【0190】

図15～図16は、現存する薬物送達ポンプに追加される構成要素としての、薬物送達ポンプの方向の反転を有さない、上記の組織処置を実行する方法の2つの典型的な実施形態である。これらの実施形態は、インフュージョンカテーテルチューブ内の注入流体の流れを、2つの異なる様式により変更することを含む。図15では、回転軸を車輪中心から外れた位置に有する車輪503が提供されている。従って、軸が回転するとき、車輪の一方側が、カテーテルチューブ501の基端側に圧力を付与し、注入流体を前方に押す。車輪503の他方の側がカテーテルチューブ501を解放して、注入流体を僅かに後方に引っ込める。図16では、流体の変更はカテーテルチューブ551に接続するピストン553により行われ、該ピストンは、上下に移動してカテーテルチューブ551内の注入流体の内外への流れを誘導する。いくつかの実施形態において、カテーテルが薬物送達ポンプ552に接続された時、及び挿入前に、適切な空気除去手順及び手段を使用する必要がある()。両方の実施形態において、変更機構は、薬物送達ポンプに取り付けられ、薬物送達ポンプ内に提供され、使い捨て部分内に提供され、又は注入チューブに接続する第三のユニット内に提供され得る。

10

【0191】

いくつかの実施形態において、組織処置デバイスは、図17に示すように音響励起要素を含んで、薬物が送達される組織領域の近辺を刺激し得る。これらの実施形態において、インフュージョンカテーテルは、カテーテル周囲の皮膚に取り付けられた音響励起要素2と組み合わせられる。処置デバイスは、皮下組織内に入るカテーテルチューブ3用の中心開口部を有する平坦な円形構造5を含み得る。カテーテルの他方側は、薬物送達ポンプに接続され得る。音響励起要素は、例えばPZT又はPVD等の圧電性材料で形成されていてもよい。音響励起は、低音若しくは高音の音響周波数又はより高い超音波領域の周波数を含み得る。

20

【0192】

音響励起デバイスは、接着剤層で組織に取り付けられる。接着剤層は、外側の環範囲1上に存在してもよく、又は例えばヒドロゲル接着剤等の音響伝導接着剤(acoustic conducting adhesive)により音響励起要素も覆っている。音響励起要素は、例えば音響ヒドロゲル又は液体等の音響伝導層によって覆われていてもよい。接着剤層は、カテーテルの挿入及び音響励起デバイスの取り付け前にユーザにより剥がされる積層体(図17に図示せず)により覆われて提供されてもよい。通常、カテーテルの挿入のためにデバイスにはカテーテル内部にて無菌針(図17に示さず)が提供され、これはカテーテルが挿入された後に引き抜かれる。音響励起要素は、前述したように、ケーブル4を用いて薬物送達ポンプに、又は第三のユニットに、又は音響励起処置デバイスの一部として配置された電子機器のいずれかに接続され得る。

30

【0193】

いくつかの実施形態において、組織処置デバイスは、図18に示すように光放射を使用して組織領域を刺激し得る。これらの実施形態において、インフュージョンカテーテルは、カテーテル周囲の皮膚に取り付けられた光放射要素301と組み合わせられる。処置デバイスは、皮下組織内に入るカテーテルチューブ303用の中心開口部を有する平坦な円形構造302である。カテーテル303の他方端は、薬物送達ポンプに接続され得る。光放射要素は、例えばLED、レーザーダイオード、ランプセット等の当技術分野にて公知の光源から形成されていてもよい。光放射は、可視又はNIR又はMIR領域内にあり得る。光源は、パルス光又はCW光を放出してもよく、またパルス光源は更に、カテーテル上及び/又はカテーテルに近接した組織領域内に光音響又は熱音響シグナルを生成するに適したパルスを出してもよい。光放射デバイスは、接着剤層により組織に取り付けられる。

40

【0194】

接着剤層は、外側の環範囲301上に提供されてもよく、又は関連する光学波長を有す

50

る光学的に透明な接着剤で光放射要素を覆ってもよい。接着剤層は、カテーテルの挿入及び光放射デバイスの取り付け前にユーザにより剥がされる積層体（図18に示さず）により覆われている。通常、カテーテル挿入のために、デバイスにはカテーテル内部にて無菌針（図に示さず）が提供され、これはカテーテルが挿入された後に引き抜かれる。いくつかの実施形態において、光源は薬物送達デバイス内に配置されていてもよく、光放射処置デバイスに光ファイバー又は数個のファイバーが提供される。光放射源は、前述したように、第三のユニットに接続するケーブルを使用して薬物送達ポンプに、又は光放射処置デバイスの一部として配置された電子機器のいずれかに接続され得る。

【0195】

代替的な実施形態において、光放射組織励起デバイスは、図19に示すようにカテーテル先端を光吸収コーティング801で被覆し、該コーティングは光放射の波長、又は該波長のいくつかを吸収する。処置デバイスは、前述した光放射処置デバイスと同様であり得る。この実施形態において、処置デバイスは、皮下組織内に入るカテーテルチューブ801用の中心開口部を有する平坦な円形構造800であってもよい。カテーテルの他方の端802は、薬物送達ポンプに接続され得る。処置デバイスは、803及び804により概略的に示される光照射要素も含み得る。光照射要素は、例えばLED、レーザーダイオード、ランプセット等の当技術分野にて公知の光源から形成されていてもよい。光源は、パルス光又はCW光を放出してもよく、またパルス光源は更に、カテーテル先端801上に光音響又は熱音響シグナルを生成するに適したパルスを出してもよい。

【0196】

光照射波長は、可視領域内、又はNIR内のいずれかにあり得る。いくつかの実施形態において、700~1000nmの波長領域の使用は、組織内への光放射の吸収を比較的低くする。その結果として、照らされた放射のより大きい部分が、組織内で散乱されて、カテーテル先端内に吸収され得る。先端により吸収された光放射は、上記の図2にて論じたように、カテーテル先端周囲にて局所的な中(local hit)を誘導し、注入組織領域を効率的に加熱し得る。可視領域内であるが、700~1000nm領域内のより短い波長の使用は、ヘモグロビンにより吸収される放射の部分を増大させ、その結果、照射組織領域内の血液又はヘモグロビン到達領域をより多く加熱することができる。NIR、MIR又はFIR領域内のより長い波長の使用は、組織内の水により吸収される放射部分を増大させ、その結果、照射された組織領域内の水到達領域をより多く加熱することができる。また、光音響励起の構成に光パルスを使用する場合、カテーテル先端、ヘモグロビン領域又は水領域にて誘導された励起部分において、そのような励起は、吸収された放射の分布、及び各領域の光音響係数に従い得る。生成された光音響シグナルは、皮膚取り付け構造800に配置された音響センサを使用して測定することができ、それらの各領域又はカテーテル先端801に吸収されたエネルギーの監視に使用することができる。

【0197】

いくつかの実施形態において、上述した領域の波長のいくつかを使用して、関心対象の加熱又は刺激した領域をより良好に制御し得る。いくつかの実施形態において、少なくとも一つの波長がカテーテル先端コーティングにより吸収され、少なくとも一つの波長がコーティングにより吸収されずに、加熱し又は刺激した領域をより良好に制御する。組織励起を制御するアルゴリズムは、組織温度センサ（上記に開示した）、音響センサ、光学センサ、薬物送達プロファイル及び追加の薬物又は組織パラメータから情報を獲得し得る。アルゴリズムは、波長を制御して、薬物の血液系内への吸収を調整し得る。

【0198】

いくつかの実施形態において、図2及び図18に示したものと同様のデバイスは、薬物注入組織領域を、周波数(RF)放射又はマイクロ波(MW)放射により各々外部から又は内部から照射し得る。他の実施形態は、例えば図18に示した物品301と同様の2つの電極を使用して皮膚に電界を適用し、又は組織内へ挿入されるカテーテル先端の外側に配置された電極を使用して、薬物注入組織領域に電界を適用することができる。また、同一のデバイスを使用して、高周波数又は低周波数電磁界及びDC電磁界さえも適用する

10

20

30

40

50

ことができる。電氣的接觸を改善するために、接着剤層は導電性ヒドロゲル、又は電極を取り付けるための当技術分野で公知の他の材料であり得る。

【0199】

いくつかの実施形態において、追加の物質を薬物注入領域の近辺内へ注入してもよく、それにより追加の物質が、2つの物質間で化学反応又は他の反応を形成し、又は形成せずに、薬物の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを修正する。詳細には、追加の薬物は薬物注入組織領域に影響を与え得るか、又は薬物の薬物動態学的及び/若しくは薬力学的プロファイルを改善するかのいずれか又は両方である。この効果は、必ずしも、薬物と追加の物質間の化学反応を原因とするものではない。いくつかの実施形態において、追加の物質は、薬物注入領域の近辺内の局所血液のかん流を改善し、従って血液系内への薬物の吸収の時定数を低下させる。この効果は上述した刺激形態に相加又は相乗し得る。例えば、血管拡張を誘導するニトロプルシドは、薬物注入組織内の血液のかん流を改善し、血液系内への薬物吸収を改善し得る。

10

【0200】

追加の物質は、薬物注入カテーテルに取り付けられた、又は別個である、同一のカテーテル又は追加のカテーテルのいずれかを介して薬物注入領域内へ注入され得る。いくつかの実施形態において、カテーテルは、図20に示すように、同一の組織領域の内部に、又は2つの別個の組織領域に2つの開口部を有するダブルルーメンカテーテルであり得る。2つのルーメン865及び864の開口部866及び862は、各々、組織内で異なる深さを有し得る。図示する実施形態では、ダブルルーメンカテーテルは、円形要素863及び接着剤層860により皮膚に固定されている。いくつかの実施形態において、カテーテルは、上述したように追加の処置要素を含んでもよく、それ故追加の物質と処置の組み合わせが、所望の組織刺激又は処置を提供する。シングルルーメンカテーテルの実施形態において、追加の物質は、薬物と混合されて送達され、揚送され、注入され、又はカテーテルチューブ内へ一緒に注射され得る。代替的に、追加の薬物は、別個のポンプ又は薬物送達デバイスにより異なる容器から来てもよく、2つの物質の注入アルゴリズムを使用して、薬物と追加の物質との流速に従って、カテーテルチューブ内で混合される。いくつかの実施形態において、2つの容器は、同一のハウジング内に配置され、互いに取り付けられ、又は別個であり得る。同様に、ダブルルーメンチューブの場合、一つのルーメンが薬物送達デバイスに接続されてもよく、第二のルーメンが追加の物質送達デバイスに接続されてもよい。いくつかの実施形態において、上記の処置方法及び/又はデバイスの組み合わせを単一のデバイス内に配置して、その動作及び効率を改善することができる。

20

30

【0201】

いくつかの実施形態において、カテーテルは、90°の貫通角度で引き込むことができる。理解されるように、他の角度も可能である。より小さい角度はカテーテルの取り付けを改善し得るが、そのような角度での挿入は、患者にとって苛立つものであり得る。

【0202】

いくつかの実施形態において、処置デバイス構造にセンサを加えることができる。代替的に、センサは、例えばインスリン注入セット等の一般の注入セットに加えて、カテーテル固定要素が持ち上げられ、又は皮膚から剥がれ始めるのを検出する補助をし得る。センサはカテーテル固定要素内に提供されるため、皮膚と直接接触し、又は皮膚に取り付けられた接着剤層若しくは他の層を介して間接的に接触する。センサは圧力又は皮膚導電性、インピーダンス、及び/又は皮膚から反射し戻る光学シグナル又は音響シグナルを測定し得る。センサと皮膚間の接触レベルの変化は、処置デバイス又は薬物送達デバイスのいずれかに電子シグナルを誘導するであろう。デバイスは、引き離された場合、又は薬物送達若しくは処置が中断若しくは停止した際に、カテーテルの位置が固定される迄、ユーザに固定要素の皮膚への取り付けの固定を知らせ、又はカテーテルの組織内への再挿入のいずれかを知らせ得る。

40

【0203】

いくつかの実施形態において、処置デバイスはストラップ、又は処置デバイスをその位

50

置内に保持するベルトを使用して患者に固定されてもよい。ストラップは、薬物注入領域の位置、及び患者の心地よさに応じて、患者の身体の任意の部分の周囲に配置され得る。そのようなストラップを使用して、カテーテルがより厳しい状況、例えばジョギング中に引き抜かれる危険を低減し得る。例えば、ストラップは、腹部、脚、大腿部、腕等の周囲に配置し得る。いくつかの実施形態において、ストラップは、薬物送達デバイスを保持するための区画、ポケット又はアダプタを有し得る。処置デバイスを支持する第三のユニットを使用する実施形態において、第三のユニットは、ストラップに取り付けられ、又はストラップ内に埋設さえし得る。第三のユニットは、ストラップ又はベルト内に埋設されてもよく、電気ワイヤにより、ワイヤ端部にコネクタを用いて、カテーテル使い捨てユニットに接続され得る。いくつかの実施形態において、薬物送達ポンプはストラップに取り付けられてもよく、薬物送達用のチューブによりカテーテル使い捨てユニットに接続される。いくつかの実施形態において、使い捨てユニットはストラップに取り付けられて、カテーテルがより厳しい状況にて引かれる危険を更に低減し得る。

10

20

30

40

50

【0204】

電源は、Power Paper Ltd. により製造されている電池のような薄い電池であってもよい。電子機器は、当技術分野にて公知の可撓性プリント回路上に実施されて、患者の心地よさのために必要な可撓性を提供し得る。

【0205】

当業者により理解され得るように、組織を励起するための上記の方法及びデバイスは薬物送達ポンプに限定されず、手動の薬物送達により使用されてもよく、例えば注射器を（ポンプの代わりに）カテーテル基端部に接続する。これらの実施形態において、カテーテル基端部は、コネクタ又は注射器先端に一致するポート内で終結し得る。従って、カテーテルの先端部は、前記と同様に、組織内へ挿入される。いくつかの実施形態において、カテーテルチューブの基端部は短いため、図21に示すように処置デバイス内に埋設される。この場合、処置要素602、プロセッサ606、電源及び上述した組織処置又は励起用の要素を含む処置ハードウェアは、使い捨てカテーテルユニット603内に配置され、該ユニットは皮膚取り付け及びカテーテル先端601のための接着剤層600を含む。注射器デバイスは、公知の容積の薬物を提供でき、薬物送達用のカテーテルポートに接続できる正規の注射器、自動注射器、又は他の自動化皮下薬物送達デバイスのいずれかであってもよい。

【0206】

いくつかの実施形態において、注射器ポートを有するカテーテルユニットは、使い捨て部分と再利用可能な部分に分割され得る。いくつかの実施形態において、注射器ポートは、非使用時、注射器ポートを覆う栓607を備えている。この場合、システム内に薬物送達ユニットは存在せず、処置デバイスは薬物の注入を検出し、それに従い処置を開始し得る。薬物注入は、上述した方法、例えば流れ検出、圧力検出、導電性検出又は温度検出等を使用して検出し得る。いくつかの実施形態において、図20に示す機械的圧力センサ604は、注射器のポート内への挿入を自動的に、処置デバイス上のスイッチにより手動で、又は遠隔制御により無線で検出し得る。注射検出センサは、光学又はRF近辺センサ（vicinity sensor）であってもよく、これらは注射器ユニットからの唯一のRF送信、又は唯一の光学パターン又はシグナルを検出する。注射センサはまた、RF連絡又は例えばバーコード読み取り機等の光学読み取り機のいずれかにより、注射デバイスからいくつかの情報を獲得し得る。情報は、薬物タイプ及び用量を含み得る。いくつかの実施形態において、処置デバイスは処理ユニット606を含み、該ユニットはその情報を獲得して、前述したように、それに従って処置アルゴリズムを適合させ得る。各処置プロファイル及び持続時間、電池容量、及び他のパラメータに従って、注射器ポートを有する同一の処置デバイスを、数種の注射のために使用し得る。

【0207】

いくつかの実施形態において、組織又は皮膚の処置又は刺激方法は、薬物が注射される組織領域を処置する又は励起するために使用し得る。この場合、図22に示すように、励

起デバイス 652 は皮膚に取り付けられ、注射器及び針による直接薬物送達のための円形開口部を有する。このオプションは、例えばジェット式注射器又は組織穿孔 (tissue perforation) 技術等の針を有さない注射デバイス、又は代替的にマイクロニードル注射デバイスに適合し得る。また、注射器は、例えば自動注射器等の標準的な注射器に加えて、薬物注射用の多数の形態を有し得る。このデバイスの利点は、薬物注射前に組織に取り付けられることである。デバイスは、薬物送達プロセス後、注射された組織領域を刺激して、血液系内への薬物吸収を改善する。励起プロファイル及び持続時間は、前述したように、薬物に及びおそらく患者に一致するアルゴリズムに従って達成される。

【0208】

注射の検出は、注射センサ 653 により自動的に、処置デバイス上のスイッチを介して手動で、又は遠隔制御により無線で行い得る。注射検出センサは、光学センサ又は RF 近辺センサであってもよい。注射センサは、RF 連絡又は例えばバーコード読み取り機等の光学読み取り機のいずれかにより、注射デバイスから情報を受信し得る。情報は、薬物タイプ及び用量を含み得る。いくつかの実施形態において、処置デバイスは、コントローラ又は処理ユニット 654 を含み、これらは情報を獲得して、それに従って処置アルゴリズムを適合させ得る。図 22 に示すように、注射範囲の周囲に、処置要素 651 と、デバイスをその周囲の皮膚に取り付ける接着剤部分 650 とが配置されている。いくつかの実施形態において、他の形状、例えば前述した多数の形状が可能である。

【0209】

各処置プロファイル及び電池容量持続時間、及び他のパラメータに従って、数種の注射用に同一の処置デバイスを使用し得る。注射前、デバイス開口部内の皮膚を、清浄液又は例えばアルコールパッド等のパッドで、デバイス開口部を通して清浄して感染を防止し得る。いくつかの実施形態において、処置デバイスは U 形を有して皮膚清浄を容易にし、又は他の形状を有し得る。

【0210】

薬物注射のためのいくつかの実施形態において、組織又は皮膚処置デバイスは、薬物注射後に皮膚に取り付けられる。いくつかの実施形態において、前記組織又は皮膚処置デバイスは使い捨てであり、使い捨てのエネルギー源を有する。いくつかの実施形態において、前記組織又は皮膚処置デバイスは再利用可能であり、再充電可能な電源を使用する。いくつかの実施形態において、前記組織又は皮膚処置デバイスは、使い捨て要素と再利用可能な要素との組み合わせである。いくつかの実施形態において、前記組織又は皮膚処置デバイスは、皮膚に適用された際に作動されて組織処置を自動的に開始する。

【0211】

以下の実施例は、現存するポンプベースのインスリン送達システムの機能を改善したデバイスを示す。図 23 に示すそのようなシステムは、インスリンポンプ 40 及び注入セット 44 を含み、該注入セットは、揚送されたインスリンを組織内に送達する。注入セットは、チューブ 44 及びカテーテル 47 を含み、該カテーテルは皮下組織内へ挿入される。デバイスは 2 つの成分を有する：i) カテーテルの挿入地点の周囲の皮膚に取り付けられる平坦なヒーター 46、及び ii) インスリンポンプユニットのケーシング内に配置されるコントローラユニット 41。コントローラユニットは、手動動作のためのスイッチ/ボタン 48 と、「処置がオン」であること、及び電池の状況を示すための 2 つの指示器 49 を有する。2 つの構成要素は、ワイヤ 43 により接続される。

【0212】

コントローラは、電子検知要素を用いてインスリンポンプの作動を監視し、加熱要素の作動も制御する。コントローラは、ポンプからの電磁放出を監視する。ポーラスモード中、ポンプは、矢印 42 に示す明確な一連の電磁パルスで、一定速度で放出する。例えばポーラス投与中、Minimed 製のパラダイム 722 インスリンポンプは、注射されたインスリンの各 0.1 単位に関して、0.1 単位/秒の速度で、特定のパターンの電磁パルスを放出する。それらの電磁パルスを計数することにより、ポーラス内で注射されたイン

10

20

30

40

50

スリン量を決定することができ、それによって加熱要素の動作を開始させ、そのパラメータ、例えば持続時間及び加熱温度等を調整する。ヒーターの温度は、加熱要素上に配置された温度センサ45を使用して、コントローラにより制御される。この実施例において、加熱要素の温度は、注入インスリンの損傷を回避するよう39を超えなかった。

【0213】

いくつかの実施形態において、加熱デバイスは、手動で動作し得る。この場合、コントローラは、処置要素の作動を制御する。ユーザがインスリンポンプを使用してインスリンのボラスを注射したら、ユーザはコントローラ上に配置されたスイッチ/ボタン48も作動させて加熱要素の動作を開始させ、所定の持続時間中継続させる。ヒーターの温度は、処置要素(加熱要素)内に配置された温度センサを使用してコントローラにより制御される。この実施例において、加熱要素の温度は、注入インスリンの損傷を回避するよう39を超えない。

10

【0214】

この実施例で使用される平坦な加熱要素は、数個の層を有する。上部層は、要素を密封するポリエチレン層である。その層の下部に、プリント回路が存在し、その下部に熱分配及び機械的支持のための銅層が存在する。その層の下部に、別の密封ポリエチレン層が存在し、その下部に3M(登録商標)製の生体適合性の接着テープが存在する。ヒーターは0.2mm未満の厚さを有し、その直径は3cmである。その両端に小コネクタを有する長さ60cmの細い電線は、ヒーターをコントローラユニットに接続していた。加熱に使用される電力は、2ワットであってもよい。加熱はコントローラによりオン及びオフされて、皮膚温度を39に安定化した。熱持続時間は30分間に設定され、その後温度調節は停止された。

20

【0215】

一般に、ヒーターを有するインスリン送達システムの取り付け及び動作は、ヒーターを有さないインスリン送達システムの動作と非常に類似する。記載したデバイスは、インスリンポンプが挿入されるケースを含む。ケースは電子回路及び電池も含んでコントローラ及びヒーターを動作させ得る。従って、患者は最初に注入セットチューブをインスリンポンプに接続する。次に、患者は、電気ワイヤコネクタをヒーター上の電気コネクタに接続する。次に、患者は、ヒーターをカテーテル固定要素の接着テープを使用してカテーテル固定要素の中心部に取り付ける。次に、インスリンカテーテルを手動で又はカテーテルスプリングインサータを使用して皮下組織内に挿入する。カテーテル挿入の機構は通常と同一であり、挿入モジュールを使用して同一のステップに従う。挿入前にヒーターをカテーテル固定要素に取り付けることができる。患者は、注入セットチューブをカテーテルに接続し得る。患者は、ヒーターからのワイヤを、コントローラ上の指定されたコネクタに接続する。ボラスの動作は、前述したように自動又は手動のいずれかである。

30

【0216】

他のヒーター構造を図24に示す。この場合、ヒーター34はU形であり、インスリン注入セット30の周囲の皮膚に取り付けられる。この構造の利点は、ヒーターが、多数の市販の注入セットに適合する独立のユニットであり得、またインスリンとヒーター間の断熱が保持されることである。U字ヒーターは、薄く又はより厚くてもよく、当技術分野にて公知の多数の方法で構築され得る。図24に示すU字ヒーターは、熱伝導性金属から形成され、加熱のための抵抗器31と、温度制御のための温度センサ32を有する。

40

【0217】

他のヒーター構造を図25に示す。この場合、ヒーター37は円形であり、上述したように、身体内への挿入前にカテーテル周囲のインスリン注入セットに取り付けられる。切り込み39の形状は、カテーテルカバーの除去前にヒーターを注入セットに取り付けることを可能にするが、カテーテルカバーの直径は中心開口部の直径よりも大きくてもよい。カテーテルの組織へ挿入する前に、最後の操作(動作)としてカテーテルカバー又はカップを除去することは、安全性及び無菌の点から重要である。しかしながら、ヒーターの切り込み39を有することにより、カテーテルカバーを限定することなく、最適化された中

50

心開口部直径を有するヒーターを使用することができる。このことは、一方で薬物注入組織近辺を最適に加熱し、他方でカテーテル内のインスリンとヒーター間の熱的分離を保持するために重要である。ヒーターは、多数の市販の注入セットに適合する独立のユニットであり得る。ヒーターはまた温度を制御するための温度センサを有してもよい。このヒーターの厚さは、約 0.2 mm であってもよい。

【0218】

この実施例に記載したデバイスのインスリン薬力学の改善を示すために、以下のプロトコルを用いて正常血糖クランプ試験を実施した。インスリンポンプにより処置したインスリン依存型糖尿病ボランティアは、ポンプにより朝のボラスを取る前に、夜間断食後に到着した。対象は仰臥位にて横たわった。対象の血糖値は、100 mg/dl にて安定化した。インスリンのボラスを、対象のインスリンポンプ (0.15 U/kg) を使用して与えた。ポンプを、ボラス投与の終わりから停止させた。20%のD形グルコース点滴を、血糖値を約 100 mg/dl に維持するよう調整した。頻繁な血液試料採取 (5~10分毎) を用いて、正常血糖値の厳しい制御に要求されるブドウ糖注入率 (GIR) を調整した。

10

【0219】

上述した手順を、加熱デバイスを使用して及び使用せずに、同一の条件下で同一の対象にて実施した。典型的な結果を図 26 a に示す。2つのグラフは、対象の kg 対時間当たりの GIR を、ブドウ糖ミリグラム/分で示す。実線は、加熱処置を有さない GIR を示し、一方破線は、加熱を有した同一の対象に関する GIR を示す。ピーク作用に至る迄の時間は、加熱を有さなかった 75 分 21 から、加熱を有した 50 分 20 へ有意に短縮されたことが分かる。循環からのインスリンクリアランス及びインスリンの全身効果の停止を示す GIR 低下も、加熱を有した 22 は加熱を有さなかった 23 よりも相当速かった。これらのパラメータの両方は、ブドウ糖レベルのより良好な制御に重要であり、それはピーク作用の遅延が、食後の早急のブドウ糖上昇を引き起こし得、また組織内及び血液内の残留インスリンレベルが、遅い低血糖を誘導し得、次のインスリンボラスの効果の見積もりにてエラーを促進するためである。厳しいブドウ糖レベル調節に重要なこれら 2つのパラメータ (インスリンピーク作用の遅延及び残留インスリンレベル) は、連続的なブドウ糖センサ及び制御アルゴリズムを使用して、皮下インスリン注入速度を自動的に制御する際にも、非常に重要である。連続的なブドウ糖監視の開発以来、そのような「人工脾臓」を構成する多数の試みが存在している。この場合、インスリン吸収及び作用時間の現在の遅延等の任意の遅延、この遅延における任意の変動性及び身体内の残留インスリンレベルの任意の変動性が、制御アルゴリズムに関するエラーを誘導し、ブドウ糖調整の厳密さが低下される。従って、本発明による方法及びデバイスの他の使用は、それらをブドウ糖センサ、インスリン送達デバイス及び制御アルゴリズムと組み合わせて、閉ループブドウ糖レベル制御システムのより高い正確性及び頑健性を提供することである。

20

30

【0220】

同一のプロトコル及び食事負荷試験プロトコルを、糖尿病患者が流動食を有し、該患者のインスリンポンプを使用して同一用量のインスリンボラス (0.15 U/kg) を用いて、再度、同一のデバイスを使用して注入領域を加熱し及び加熱せずに行った。DRG社製のインスリンイムノアッセイキットを使用して、血液サンプル上でインスリン血液濃度を測定した。両方の実験からの、ボラス注入後の血中インスリン濃度の薬物動態学的結果又はプロファイルを、図 26 b に示す。グラフは、加熱デバイスを有し及び有さずにインスリンボラス 0.15 U/kg を有した、11人の対象の平均である。グラフは、同一の量の注入インスリンに関する血液インスリン濃度が、前記加熱デバイスを使用した場合、最初の 2 時間にて有意に高いことを明らかに示している。1 時間 - 曲線下面積の改善、即ち血液中に吸収されたインスリンの量は、30%を超える。このインスリン薬物動態の改善は、例えば図 26 a に示すような、インスリン薬力学の改善、即ち前述した作用の開始時間の短縮、ピーク作用に至る迄の時間の短縮、及び他の効果をもたらす。

40

【0221】

50

薬物送達のための医療及び／又は美容デバイス

本発明のいくつかの実施形態は、埋め込み式デバイス又は皮膚上に配置されるデバイスの性能を改善するための方法及びデバイスに関する。本発明のデバイスを、センサ、カテーテル又は組織に分泌するモジュールのいずれか（第一のデバイス）として働く埋め込み式デバイス、経皮カテーテル、又は皮膚上に配置されるデバイスに隣接して取り付けることによって、放射源及び／又は熱及び／又は機械的振動及び／又は吸引の組み合わせを、組織に自動的に適用する。本発明のデバイスは、一セクションを組織内に有し、他のセクションを組織の外部のユニットに接続されるカテーテルの部分でもあり得る。個々の励起源の性質、又は励起源の組み合わせ、及び各励起源の性質（例えば振幅、位相、周波数）、並びに様々な励起源間の相対的な比及びタイミングは、プロセッサにより自動的に制御されて、デバイスに隣接する組織からの所望の反応を達成し得る。第一のデバイスの起動は、本発明のデバイスの動作を自動的に始動させ、又は本発明のデバイスが第一のデバイスの動作を検出し、組織に励起を適用することにより動作を開始し、又は本発明のデバイスは、所定の時間に所定の長さの時間動作される。励起に対する組織反応は、第一のデバイスの機能を向上させる。この向上は、第一のデバイスと組織間の分子輸送の動力学の変更（これに限定されない）により誘導され得る。あるいは、励起に対する組織反応は、組織内部に配置されたカテーテル先端と、その周囲の組織との間の分子輸送の動力学を向上させる。

10

【0222】

励起又は励起 - 検出デバイスは第二のデバイスと称される。第一のデバイス及び第二のデバイスは、組織内部、又は皮膚上のいずれに配置されてもよく、又は第二のデバイスが組織外部に配置され得る一方、第一のデバイスが組織内部に配置され得る。第一のデバイスは、機械的若しくは電子的、又は機械的及び電子的に第二のデバイスに接続されてもよく、又は第二のデバイスが第一のデバイスの上方の組織の表面に配置されてもよく、又は第二のデバイスが第一のデバイスの一セクションであってもよい。

20

【0223】

第二のデバイスは、以下の励起源の少なくとも一つ、又は以下の励起源の2つの少なくとも一つの組み合わせを含む：少なくとも一つの熱源（熱抵抗器の様な）、又はポンプにより作動される少なくとも一つの吸引ポート、又は少なくとも一つの機械的振動源、又は少なくとも一つの超音波送信機、又は少なくとも一つの超音波変換機、又は少なくとも一つの電気電極、又は少なくとも一つの光若しくはレーザー光放出源、又は少なくとも一つの光ファイバー、又は少なくとも一つの電磁石若しくは永久磁石、又は熱、振動、吸引、超音波、光、電子電極、磁石の3つ以上の組み合わせ。光源は、パルス光又はCW光を放出してもよく、パルス光源は、更に、第一のデバイス上に及び／又は第一のデバイス周囲の組織内に光音響又は熱音響シグナルを生成するに適切なパルスを放出し得る。

30

【0224】

第二のデバイスにより生成された励起の組み合わせは、第一のデバイスの周囲の組織の領域と反応し、反応は、第一のデバイスの機能を向上させる。あるいは、励起又は励起の組み合わせに対する組織反応は、組織内部に配置されたカテーテル先端と、その周囲の組織の領域との間の分子輸送の動力学を向上させる。

40

【0225】

第二のデバイスは、少なくとも2つの部分を含み、ここで1つの部分は第二の部分に関してその位置に固定するのに使用される。1つの部分は、更に使い捨てであり得る一方、電子機器を含む他の部分は再利用可能である。しかしながら、当業者には、デバイスが1部分にて形成され、又は2つ以上の部分にて形成されてもよく、また電子機器、コントローラ、電源及び磁界生成モジュールが全て1つの若しくは2つ以上のケース内に收容されてもよいことが明らかである。電源はまた電池であってもよく、又はデバイスが電力供給ラインに接続されていてもよい。

【0226】

いくつかの実施形態は、インスリンポンプと一緒に使用されて、インスリンを皮下に送

50

達する経皮カテーテルに関し、この部分を「第一のデバイス」と称する。第二のデバイスは、カテーテルの上方の組織表面上に配置され、第二のデバイスからの刺激は、カテーテルのバイオフィウリング (bio-fouling) を低下させる。第二のデバイスは、第一のデバイスから独立して機能してもよく、又は (ワイヤ及び / 又は無線モードにて) 第一のデバイスと連絡してもよい。第二のデバイスはまた、第一のデバイスの電源を使用してもよい。

【0227】

いくつかの実施形態において、経皮カテーテル - 「第一のデバイス」は、ワイヤと外部電極間、又はワイヤ「第二のデバイス」上の電極間で生成される低RF界を放出する。この磁界は、異物に対する組織反応を変更し、カテーテルの機能をより良好にする。

10

【0228】

いくつかの実施形態において、留置又は埋め込み式デバイス - 「第一のデバイス」は、第二のデバイスにより生じる機械的振動を向上させる構造及び材料から形成される。そのような向上は、第一のデバイスの本体を、超音波であってもよい第二のデバイスにより生成される放射界と共鳴するように形成して達成され得る。第一のデバイスの材料は、光放射を吸収し、光音響又は熱音響効果により超音波を放出するよう形成されてもよい。第一のデバイスに沿って形成された電極は、適用された電磁界又は第二のデバイスにより生成された磁場と相互作用し得る。

【0229】

いくつかの実施形態において、経皮カテーテルは、インスリンポンプと一緒に使用されて、皮下にインスリンを送達するカテーテル - 「第一のデバイス」である。組織の表面上に配置された第二のデバイスは、カテーテルに隣接する組織内に反応を生じさせる、光又は熱又は機械的振動又は吸引又は電流又は超音波又はRF周波又は熱、振動、吸引、超音波、光、電子電極、磁石、RF周波の少なくとも2つの組み合わせにより、組織を励起する。この反応は、組織のバイオフィウリングの低下を刺激し、インスリン運搬組織の動態を改善する。

20

【0230】

いくつかの実施形態において、経皮カテーテルは、インスリンポンプと一緒に使用されて、皮下にインスリンを送達するカテーテル - 「第一のデバイス」である。組織の表面上に配置された第二のデバイスは、経皮カテーテル上に光音響又は熱音響反応を起こす光で組織を照射する。この反応は、組織のバイオフィウリングの低下を刺激し、組織へのインスリン運搬の動力学動態を改善する。

30

【0231】

いくつかの実施形態において、第一のデバイスは、皮膚に対する接着剤を含む接剤パッド、及び整合層である。整合層は、液化ゲル又は固化ゲルであってもよい。前記ゲルの組成物は、水以外の分子を含み得る。第二のデバイスは、電源及び励起源を含む。電源は、電池であってもよい。電池は、交換可能であってもよく、又はデバイス内に埋設されていてもよい。励起源は、デバイスから分離可能であってもよく、又はデバイス内に埋設されていてもよい。電池は、励起源に電力を提供する。励起源は、光又はレーザー光照射と超音波源との組み合わせである。第二のデバイスからの励起は、ゲル中に存在する分子の、組織に対する輸送動力学を向上させるのに使用される。第一の及び第二のデバイスは、2つのケース内又は1つのケース内にて機械的に構成され得る。

40

【0232】

図48は、第一のデバイス又は第一の部分が組織内に挿入される注入ポンプの留置カテーテルである、本発明のいくつかの実施形態による典型的な薬物送達デバイスを示す。第二のデバイス又は第二の部分は、超音波変換機と光又はレーザー光源とを1つのケース内に組み合わせる。ケースは、更に電子駆動回路、コントローラ、及び電源を含む。ケースは、該ケースをテープ上に保持する機械的取り付け部を伴う接着テープにより、第一のデバイスのカテーテル上方の皮膚上に配置される。

【0233】

50

図49は、皮膚に対する取り付け部が、電源、励起源、皮膚に対する接着剤、及び励起源と皮膚間の整合層を含む、本発明のいくつかの実施形態による典型的な薬物送達デバイスを示す。整合層は、液化ゲル又は固化ゲルであってもよい。前記ゲルの組成物は、水以外の分子を含み得る。電源は、電池であってもよい。電池は、交換可能であってもよく、又は取り付け部内に埋設されていてもよい。励起源は、取り付け部から分離可能であってもよく、又は取り付け部内に埋設されていてもよい。電池は、励起源に電力を提供する。電池は、ポリマー材料上のインク沈着物により形成されてもよい - Power Paper Ltd., Petach Tikva, Israel www.powerpaper.com. 励起源は、光又はレーザー光照射と超音波源との組み合わせである。励起源の超音波部分は、例えばポリフェニルビニリデン (PPV) 等の光放出ポリマーの層上に配置された圧電材料の薄い層により形成され得る。薄い圧電材料層はまた、フッ化ポリビニリデン (PVDF) から形成されてもよい。圧電ポリマーの層が、光放出ポリマーの層により放出された光を通過させるよう形成され得る場合、光放出ポリマーの層は、圧電材料層の頂部に存在し得る。

10

【0234】

組織照射を伴う薬物送達のための方法及びシステム

本発明のいくつかの実施形態は、カテーテルにより組織内へ注入され、血液系内へ吸収される薬物の薬物動態学及び薬力学を改善及び安定化するための装置、方法及びデバイスに関する。本明細書に記載する装置及びデバイスは、薬物が注入される組織の領域に追加の処置又は刺激を適用する。追加の処置は、本明細書に記載するように、組織の光照射をより含む電磁放射を含む。

20

【0235】

いくつかの実施形態によれば、カテーテルがポンプの外部の要素であっても、又はポンプ機構内に埋設された要素であっても、カテーテルベースの薬物送達デバイスの性能を改善するデバイスが提供され、また、例えば電磁放射源からの電磁放射処置も組み合わせる。電磁放射処置の適用は、いくつかの実施形態において、薬物注入動作の実行と実質的に同時に実行され得る。本明細書に記載するデバイスは、組織内部の1つのセクションと、組織外部のユニットと接続する他のセクションとを有するカテーテルの一部であってもよい。

30

【0236】

電磁放射処置は、薬物が送達される組織領域に適用されて、それを電磁放射及び/又は電磁放射により生じる効果に暴露して、薬物の薬物動態又は薬力学を改善する。効果は、加熱、音響刺激、光ベースの刺激、及び同様の物を含み得るが、これらに限定されない。

【0237】

本開示の任意の種類電磁放射による組織領域の、光放射を含む放射処置を、患者の身体内への薬物の注入と併せて、異なる種類の処置効果(又は刺激)を引き起こす。

【0238】

例えば、本明細書には、光放射を使用して皮膚を処置し、ポンプシステムを介した、例えば注入を介した薬物の投与に関して、薬物動態の改善、及び/又はいくつかの他の薬学的に関連したパラメータの改善を達成することを記載する。本開示に従った光放射を用いた組織の処置は、赤外線から低紫外線又は紫外線波長よりも短い様々な波長の光により実行され得る。更に、そのような光の提供には、レーザー、例えば、単一の要素又はレーザーダイオード若しくはアレイを含むレーザーダイオード、VECSSEL、又は固体レーザー、ファイバーレーザー、他の種類のレーザー、LED、水銀灯、キセノンアーク灯、他の種類の照明器具等を含むが、これらに限定されない様々な機器を使用することができる。光源は、パルス光又は連続的な波光、又はそれらの組み合わせを放出し得る。パルス光が放出される場合、いくつかの実施形態において、投与されている薬物の一つ又はそれ以上の薬学的要求に従って、一つ又はそれ以上のパルス特性が決定される。

40

【0239】

機器は、広帯域光及び/又は狭帯域光を放出し得る。要求されるよりも広帯域の光を、

50

機器が放出する場合、一つ又はそれ以上のフィルターを使用して、組織を処置する光のスペクトルを減少させ得る。組織の照射に使用される放射デバイスは、特定の領域（一つ又は複数）に光の焦点を合わせる鏡、レンズ、光ファイバー及び他の同様の構成要素を含んでもよい。

【0240】

放射ユニットが、組織に適用すべき光を生成する状況においては、光は、約300～約3,000nmの範囲内の波長を含み得る。光は、そのような波長の大部分を含む広帯域光であってもよい。いくつかの実施形態において、生成される光は、近赤外線波長及び/又は光よりも短い波長、及び/又は光よりも長い波長の放射を含む。例えば、近赤外線光に関して、波長は約700～約1000nmの波長領域を含む。より長い波長を有する光に関して、波長は、赤外線領域にある。より高い周波数の電磁放射、例えばテラヘルツ領域（ミリメートル領域内の波、マイクロ波又はRF（無線周波）に対応する）内の電磁波も可能である。

10

【0241】

いくつかの実施形態において、低周波数RFエネルギーは、非剥離的なレベル（例、電力レベル）にて適用される。例えば、50～2,000kHzの領域内の無線周波エネルギーを、対象において非剥離的であるように選択し得る。RFエネルギーは、複数のパルスとして適用され得る。いくつかの実施形態において、一つ又は複数の電極を使用し得る。電極は、皮膚に接触してもよく、いくつかの実施において、皮膚を貫通してもよい。いくつかの実施形態において、カテーテルは、該カテーテルに少なくとも一つ電極を組み込まれて薬物送達に使用される。各電極は、白金、イリジウム、金、銀、ステンレス鋼、ニチノール（Nitinol）、又はこれらの金属の合金を含むが、これらに限定されない、一つ又はそれ以上の導電性金属から構成され得る。

20

【0242】

いくつかの実施形態において、デバイスは、組織内に挿入されて物質を組織領域内に注入するカテーテルを含む。組織領域は、皮膚層又は皮下組織又は任意の器官若しくは内臓内のより深い組織要素であり得る。

【0243】

カテーテルは、皮膚に接着してカテーテルをその位置に固定し、カテーテルが誤って引き抜かれることを防止する固定機械的部分又はデバイスを有してもよい。カテーテルの基端は、薬物送達デバイスに接続されてもよく、該デバイスは薬物の注入プロファイルを制御する。薬物送達デバイスは、注入組織範囲に適用される追加の処置（例えば、照射）も制御する。薬物送達デバイス及び処置モジュール（例えば、放射ユニット）は、他と連絡してデータを連絡し、それに基づき薬物送達デバイス及び放射ユニットの動作が実行され得る。連絡は、有線又は無線のいずれであってもよい。処置デバイスの一部は、薬物送達デバイスの内部又はその外部に配置され得る。薬物送達デバイスは、例えばインスリンポンプ等の薬物送達ポンプを含み得る。

30

【0244】

ポンプは、例えば所定のプロトコール、実施される手順、任意の追加の入力データ、及び薬物注入プロファイルに従って、いつ及びどのくらいの範囲で電磁放射を適用すべきかを決定する電子処理ユニットを含み得る。ポンプ電子処理ユニットは、いくつかの実施形態において、処置モジュールの処理ユニットと連絡し得る。処置モジュールの処理ユニットは、所定のプロトコール、手順に従って、及び薬物注入プロファイルに従って、いつ及びどのくらいの範囲で電磁放射を適用すべきかを決定する。ポンプ電子処理ユニット及び/又は処置デバイスの処理ユニットは、例えば、ポンプの内臓式通信機能を使用することにより、ポンプの状況を定期的に問い合わせる。次に、受信したデータを使用して、電磁放射処置パラメータ（一つ又は複数）を決定する。

40

【0245】

電磁放射源と連絡するセンサは、カテーテルを介して患者の身体内部に送達されている薬物を検出し得る。検出された薬物送達に応答して、処置モジュールは所定のプロトコール

50

ル又は手順に従って、処置（例えば、放射）を適用する。いくつかの実施形態において、処置モジュールは、カテーテル内部の薬物注入の流れを検出することができ、情報をデバイス処理ユニットに供給するセンサを含み、該ユニットは次に電磁放射処置パラメータ（一つ又は複数）を決定する。薬物流は、例えばカテーテル（例えば、透明又は半透明カテーテルが使用される環境で）を通した薬物の流れを検出する光学センサ、レーザードップラーセンサ、超音波ドップラーセンサ、圧力センサ、導電性センサ、及び/又は誘導された磁場（例えば）下で注入流体の流速の変化を測定できるインダクタンスセンサにより検出され得る。薬物流センサは、薬物注入流の存在だけでなく、注入速度も検出することができ、その情報を使用して少なくとも部分的に処置手順を決定する。薬物注入センサは、薬物送達ポンプモーター又は電子機器の電磁又は音響放出を検出し得る。いくつかの実施形態において、デバイスは組織に関連した追加のパラメータを検出し、その情報も使用して処置手順を決定又は制御する（例えば、処置手順に適切なパラメータを算出する）。

10

20

30

40

50

【0246】

図18を参照すると、光源は第三のユニット（図示せず）内に配置されてもよく、生成された光は光ファイバー又は数個のファイバーにより光放射要素301へ供給され得る。第三のユニットは薬物送達デバイスの外部に取り付けられて、ユーザの心地よさを改善し得る。これらの状況下で、ファイバー（一つ又は複数）はカテーテルチューブ303に隣接して配置されてもよく、例えば、光ファイバー（一つ又は複数）は、カテーテルチューブ303を画成する外側殻に取り付けられて、チューブに沿って延びてもよい。光ファイバー（一つ又は複数）及びチューブ303は、次に薬物送達デバイスの周囲で分離されてもよく、従って薬物カテーテルチューブ303が延びて薬物送達デバイス（図示せず）に結合し、ファイバー（一つ又は複数）は少なくとも一つ光源を含む第三のユニットに接続し得る。第三のユニットは、電源及びコントローラ（図示せず）も含み得る。薬物送達を開始された際、例えば薬物ポラス送達中、薬物送達動作の発生は、薬物送達デバイスと第三のユニット間の直接連絡により能動的に、又は薬物送達動作の発生及び/又は開始を検出するセンサにより生成されるシグナル、例えば薬物送達デバイスによる電磁放出を介して受動的に、第三のユニットに連絡され得る。

【0247】

光放射要素301は、カテーテルチューブ303を収容する殻（図示せず）等のカテーテル固定ユニット内に配置されてもよい。電磁放射により生じる一つの効果は、放射された組織領域の加熱である。電磁放射の適用を用いて、その中へ薬物が送達される組織領域の温度を制御し得る。温度制御を用いて、温度上昇のプロファイルを公知の速度に設定した後、所定の時間、温度を安定化させ、組織をその通常の温度に戻すことにより終了し得る。このプロファイルは、例えば、電磁放射による薬物注入組織領域の照射により適用され得る。温度プロファイルは、薬物注入組織領域よりも大きい領域に適用されて、組織内での光散乱を回避し得る。そうすることにより、薬物注入組織範囲の近辺の血液かん流を改善することができ、利用可能な吸収容積の増大により血液系内への薬物吸収速度が更に上昇する。温度プロファイルは薬物注入組織領域よりも小さい領域に適用されて、エネルギーの保存を可能にし得る（例えば、エネルギー容量が制限された電池を使用する状況下で）。

【0248】

薬物が送達される組織範囲に放射線を照射する他の典型的なデバイスを、図27に概略的に示す。図示するように、処置デバイス2710は、インフュージョンカテーテル2703と、カテーテル2703周囲の範囲内の皮膚（図示せず）に取り付けられる少なくとも一つ放射源要素2702とを含む。処置デバイス2710は更に、円形構造2705を含み、該構造は、その中心部に皮膚組織内へ皮下挿入されるカテーテルチューブ2703のための孔2711を有する。カテーテル2703の他方側は、薬物送達ポンプ（図示せず）に接続されている。放射源要素2702は、一つ又はそれ以上の光源2712を含んでもよい。

【0249】

更に示すように、温度センサ 2706 は、照射される皮膚領域と接触して配置され、温度制御手順又は温度プロファイルに従って皮膚温度を要求される温度に調整する。組織温度の調節は、センサ 2706 にて検出された測定温度値に基づき得る。温度センサ 6 はコントローラユニット 2713 に接続され、該ユニットは、カテーテル 2703 又は薬物送達デバイス（図示せず）及び / 又は第三のユニット（図示せず）内に配置されている。いくつかの実施形態において、温度は 32 ~ 40 である。この温度範囲は、組織上に十分な効果を有する一方、組織に損傷又は外傷を生じない事が見出されている。温度安定化プロファイル / 手順は、コントローラ及び / 又は A S I C を使用して実行され得る。例えばその内容全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第 5, 344, 418 号に記載されているように、皮膚冷却システムを使用してもよい。皮膚又は組織損傷は、適用された温度及び熱暴露時間に依存する。比較的短い時間、例えば数分間の暴露時間に関しては、高い温度、例えば 42 迄の温度さえ使用し得る。ある状況下では、より低い温度が要求され得る。例えば、Novolog インスリンは、インスリン注入組織領域内で 37 の最高温度を要する。しかしながら、それらの状況下で、皮膚温度はそれと比較して僅かに高いものであり得、これはインスリン注入組織領域が、より低い制御温度を有し得るためである。

10

【0250】

加えて及び / 又は代替的に、温度センサ（図示せず）は、カテーテルチューブ 2703 内部に配置されてもよい。この温度センサは、薬物注入組織領域の温度をより直接的に制御することを可能とし得、これは次に薬物の化学プロセス又は薬物動態又は血液系内への吸収又は達成され得る薬力学をより良好に安定化する可能性がある。送達される薬物がインスリンである状況下では、これは、血液内へのインスリン吸収の一時的プロファイルの変動性を減少させ、温度制御をより緊密に調整するために重要である。

20

【0251】

少なくとも一つの放射源要素 2702 及び一つ又は二つの温度センサは、ケーブル 2704 を介して薬物送達ポンプに接続され得る。この状況下で、薬物送達ポンプは、電源と、処置プロセスのコントローラ（図示せず）とを含む。

【0252】

少なくとも一つ放射源要素 2702 を覆う円形構造 2705 は熱的に分離し得るため、平坦な円形構造 2705 は環境に対する熱消散が低減される。円形のカバー構造 2705 を使用することにより、環境及び / 又は周囲温度が変化を受けている状況下での注入組織範囲の熱調節（例えば、安定化）も容易となる。

30

【0253】

少なくとも一つ放射源要素 2702 は、放射を生成して、本明細書に記載するように、薬物注入組織範囲を処置する。いくつかの実施形態において、実際の放射の生成の過程で生じた任意の熱が、組織に適用される。例えば、放射が光を含む場合、放射源の抵抗又は無放射遷移のいずれであっても、電気エネルギーが光エネルギーへ変換される。これらの状況下で、生成された加熱及び放射の組み合わせが組織に適用されて、所望の効果をより良好に及び / 又はより効率的に生成する。

【0254】

いくつかの実施形態において、図 27 に示すように、デバイス 2710 は、接着テープ 2715 で皮膚に取り付けられる。テープ 2715 の接着剤層 2701 は、例えば透明接着剤により、少なくとも一つ放射源要素 2702 も覆っていてもよい。接着テープ 2715 は、最初、カテーテル 2703 及び放射源要素 2702 の挿入前にユーザにより剥がされる積層体（図示せず）で覆われている。一般に、カテーテル挿入を容易にするために、デバイスにはカテーテル 2703（図示せず）内に配置される無菌針が備えられ、該無菌針は、要求される組織範囲内にカテーテル 2703 を挿入した後に除去される。テープ 2715 の接着剤層は、電磁放射を一部吸収して、皮膚加熱の外側層を増大させることができ、これは、加熱プロファイル及び / 又は加熱の効率性を最適化するために、所定の加熱深度分布に要求され得る。

40

50

【0255】

図28を参照すると、他の典型的な処置デバイスが示されている。処置デバイスは、チューブを通して電磁放射を指向させ、チューブ端部2801にて放出された放射を薬物注入組織領域（図示せず）に照射するよう構成されたカテーテルチューブ2803を含む。図示するように、少なくとも一つの放射源2806からの光は、光カプラー2807を介して、薬物送達デバイス2804の近傍のチューブ2803内に結合している。放射源は、薬物送達デバイス2804の一部であってもよい。代替的に、放射源2806は、図示するように別個の第三のユニット内に収容されていてもよく、該ユニットは薬物送達デバイス2804に取り付けられている。光のチューブ2803内への結合を促進するために、薬物送達デバイス2804からの薬物の流れが側方よりチューブ2803に入る間、放射源2806は光カプラー2805にてチューブ2803に取り付けられていてもよく、さもなければ、チューブの長手方向軸と実質的に整合するように配置される。生成された光は、このように、薬物注入領域に隣接するチューブ端部2801にて切り離される（decouple）迄、チューブ2803の長さを通して指向される。切り離された放射は、その後組織領域により吸収される。生成された光はチューブ2803内の任意の湾曲部を介して指向される。

10

【0256】

カテーテル先端2801は、接着剤層2800を有するカテーテル固定デバイス2802を使用して皮膚に固定され得る。いくつかの実施形態において、固定デバイス2802は、皮膚上、カテーテル上、又は薬物注入組織領域にて、少なくとも一つ温度センサも含み、組織の温度調節を容易にする。薬物注入組織領域の温度は、カテーテルを介して、例えば組織IRエミッタンスを測定することにより、又は光学的な非侵襲温度監視のための他の手順を実施することにより、非侵襲的に監視することができる。

20

【0257】

図29を参照すると、薬物も運ぶチューブを介して光を結合及び案内する典型的なデバイスが示されている。いくつかの実施形態において、光は、チューブ壁2916により、薬物送達チューブ2919内を案内される。チューブ壁2916の材料は、案内される光の種類に基づき選択され、発生する任意の光散乱に関して許容可能な光補償性能を提供する。薬物は、薬物送達デバイス2910により、チューブコネクタ2911を介して送達される。少なくとも一つの光源は、箱2912により概略的に示される。はね返り線パターンにて概略的に示される生成された光線2914は、光学デバイス（例、レンズ、カプラー、等）又は導波管2913を使用して指向及び/又は制御されて、薬物チューブ2919内への適切な結合効率を提供する。薬物2918とチューブ壁2916との屈折率の違いにより、光線2914はチューブ内部を介して伝搬することができる。光の効率的な案内を達成するために、導波管内のコア材料（これらの状況下で薬物材料2918を含むであろう）は、壁2916（導波管の壁は、「クラディング」と称される）よりも高い屈折率を有する必要がある。例えば、いくつかの実施形態において、水中で希釈された際に約1.33の光学屈折率を有する薬物が投与される。これらの状況下でチューブ壁2916が約1.4~1.5の屈折率を有するポリマーから形成されている場合、光案内は効率的ではないであろう（導波管の壁が、コアを構成する媒体よりも高い屈折率を有するため）。しかしながら、光案内の効率は、チューブ壁2916に、より低い屈折率を有するポリマーを選択し、及び/又はチューブ2915の内側（即ち、チューブ壁2916の表面）を、例えばアルミニウム、銀、金等の金属の一つ又はそれ以上を含む光反射コーティング2920の薄い層で被覆することにより、有意に改善し得る。反射コーティングは、ポリマー又は他の生体適合性材料で形成された保護層で被覆し得る。これらの状況下で、光は、得られた被覆チューブ内部を、損失が非常に少なく案内されるであろう。チューブ壁2916の外部表面2917も反射性コーティングで被覆し得る。

30

40

【0258】

光波長は、水による非常に低い吸収速度を有するように選択される。好適な光波は、300~1300nmの範囲内の波長を有するものである。内部コーティング2920は、

50

光をより良好に案内するために、低い屈折率を有するポリマーであってもよい。

【0259】

図30を参照すると、薬物送達チューブが導波管としても機能し、薬物送達チューブ3029の外側が反射コーティング3027で被覆され得る他の典型的な処置デバイスが示されている。薬物送達デバイス3020、チューブコネクタ3021及び光源3022は、図29に示した対応する構成要素/モジュールと同様であってもよい。光学成形結合要素3023は、光(はね返る光線の線として概略的に示される)3024の結合効率を最適化するように構成されている。これらの状況下で、光3024は、薬物溶液3028(導波管の媒体コアを構成する)とチューブ3026の透明壁とを通して案内される。反射コーティングはまた、保護層により覆われていてもよい。このような導波管の実施は、空気10の屈折率(1)がポリマーチューブ3026の屈折率よりも小さいため、チューブ3026の外表面を反射コーティング3027で被覆せずに使用されてもよい。しかしながら、チューブに触れる任意の物体、例えば患者の腹部が、光漏れを誘導し得る。いくつかの実施形態において、チューブ壁3026は、異なる屈折率を有する2つの層から形成され、それ故、外部層がより小さい屈折率を有して、図29に示した配置と同様の光学導波管のクラディングの役割を果たす。図29に示した配置と同様、壁3026は、反射性コーティング3025で被覆されてもよい。

【0260】

図31を参照すると、他の導波管の実施が示されている。図31の配置において、光3136はチューブ壁内のはね返る線の光線により概略的に示されている。薬物送達デバイス3130、薬物送達チューブ3139、チューブコネクタ3131及び放射源3132は、図29及び図30に関して記載したそれぞれの成分/モジュールと同様であってもよい。光学成形結合要素3134は、機械的アダプタ3133内に搭載されている。導波管セクションを、その断面においてチューブ3139の形状と同様の形状を有する円形の環に構成することにより、妥当な(おそらく最適な)光結合効率が達成され得る。光を円形環の導波管内に結合するために、好適な光学要素、例えばレンズ、非球面構成要素、回折光学要素、ファイバー照明器及び/又は搭載された円形の光源を使用し得る。例えば、光学成形結合要素3134、例えばレンズを使用して、光源3132で生成された光を、円形環形状の導波管内に結合し得る。図31に示す配置は、チューブの内部コーティング3135及び/又は外部コーティング3137を有さずに使用することもでき、これは空気30の屈折率(1)がポリマーチューブ壁3136の屈折率よりも小さいためである。いくつかの実施形態において、薬物溶液3138の屈折率も、チューブ壁の屈折率より小さい。しかしながら、これらの状況下で、チューブに触れる任意の物体、例えば患者の腹部が、光漏れを誘導するであろう。

【0261】

いくつかの実施形態において、反射コーティングはまた、保護層により覆われる。チューブ壁3136は、異なる屈折率を有する2つの層から形成されてもよく、それ故、外部層と薬物溶液はより小さい屈折率を有してクラディングの役割を果たす一方、壁の内部層は導波管コアとして機能して光を案内する。チューブ壁3136は、異なる屈折率を有する3つの層から形成されてもよく、それ故、外部層と内部層はより小さい屈折率を有してクラディングとしての役割を果たす一方、壁の中部層はコアの役割を果たして光を案内する。40

【0262】

図32を参照すると、電磁放射要素がカテーテル固定デバイス内に配置され、カテーテルを通して組織を放射する典型的な処置デバイス3266が示されている。この配置において、インフュージョンカテーテル3265は少なくとも一つ光放射要素3264と組み合わせられ、該光放射要素は光をインフュージョンカテーテル3265の基端部3261内へ結合させる。カテーテル固定デバイス3266は円形構造3263を含み、該円形構造はその中心部に孔3267を有し、そこを通過してカテーテルチューブ3261が皮下組織に入る。円形構造3263は、接着剤層3260により組織に取り付けられる。接着剤層50

3 2 6 0 は、最初、カテーテルの挿入及び光放射要素 3 2 6 4 の接続前にユーザにより剥がされる積層体（図示せず）が提供されていてもよい。電磁放射源（一つ又は複数）は、皮膚を介して薬物注入組織領域を照射し得る。この配置において、接着剤層 3 2 6 0 は照射される皮膚範囲の周囲にあるか、又は照射される皮膚範囲を接着剤で覆っていてもよく、該接着剤は、関連する光学波長（一つ又は複数）において光学的に透明である。カテーテル 3 2 6 5 の他方側は、薬物送達デバイス（図示せず）に接続されている。

【0 2 6 3】

一般に、カテーテル挿入のために、デバイスにはカテーテル内に配置される無菌針（図示せず）が備えられてもよく、該無菌針は、カテーテルの挿入後、除去される。光放射要素 3 2 6 4 用の電源は、カテーテルユニット 3 2 6 6 内に配置されてもよい。代替的に、光放射要素 3 2 6 4 用の電源は薬物送達デバイス内に配置されて、ワイヤにより光放射要素 3 2 6 4 に接続されてもよい。代替的に、いくつかの実施形態において、光放射要素 3 2 6 4 用の電源は、第三のユニット（図示せず）内に配置されて、ワイヤにより光放射要素 3 2 6 4 に接続されてもよい。いくつかの実施形態において、第三のユニットは、薬物送達デバイスの外部に取り付けられて、ユーザの心地よさを改善し得る。

10

【0 2 6 4】

図 3 3 を参照すると、カテーテル端部を介して放射を薬物注入組織範囲に照射する導波管を含む他の典型的な処置デバイスが示されている。図 3 3 に示す実施例において、電磁放射は光である。しかしながら、薬物注入組織範囲の照射に他の種類の電磁放射も使用し得る。図示するように、少なくとも一つ光源 3 3 0 5 からの光は、カテーテル 3 3 1 0 内へ結合される。光源 3 3 0 5 は、図示するようにカテーテル固定デバイス 3 3 0 4 の一部であってもよく、又は代替的に、分離可能であってもよい（例えば図 6 に示した配置と同様）。カテーテル 3 3 1 0 内への光の結合を容易にするために、光源 3 3 0 5 はカテーテルチューブ 3 3 1 0 と同一の長手方向軸上に整合されてもよく、その一方、薬物はチューブの端からカテーテルチューブ 3 3 1 0 に入る。

20

【0 2 6 5】

いくつかの実施形態において、薬物は、薬物送達デバイスからチューブ 3 3 0 1 を介して分与される。チューブ 3 3 0 1 はコネクタ 3 3 1 5 を含んでもよく、該コネクタは一セクション 3 3 0 2 がチューブに取り付けられ、第二の組み合わせられたセクション 3 3 0 3 がカテーテル 3 3 1 0 に取り付けられる。はね返り光線の線で概略的に示される光は、組織と接触するカテーテル端部にて退出する迄、カテーテル 3 3 1 0 を通して案内され、薬物注入範囲に入り、そこで光はその範囲の周囲の組織により吸収される。

30

【0 2 6 6】

更に図 3 3 に示すように、光は、カテーテルチューブ 3 3 1 0 内をチューブ壁 3 3 0 8 により案内される。光は、レンズ又はいくつかの他の種類の光学デバイスを含んでもよい結合光学構成要素 3 3 0 6 を使用して、又は導波管により成形及び制御されて（例、光の方向を制御する）、カテーテルチューブ 3 3 1 0 内への光の好適な結合効率を提供する。結合光学構成要素 3 3 0 6 により制御される光は、透明壁 3 3 2 0 を通過して薬物送達チューブ 3 3 0 1 内に入る。前述したように、光は一般に、薬物（コア媒体として機能する）とチューブ壁 3 3 0 8 との屈折率の違いにより、チューブ 3 3 0 1 内部を伝搬する。従って、導波管の光案内特性は、カテーテルチューブ 3 3 1 0 に、より低い屈折率のポリマーを選択し、又はカテーテルチューブ 3 3 1 0 の内側 3 3 0 7 を、アルミニウム、銀又は金の一つ又はそれ以上を含むコーティングを含む光反射コーティングの薄い層で被覆することにより改善し得る。反射コーティングは、ポリマー又は他の生体適合性材料の保護層で被覆し得る。これらの状況下で、光は、被覆されたチューブにより案内され、小さい損失のみ受ける。カテーテルチューブ 3 3 1 0 の外側 3 3 0 9 は、一般に被覆されない。

40

【0 2 6 7】

いくつかの実施形態において、光の波長（又は領域）は、水による光の吸収が小さいよう選択される。例えば、好適な光波長領域は、3 0 0 ~ 1 3 0 0 nm の範囲内の波長を含む。その範囲内の波長（一つ又は複数）を有する光の使用により、薬物を含有する溶液（

50

一般に、高い濃度の水を有する)による光吸収が低減され、かくして溶液の加熱が防止される。これらの波長は、例えばタンパク質を含有する薬物等、薬物が最高温度を超えて加熱されるべきではない状況下で使用され得る。

【0268】

カテーテル先端3311は、本開示の他の図に関して記載したものと同様に、カテーテル固定デバイス3304を使用して接着剤層3300により皮膚に固定され得る。少なくとも一つの温度センサ(図示せず)は、一つ又はそれ以上の皮膚、カテーテル、又は薬物注入組織領域上に配置され得る。少なくとも一つの温度センサは、組織温度を調整(例えば、安定化)するよう構成されている。いくつかの実施形態において、薬物注入組織領域の温度は、カテーテル3310を介して、例えば、組織IRエミッタンスを測定することにより、又は他の光学的な非侵襲温度監視技術を使用することにより、非侵襲的に監視される。

10

【0269】

図34を参照すると、いくつかの実施形態において、カテーテルチューブの外側3428は、反射コーティング3429により被覆され得る。薬物送達デバイス(図示せず)から薬物を送達するチューブ3421は、セクション3422及びセクション3423を有するコネクタ3415に結合されている。デバイスは更に、図33に示した放射源と同様の放射源3425を含む。光をカテーテルチューブ内に効率的に結合させるために光学成形結合要素3426が使用される。図34の配置に示すように、はね返り光線の線3430で概略的に示される光は、薬物溶液と、カテーテルチューブ3428の透明壁との両方で案内される。反射コーティング3429は、更に保護層で覆われてもよい。図示した配置において、コーティングはカテーテルチューブ3428の内部壁3427に提供されなくてもよい。

20

【0270】

図34の導波管の実施は、チューブ3428の外側を反射コーティングで被覆せずに使用することもでき、これは空気の屈折率(1)が、チューブ3428(一般にはポリマーベースの)の屈折率よりも小さいためである。しかしながら、光が組織内部のカテーテル部分に入ると、組織屈折率がより高いため、光は導波管から漏れるであろう(図36参照)。光がカテーテルチューブから外部へ散乱するべき所のカテーテル部分は、下記にてより詳細に記載するように、部分的に反射コーティングで被覆されてもよい。いくつかの実施形態において、チューブ壁3428は、異なる屈折率を有する2つの層から形成されてもよく、それ故、外部層はより小さい屈折率を有して、光学導波管のクラディングとしての役割を果たす(図示せず)。いくつかの実施形態において、接着剤層3420を有するカテーテル固定デバイス3424が提供されてもよい。

30

【0271】

図35を参照すると、更なる案内スキームを実施する他の案内デバイスが示されている。図示するように、はね返り光線の線で概略的に示される光は、カテーテル3551のチューブ壁3548内で案内される。薬物送達デバイスからのチューブ3541は、例えばセクション3542及びセクション3543を有するコネクタ3515(図33に示した対応するコネクタの構造と同様)を含む。処置デバイスは、放射源3545(図33のものと同様)も含む。接着剤層3540を有するカテーテル固定デバイス3544も含まれる。光学結合要素3546は、放射源3545からの放射を円形の環形状の構造に結合させるよう構成されていてもよく、該構造は、放射をカテーテルチューブ端部におけるその退出地点に案内する。放射を円形の環形状の案内へ適切に結合させるための、そのような光学成形及び/又は制御は、例えば、レンズ、非球面の構成要素、回折光学要素等の一つ又はそれ以上の光学要素を使用して達成され得る。加えて、要求される光学成形及び/又は制御は、円形の光源を搭載して、又はファイバー照明器を使用して放射源からの放射を案内に結合させることによって実施し得る。図35の配置に示される案内スキームは、チューブ3551を被覆せずに使用することができる。

40

【0272】

50

代替的に、カテーテルチューブ 3551 の外部壁 3549、又はカテーテル 3551 の内部壁 3547、又はその両方は、反射コーティングで被覆されてもよい。反射コーティングは、保護層により覆われてもよい。いくつかの実施形態において、光がカテーテルチューブから外部へ放出される所のカテーテル部分は、部分的に反射コーティングで被覆される。いくつかの実施形態において、カテーテルチューブ壁 3548 は、異なる屈折率を有する 2 つの層から形成され、それ故、外部層及び薬物溶液 3550 はより小さい屈折率を有して、クラディングとしての役割を果たし、その一方、壁 3548 の内部層は導波管コアとしての役割を果たして、光を案内する。第二の外部層は、光が案内されるべきカテーテル部分のみを覆い、光がカテーテルチューブから外部へ退出するカテーテル部分にて終結していてもよい。いくつかの実施形態において、チューブ壁 3548 は、異なる屈折率を有する 3 つの層から形成され、それ故、外部層及び内部層はより小さい屈折率を有して、クラディングとしての役割を果たし、その一方、壁 3548 の中間層はコアの役割を果たして、光を案内する。第三の外部層は、光が案内されるべきカテーテル部分のみを被覆し、光がカテーテルチューブ 3551 (図示せず) から外部へ退出するカテーテル部分にて終結していてもよい。いくつかの実施形態において、少なくとも一つの反射層の反射係数は、光がカテーテルチューブの外部へ退出する所のカテーテル部分にて徐々に低下して薬物注入領域をより均一に照射する (図示せず)。いくつかの実施形態において、少なくとも一つの反射層の反射係数は、光がカテーテルチューブ 3551 の外部へ退出する所のカテーテル部分にて特定のプロファイルで低下して、薬物注入領域の要求される照射プロファイルを得る。

10

20

【 0 2 7 3 】

結合又はカテーテル端部の外部への光の切り離し (散乱) のための上述した任意の構造は、本明細書に記載したものと異なり、様々な位置の光源と共に使用することができる。図 36 を参照すると、他の典型的な処置デバイスが示されており、光は、カテーテルチューブ 3670 内を案内され、従ってはね返り光線の線で概略的に表される放射 (例えば、光) は、薬物含有流体 3669 及び / 又はチューブ壁 3667 内、及び / 又はチューブ 3670 内部若しくはチューブ壁 3667 内部の特別の層若しくは構造若しくは導波管内、又はその任意の組み合わせ内で伝搬する。光はカテーテル端部に到達する迄案内されてもよく、該端部にて光は、そこから薬物が供給される同一の開口部を通して外部に放出され、患者の身体内に注入される。図示するように、光は、組織内で強力に散乱され、ほぼ球形を有する領域 (図示せず)、例えばカテーテル先端 (図示せず) の 0.5 ~ 1 mm 下部を照射する。いくつかの実施形態において、光はカテーテル 3670 内部から、例えば放射源 3665 を介して放出される。

30

【 0 2 7 4 】

他の図に関して本明細書に記載した他のデバイスのいくつかの実施と同様、図 36 に示すデバイスは、例えば、接着剤層 3660 を有するカテーテル固定デバイス 3664 を含み得る。加えて、薬物は、薬物送達デバイス (図示せず) から、薬物送達チューブ 3661 を介して送達され、該チューブは、セクション 3662 及びセクション 3663 を有するコネクタ 3680 (図 33 に示した対応するコネクタの構造と同様) を含む。

40

【 0 2 7 5 】

いくつかの実施形態において、例えば安全性の点からに、より大きい照射範囲を使用して、例えば光強度を低下させ、又はユニット範囲当たりのルーメンを低下させる。従って、いくつかの実施形態において、光はカテーテルチューブ 3670 のより大きい部分を介して放出され得る。いくつかの実施形態において、組織内部でのチューブ 3670 部分内の焦点を合わせた光の案内は、例えばカテーテル壁 3667 が組織と接触しているため、又は導波管の層及び / 若しくは構造が、導波管から隣接する組織内へ光が漏れるよう変更されている事実により、低下されている。前述したように、薬物注入組織範囲における放射の照射プロファイルを制御するために、導波管層の構造及び / 又は材料の変更を使用することができる。

【 0 2 7 6 】

50

層及び/又は構造の性質を変えることに加えて、カテーテルチューブ端部に追加の屈折又は回折要素を加えて、カテーテル端部から放出される光の空間的及び角度的分配をより良好に制御することができる。例えば、カテーテル3670の内側3666、及び/又はカテーテル表面の外側を粗くし、又は拡散性として、放出された光3668を散乱させることができる。カテーテルチューブ壁3667の表面粗さは、例えば、内側又は外側内にパターンを浮き彫り細工することにより増大させ得る。そのようなパターン浮き彫り細工は、例えば、カテーテルチューブ製造プロセス中、又は製造プロセスの終わりに、チューブポリマーを軟化させる幾分かの加熱と共に、チューブ3670内部又は該チューブ上にパターン化円筒形鑄型を押圧することにより行うことができる。いくつかの実施形態において、光の角度的分布及び空間的分布は、内側又は外側内に回折光学要素パターンを浮き彫り細工することにより形成することができる。例えば回折格子等の回折光学要素パターンを使用して、光を光学導波管の内外へ結合することができる。光の全部又は一部は、カテーテルチューブ3670の端部から外部へ放出され得る。

10

20

30

40

50

【0277】

デバイスは、本明細書に記載する技術、構造及び配置の組み合わせにより、カテーテル内部から及び皮膚を介しての両方で、組織を照射し得る。

【0278】

本明細書に記載するデバイス(いくつかの実施形態によれば)は、例えば携帯情報端末(PDA)、パーソナルコンピュータ、携帯電話等の短距離RF又はIR連絡を、データ管理及び制御ユニットと、及び/又は薬物療法の管理を支持する専用デバイス対して有し得る。例えば、薬物がインスリンの場合、データ管理デバイスは、ブドウ糖センサから手動若しくは自動のいずれでも、又はブドウ糖感知細長片を読み取ることにより、ブドウ糖読み取りを得ることができる。デバイスは、消費された食物及び/又は飲料の炭水化物及び他の成分に関する情報も得ることができる。デバイスは、患者の病歴及び例えば体重、BMI、インスリン耐性等の関連するパラメータも保管することができる。

【0279】

データ管理デバイスは、要求される最適なインスリン量、及び最適な組織放射プロファイルも計算し得る。この情報は、最適な薬物送達のために、無線で薬物送達ポンプ及び/又は放射デバイス(電磁放射を提供するための)に送られる。放射デバイスは、該デバイス上に配置されたセンサにより測定された組織パラメータを、追加の情報として、一つ又はそれ以上の治療的パラメータを決定するために、及び/又は統計及びデータ解析のために、データ管理及び制御ユニットに送信する。データ管理及び制御ユニットは、注入組織領域に対する最適な薬物用量と最適な放射プロファイルとを推薦してもよく、次いで患者(又は他のユーザ)は、治療法を開始する前にこれを承認する。データ管理及び制御ユニットは、最適な薬物用量を推薦し得る。いくつかの実施形態において、データ管理及び制御ユニットは、薬物送達ポンプの一部を形成し得る。

【0280】

図37を参照すると、光学センサを有する他の典型的な処置デバイスが示されている。処置デバイスは、例えば、2つのセンサ3785及びセンサ3786を含む。より少ないセンサ又は異なる種類の追加のセンサを使用してもよい。更に示すように、図37のデバイスは、使い捨て薬物送達ポンプ構造を含む。図示した構造において、薬物送達ポンプ3782及び少なくとも一つの光源3783は、接着剤層3780で皮膚に取り付けられた単一のハウジング3781内に配置されている。

【0281】

光源3783は、光を生成して組織を照射する。光は、カテーテル3790を介して組織に移動される(光は、はね返り光線の線3784により概略的に示される)。2つの光学センサ3785及び光学センサ3786は、カテーテル3790を通過する光を測定する。光はまた、チューブ壁3788の内側3787の反射性コーティングにより反射されるが、いくつかはまたチューブ壁3788の外部3789に散乱し得る。

【0282】

光は、カテーテル先端 3791 にて退出して組織（図示せず）内へ入る。次に、光は組織内へ及び組織外へ散乱して、接着剤層 3780 の窓を通して、又は接着剤層が透明な場合、接着剤層を通して光学センサ 3785 及び光学センサ 3786 に到達する。光学センサ 3785 及び光学センサ 3786 により実行される測定を用いて、吸収された光の量を測定する（光源の最初の電力が公知であるとの事実に基づき）。例えば 600 ~ 1000 nm の範囲内の波長が使用される等、波長がヘモグロビンにより強力に吸収される場合、光学センサ 3785 及び光学センサ 3786 は、隣接する組織領域のヘモグロビン濃度に関する情報を提供でき、これは局所血液かん流に関する情報を提供し得る。血液かん流情報を使用して、放射レベル、分配又は波長を監視することができる。

【0283】

吸収された光レベルはまた、カテーテルチューブ 3790 により形成される光学導波管内を逆散乱（back scatter）し、導波管により案内され、そして次に導波管外へ結合された光を、前述したものと同一の結合光学機器（optics）を使用して、又は、逆散乱光を測定するために使用される光学センサ内に追加の結合光学機器（図示せず）を使用して、測定することにより評価することができる。

【0284】

組織を放射する上述した方法、装置及びデバイスは、薬物送達ポンプに限定されず、例えばポンプの代わりに注射器をカテーテルの基端部に接続する等、手動の薬物送達と共に使用することもできる。そのような状況下で、カテーテル基端部は、注射器先端に適合するコネクタ又はポート内で終結し得る。典型的な薬物送達の配置に関連して前述したように、カテーテルの先端部は組織内に挿入される。

【0285】

上記の実施形態では、カテーテルを 90° の貫通角度で引き込んだが、カテーテル貫通のための任意の適切な角度を選択することができる。より小さいカテーテルの貫通角度は片方の手での取り付けを改善し得るが、挿入がより痛みを伴う。

【0286】

薬物注入領域上の組織の放射又は照射の局所効果が記載されるときは常に、放射又は照射効果は、特定の処置に応じて、薬物注入容積の近辺の組織よりも大きい組織容積、又はより小さい組織容積にも適用可能であることに留意するべきである。本明細書中で「又は」が使用されるときは常に、2つ又はそれ以上の詳細なオプションも可能であることに留意するべきである。明確さのために別個の実施態様の内容に記載される本明細書に記載する所定の特徴は、一つの実施形態で組み合わせ提供されてもよいことを理解するべきである。逆に言えば、簡潔さのために一つの実施形態の文脈に記載される様々な特徴は、別個に又は任意の好適な下位の組み合わせにても提供し得る。

【0287】

刺激される薬物送達システム及び方法

いくつかの実施形態において、本発明は、カテーテルにより組織内に注入され、血液又はリンパ系内に吸収される薬物の薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイルを改善、修正及び/又は安定化するためのデバイスに関する。本願のいくつかの実施形態に記載したデバイスは、薬物送達部位の近辺に追加の処置又は刺激を適用する。処置は、米国特許出願第 11/812,230 号に記載されている組織処置様式、例えば：加熱、温度の変更、マッサージ、機械的振動、音響振動、超音波、吸引、追加の物質又は化学物質の注入、低電界の適用、低磁場の適用、光照射、無線周波（「RF」）照射、マイクロ波（「MW」）照射等の一つ又は組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態において、デバイスは組織内に挿入して物質を注入組織領域内に注入するためのカテーテルを有する。注入組織領域（即ち、注入領域）は、皮膚層又は皮下組織、又は任意の器官内若しくは内臓内のより深い組織要素の一つであり得る。

【0288】

多くの場合、患者は、血液内の適切なブドウ糖レベルを維持するために 24 時間のインスリン送達を必要とする。インスリンは、基本比率又はボーナス用量にて送達され得る。

10

20

30

40

50

基本比率は、患者に継続的に送達されるインスリンを表すが、事実上、少量の断続的なボーラスにて送達される。そのようなインスリンの継続的な送達は、食事間及び夜間に患者の血中ブドウ糖を所望の範囲に保持する。多くの場合にて、基礎インスリンは、インスリンポンプにより1～5分毎の短い注入パルスにて送達される。いくつかの実施形態において、組織又は皮膚の処置又は刺激方法は、基礎インスリン送達中にインスリンが注入される組織領域を処置する又は刺激するのに使用し得る。例えば注入組織領域近辺を公知の温度に調整する等の組織処置の一つの可能な効果は、循環系へのインスリン吸収の安定性の改善、及びその結果の基礎インスリンの薬物動態学的、薬力学的な安定性の改善である。それらの処置の他の可能な効果は、インスリン吸収効率の改善、及びその結果の、所望の代謝効果を達成するために必要な注入インスリンの量の低下である。

10

【0289】

加えて、糖尿病患者は、食事中に消費される炭水化物に一致するインスリンボーラス用量を注入する必要がある。患者が食物を消費すると該患者のブドウ糖レベルが上昇し、インスリンボーラス用量はブドウ糖レベルの上昇に一致して、大きいブドウ糖の可動域を防止することが想定される。しかしながら、多数の従来 of 皮下薬物送達システムは、食後高血糖として公知の血中ブドウ糖の上昇に迅速に一致し又は防止することが不可能である。そのような一致における遅延は、「速効型の」インスリン類似体の場合においても当てはまる。この遅延のいくつかの原因は、注入部位からのインスリン吸収の遅れ、及び複雑なインスリン分子がモノマーに分解するのに要する時間を含む。

20

【0290】

ブドウ糖吸収の調整に加えて、例えば増殖因子であること等、数個の追加のホルモン効果を有する大量のインスリン注入に関して、いくつかの副作用が存在することが当技術分野にて周知である。いくつかの場合にて、過剰な量のインスリンは、間接的に、特に低血糖を発現する傾向のある糖尿病患者の望ましくない体重増加の原因となる。いくつかの場合において、注入部位 (s i g h t) における過剰な量のインスリンは、望ましくない局所脂肪肥大を招く。

【0291】

いくつかの実施形態において、組織又は皮膚の処置又は刺激方法は、基礎又はボーラスインスリン送達中にインスリンが注入される組織領域の処置又は刺激に使用し得る。組織処置の一つの可能な効果は、血液又はリンパ系内へのインスリン吸収の効率の改善、及びその結果の、所望の代謝効果の形成に要するインスリンの量の低下である。その結果として、過剰なインスリンレベルの、例えば過剰な体重増加等の望ましくない副作用が低減され得る。組織処置の他の可能な効果は、組織注入領域に存続するインスリンの量及び持続時間の改善及び低下であり、これはインスリンが血液又はリンパ系により急速に吸収されるためである。その結果として、例えば脂肪肥大又は局所過敏等の、過剰なインスリンレベルの望ましくない局所副作用が低減され得る。注入組織領域近辺処置の他の可能な効果は、局所血液かん流の改善であり、これは注入セット又は穿刺又はインスリンの局所炎症効果を低減する。インスリン注入組織領域上の短期及び長期インスリン局所効果を低減する他の可能な効果は、同一の部位 (s i g h t) 上での注入セット使用の継続時間を延長することである。

30

40

【0292】

いくつかの実施形態において、選択的な又は予めプログラムされたボーラスにて、インスリン吸収の増強を提供するために短時間作動されて、組織又は皮膚処置方法を活性化する。いくつかの実施形態において、組織又は皮膚処置方法は、例えば分裂波、平方根及び他のボーラスパターン等の複雑な予めプログラムされた要素の全部またはいくつかの部分であり得る。刺激は、標準的なボーラスの初期段階に関して、詳細には分裂ボーラスの予めプログラムされた成分に関して、又はスクエアボーラスの関心の間隔にて作動され得る。他の実施形態において、刺激は、ボーラスの種類とは独立して予めプログラムされた負荷サイクルによっても作動され得る。他の実施形態において、断続的な作動は、基本比率の個々のボーラス送達成分と同期され得る。

50

【0293】

いくつかの実施形態において、組織又は皮膚の処置又は刺激方法は、埋め込まれた薬物又は物質送達デバイスにより薬物が注入される組織領域の処置又は刺激に使用し得る。いくつかの実施形態において、組織又は皮膚の処置又は刺激方法は、埋め込まれたインスリン送達デバイスによりインスリンが注入される組織領域の処置又は刺激に使用し得る。いくつかの実施形態において、埋め込みインスリン送達デバイスは、埋め込みインスリンポンプである。いくつかの実施形態において、埋め込みインスリン送達デバイスは、インスリンを生産できる埋め込まれた細胞である。埋め込み細胞の場合、前記組織処置は、例えば局所かん流を改善し、また細胞酸素、ブドウ糖及び他の要求される成分の供給を改善することにより、埋め込み細胞も支持し得る。局所かん流の改善により、細胞又は他のブドウ糖感知要素も、急速なブドウ糖変動に対する望ましくない遅延を有することなく反応することができる。

10

【0294】

埋め込み薬物送達デバイスのいくつかの実施形態において、組織処置は、埋め込みデバイスにより適用され得る。実施例を、図38に示す。埋め込み薬物送達デバイス3805は、皮膚3801の下部の組織領域3802内に埋め込まれている。埋め込み薬物送達デバイスは、3803に概略的に示す、薬物を組織に注入するためのカテーテルを有する。いくつかの実施形態において、組織への薬物注入は、一つのカテーテルの代わりに他の様式を使用して行われてもよく、例えば数個のカテーテル、又は薬物送達デバイス側の膜を伴う、より大きい開口部を使用して、薬物を組織のより大きい容積へ注入し、循環系又はリンパ系内への薬物吸収を改善する。埋め込み薬物送達デバイスは、3804で概略的に示される処置要素を有して、薬物注入領域近辺に処置を適用する。処置は、例えば：加熱、温度の変更、マッサージ、機械的振動、音響振動、超音波、吸引、追加の物質又は化学物質の注入、低電界の適用、低磁場の適用、光照射、無線周波数（「RF」）照射、マイクロ波（「MW」）照射等の組織処置様式の一つ又は組み合わせであってもよい。

20

【0295】

埋め込み薬物送達デバイスのいくつかの実施形態において、組織処置は、皮膚に取り付けられた処置デバイスにより適用され得る。実施例を図39に示す。埋め込み薬物送達デバイス3915は、皮膚3912の下部の組織領域3913内に埋め込まれている。埋め込み薬物送達デバイスは、3914に概略的に示す、薬物を組織に注入するためのカテーテルを有する。いくつかの実施形態において、組織への薬物注入は、一つのカテーテルの代わりに他の様式を使用して行われてもよく、例えば数個のカテーテル、又は薬物送達デバイス側の膜を伴う、より大きい開口部を使用して、薬物を組織のより大きい容積へ注入し、循環系又はリンパ系内への薬物吸収を改善する。3911に概略的に示す処置デバイスは、薬物注入領域の上方の皮膚に取り付けられて、薬物注入領域近辺に処置を適用する。処置は、例えば：加熱、温度の変更、マッサージ、機械的振動、音響振動、超音波、吸引、追加の物質又は化学物質の注入、低電界の適用、低磁場の適用、光照射、無線周波数（「RF」）照射、マイクロ波（「MW」）照射等の組織処置様式の一つ又は組み合わせであってもよい。処置デバイス3911は、米国特許第出願第11/812,230号の出願に記載されているような、例えば接着剤層等の多数の方法にて皮膚に取り付けることができる。

30

40

【0296】

いくつかの実施形態において、連続的なブドウ糖センサ及び制御アルゴリズムを使用してインスリン注入速度を自動的に制御することにより、ブドウ糖レベルの調節を得る。連続的なブドウ糖監視の開発以来、「人工脾臓」を構成する多数の試みが存在する。この場合、例えばインスリン吸収及び作用時間の現在の遅延等の任意の遅延、この遅延における任意の変動性、及び身体内の残留インスリンレベルの任意の変動性が、制御アルゴリズムのエラーを誘導し、それによりブドウ糖調整の厳密度が低下する。従って、埋め込み又は他のタイプのブドウ糖センサからの入力、及び制御アルゴリズムを組み合わせ、注入組織領域の近辺に刺激又は処置を適用することにより、閉ループブドウ糖レベル制御システ

50

ムのより高い正確性及び頑健性が提供され得る。

【0297】

いくつかの実施形態において、ブドウ糖センサ近辺の組織は、米国仮出願第60/948,472に記載されているように、上述した処置により処置又は刺激されて、血液系から間質液への及びブドウ糖センサ内へのブドウ糖輸送を改善する。

【0298】

いくつかの実施形態において、上述した処置又は処置の組み合わせがインスリン注入組織領域近辺に適用され、同一又は異なる処置又は処置の組み合わせが、ブドウ糖レベルがブドウ糖センサにより測定される組織領域の近辺に適用される。従って、ISFへの及びセンサへのブドウ糖輸送の遅延と、インスリン薬物動態及び薬力学の遅延との両方が低減され、2つのデバイス間の閉ループによる、より厳しいブドウ糖調節が達成され得る。

10

【0299】

いくつかの実施形態において、同一の処置又は処置の組み合わせがインスリン注入組織領域近辺、及びブドウ糖レベルがセンサにより測定される組織領域の近辺に適用される。

【0300】

いくつかの実施形態において、ブドウ糖レベルがブドウ糖センサにより測定される組織領域はインスリン注入組織領域の近辺にあり、処置又は処置の組み合わせは、単一の処置要素により、その組織領域の近辺に適用される。

【0301】

いくつかの実施形態において、上述したインスリン送達デバイス及びブドウ糖センサの両方が埋め込まれる。他の実施形態において、両方が同一の経皮カテーテルの一部であり、又は両方が1回の挿入プロセスにより挿入され、互いに隣接して配置される2つ以上のカテーテル(1つは注入用、及び1つはセンサとして)を有するデバイスの一部である。

20

【0302】

いくつかの実施形態において、上述した処理ユニット又はアルゴリズムは、ブドウ糖レベルの自動調節のために、連続的なブドウ糖レベルシグナル上で急速なブドウ糖レベル上昇を同定する、自動食事検出アルゴリズムを含む。処理ユニットは、インスリン送達デバイスを使用してインスリンボラスを注入し、食事の検出及び自動検出の場合に、上述した処置又は処置を適用する。他の実施形態では、食物消費の指示は、注入ポンプを介して患者により手動で付与し得る。

30

【0303】

いくつかの実施形態において、処理ユニット又はアルゴリズムは、インスリンボラスに関するヒトの承認を含むブドウ糖レベルの半自動調節のために、連続的なブドウ糖レベルシグナル上で急速なブドウ糖レベル上昇を同定する、自動食事検出アルゴリズムを含む。処理ユニットは、インスリン送達デバイスを使用して、インスリンボラスを注入する患者に警告し、上述した処置(一つ又は複数)を適用して、インスリン作用時間を短縮し、及び食後ブドウ糖可動域を低減する。

【0304】

いくつかの実施形態において、処置は、温度を低下させるようプログラミングされて、皮下空間内に尚存在する以前投与されたインスリンの吸収を低下させ得る。この特徴は、閉ループシステムの警戒的な及び保護的な要素であり得る。

40

【0305】

いくつかの実施形態において、処置は、薬物注入組織領域の近辺にあり、依然として薬物注入組織領域に所望の効果を誘導し得る。例えば、加熱の場合、W. Magerlら [W. Magerl et al. Journal of Physiology 497.3 pp 837-848 (1996)] は、皮膚の加熱が、侵害受容軸索反射の活性により、30mmの距離でさえもヒトにて血管拡張を誘導し得ることを示している。W. Magerlらはまた、ある場合に、短時間の加熱も数分間の血管拡張を誘起し得ることを示している。従って、いくつかの実施形態において、温度を39.5に加熱する等の処置は、数分毎に2~60秒の短時間適用され、薬物注入組織領域内の薬物の

50

薬物動態及び / 又は薬力学を改善する血管拡張を誘起する。

【0306】

いくつかの実施形態において、処置は、各患者のために校正されて、患者自身の侵害受容軸索反射活性閾値に関して最適化される。例えば、W. Margerlらは、64秒の加熱後の血管拡張誘起温度は、異なる対象に関して37~43の間で変動し得ることを示している。校正は、特定の注入部位に関して局所的に行うこともできる。処置デバイスを校正する方法は、処置デバイスの最初の使用時に組織刺激を徐々に開始し、組織上の処置効果、例えば血管拡張等を、処置デバイスを制御するプロセッサユニットに接続された特定のセンサを使用して測定する。次に、処理ユニットは、適用される組織処置レベルを決定して、一方では処置効果を最適化し、他方ではいかなる副作用も生じさせない。例えば、組織処置が加熱であり、所望の効果が血管拡張である場合、処置デバイスは、安全性の上限迄、組織を徐々に加熱し、局所組織血管拡張を測定し得る。血管拡張は、レーザードップラーフローメトリー(LDF)により測定し得る。測定し得る他の近いパラメータは組織血液かん流であり、これはLDF、又は、例えば700~1000nm等のヘモグロビンの有意な吸収ラインにおける組織光学吸収に関する当技術分野にて公知の測定法の一つにより測定することができる。その後、処理ユニットはその情報を使用して、特定の対象の特定の部位(sight)を加熱すべき温度加熱プロファイルの最良のピーク温度を決定する。

10

【0307】

いくつかの実施形態において、これらの校正プロセスは、時々繰り返され、例えば6~12時間毎に繰り返されて、局所加熱に対する軸索反射反応の温度閾値に影響を与え得る変化を相殺し得る。

20

【0308】

いくつかの実施形態において、これらの校正プロセスは、処置デバイスが動作するたびに繰り返され、例えばインスリンボラス中に繰り返されて、酸化窒素、ノルアドレナリン及び他の物質等の、局所加熱に対する軸索反射反応の温度閾値に影響を与え得るより急速な変化を相殺する [Belinda et. al. J. Physiol. 572 3 pp 821 - 820 (1996)]。この場合、加熱等の処置が開始された際、例えば温度等の処置パラメータを徐々に上昇させるととともに、例えば血管拡張等の所望の組織パラメータをLDFを使用して測定する。血管拡張が起こったら、例えば温度等の処置レベルをそのレベルに又はその僅か上方にて安定化させる。

30

【0309】

いくつかの実施形態において、これらの校正プロセスは、処置中にも繰り返される。この場合、例えば加熱等の処置は、上記の段落にて記載したように、処置が開始した後、処置の全体において所望の組織パラメータが維持されるように、例えば血管拡張レベルが安定化されるように調整される。例えば血管拡張レベル等の所望の組織パラメータの安定化は、血液中への薬物の吸収も安定化させ、薬物の薬物動態及び薬力学の再現性を改善する。例えば血管拡張レベル等の、所望の組織パラメータに従って組織処置レベルを制御することは、例えば、処置デバイスの電力消費も低下させ得る。例えば、加熱の場合、閾値温度を超える所定の温度への短時間の加熱は、軸索反射反応及び血管拡張を開始させるため、温度を長時間高く維持する必要がなく、それにより電力消費が低下し得る。

40

【0310】

埋め込まれた神経刺激を使用した薬物送達のためのシステム及び方法

図面を参照すると、図40A~図40Cは、同一の機能要素を指すために同様の符号が使用される。図40Aは、標的組織への制御された薬物送達のための本発明による薬物送達デバイス4000の概略ブロック図である。薬物送達デバイス4000は、ユーザインターフェイス4002、連絡モジュール4004、コントローラ4006、薬物送達モジュール4008、薬物区画4010、組織処置要素4014、外部薬物供給4012、及びセンサ4016を含む。デバイス4000は身体内部に埋め込まれ、改善された制御可能な薬物送達システムを提供する。埋め込み部位は変更してもよく、標的組織及び送達さ

50

れる薬物に応じて選択される。例えば、デバイス4000は、インスリン薬物送達システム用に、皮下に又は消化管の近傍に埋め込まれ得る。しかしながら、デバイス4000が心血管系用の薬物を含む場合、デバイス4000は、例えば、心血管系の近辺における皮下腔内に埋め込まれ得る。

【0311】

センサ4016は、埋め込まれずに、公知の、また当技術分野にて認められているように、独立の外部デバイスであってもよく、送達されている薬物に関する測定量を監視するのに使用され、例えば試験時にブドウ糖レベルを指示するブドウ糖センサを含むが、これに限定されるわけではない。送達されている薬物に関する複数のパラメータの測定に、少なくとも一つ又はそれ以上のセンサを使用し得る。センサ4016により感知された測定値 (measurement) は、ユーザインターフェイス4002及び連絡モジュール4004 (例えば) を介してコントローラ4006に中継される。コントローラ4006は、感知した結果に関して取るべき作用を描く ; 取るべき作用は、作用の不在でもよい。ユーザインターフェイス4002は、連絡モジュール4004を使用して指示及びプロトコールをコントローラ4006に連絡し得る。コントローラ4006は、様々な処置プロトコール、及び少なくとも一つ又はそれ以上のセンサ4016により感知された異なる状況に関連した前歴データを本来含んでいてもよい。コントローラ4006は、例えば (非限定的に) 人工知能手段を含む学習アルゴリズムを使用して、処置プロトコールを、デバイス4000を使用する患者の薬物送達ニーズ及び食習慣により特定した、又は該ニーズ及び食習慣用に作られたものに調整又は適合させ得る。

10

20

【0312】

コントローラ4006は、少なくとも一つ又はそれ以上のセンサ4016により感知されたパラメータに関して、薬物送達モジュール4008及び組織処置要素4014の実行を制御及び監督 (oversea) する。薬物送達モジュール4008は、薬物を標的部位に送達するのに使用する少なくとも一つ又はそれ以上のカテーテルを含んでもよい。薬物送達は、より大きい表面範囲に亘り標的組織へ薬物が安全に送達されることを可能にする選択性膜により引き受けられてもよい。

【0313】

標的組織への薬物送達はコントローラ4006により仲介され、該コントローラは、薬物貯蔵区画4010を使用して薬物送達モジュール4008を介して薬物を送達する。薬物貯蔵区画4010は、延長された時間中、例えば数か月の間存続するに十分な量の薬物を収容している。薬物量が枯渇し、補充が必要な場合、コントローラ4006は、連絡モジュール4004を介して、補充の必要性に関してユーザインターフェイス4002と連絡し得る。薬物供給量は、埋め込み薬物貯蔵容器4010に直接結合された外部の源4012から補充され得る。薬物貯蔵4010と薬物源4012との結合は、再利用可能なカテーテル、注射、又は同様の物の一つ又はそれ以上を含むが、これらに限定されない機構により仲介され得る。

30

【0314】

組織処置要素4014を使用して組織標的部位を刺激又は抑制することにより、更に血管拡張を増大させることにより、又は送達される薬物及び標的部位自体に特有の薬物取込みを改善する機構を利用することにより、薬物吸収を増大させる。組織処置要素4014を薬物自体上に使用して更なる制御を提供してもよく、ここで薬物の性質が変化して、その相対的な活性が増大又は低下する。組織処置要素4014は、温度変化、光、IR照射、RF照射、マイクロ波照射、超音波、マッサージ又は同様の物の一つ又はそれ以上を含むが、これらに限定されないモードにより刺激され得る。組織処置要素4014は、組織標的部位を安定化させて、循環系への薬物吸収の変動性を減少させ得る。

40

【0315】

コントローラ4006はデータベース (図示せず) を含んでもよく、該データベースは、センサ4016により感知される一つ又はそれ以上の異なる代謝パラメータに特有の様々な処置プロトコールを含んでいる。コントローラ4006内の変化、データベースの更

50

新、及び/又は処置プロトコールは、外部資源から連絡モジュール4004を介して導入され得る。連絡モジュール4004は、例えばPDA、コンピュータ、サーバー、携帯電話又は同様物を含むが、これらに限定されない外部ユーザインターフェイス4002又は同様の源への更新の送信、またこれらからの更新の受信の両方を行うことが可能であり得る。連絡モジュール4004との連絡は、例えばセル方式、無線、光、IR（赤外線）、RF（無線周波）、又は同様の連絡プロトコールを含むが、これらに限定されない連絡プロトコールにより仲介され得る；使用される連絡プロトコールは暗号化されていてもよい。

【0316】

図40Bは、図40Aに示したものと同様に機能する、本発明による薬物送達デバイスの実施形態である。しかしながら、組織処置要素4034は埋め込まれず、外部皮膚表面において又は該皮膚表面上で使用される。処置要素4034は皮膚に接着され、外部にて機能し得る。

10

【0317】

組織処置要素4034を使用して外部表面上に適切な処置を適用することにより、組織標的部位を間接的に刺激又は抑制する。使用される処置プロトコールは、更に血管拡張を制御することにより、又は送達される薬物及び標的部位自体に特有の薬物取込みを改善する機構を利用することにより、薬物吸収を制御する。組織処置要素4034は、温度変化、光、IR照射、RF照射、マイクロ波照射、超音波、マッサージ又は同様物の一つ又はそれ以上を含むが、これらに限定されない異なるモードにより機能し得る。組織処置要素4034は、組織標的部位を安定化させて、循環系への薬物吸収の変動性を減少させ得る。

20

【0318】

図40Cは、複数の組織処置要素が使用される、本発明による薬物送達システムの他の実施形態を示し、ここで少なくとも一つ又はそれ以上の要素は、一つ又はそれ以上の埋め込み組織処置要素4014を含み、また少なくとも一つ又はそれ以上の要素は、一つ又はそれ以上の外部組織処置要素4034を含む。埋め込み処置要素4014と非埋め込み処置要素4034との組み合わせは、標的組織部位に直接又は間接的に適用される処置の更なる制御を提供する。

【0319】

図40Dは、センサが使用されない、図40Aに従った薬物送達システムの他の実施形態を示す。薬物送達システム4000は、感知した情報とは独立して、組織標的部位に適切な薬剤を送達する；むしろ、送達システム4000は、ユーザインターフェイス4002及び/又はコントローラ4006の動作から得られたデータに従って機能する。この実施形態において、薬物送達モジュール4008は、図40A～図40Cに記載したように、コントローラ4006及び/又はユーザインターフェイス4002から間接的に提供されたスケジュール又はプロトコールに基づき機能する。同様に、埋め込み組織処置要素4014又は外部組織(issue)処置要素4034(刺激器4034として示す)のいずれも、感知した情報に基づき機能しない；むしろ、両者はユーザインターフェイス4002又はコントローラ4006のいずれかより得た一つ又はそれ以上のプロトコールに従って機能する。

30

40

【0320】

図41Aは、図40Aに従った本発明の実施形態を示し、ここで組織処置要素4112は埋め込まれ、皮膚4111の内部に位置している。組織処置要素4112を使用して組織層を処置して、標的組織の薬物動態学的及び/又は薬力学的性質を改善する。いくつかの実施形態において、薬物貯蔵区画4108は、送達するべき薬物を送達モジュール4106へ提供し、そこから送達部材4120へ提供される。いくつかの実施形態において、例えば直接又は間接的な加熱及び例えばインスリン等の温度感受性薬物に關与する組織処置のために、ここである種類のインスリンは37 未満で保管されることが好ましく、薬物貯蔵区画4108は熱的に分離されて、組織処置中、薬物を適切な温度に保つ。薬物は

50

、膜 4 1 0 4 を介した直接注射により貯蔵区画 4 1 0 8 に供給され得る。組織刺激プロトコール及び薬物送達プロトコールは、ユーザインターフェイス 4 1 1 6 を介してコントローラ（図示せず）に連絡され得る。

【 0 3 2 1 】

図 4 1 B は、図 4 0 B に従った本発明の実施形態を示し、ここで組織処置要素 4 1 0 2 は皮膚 4 1 1 1 の外部に位置し、埋め込まれていない。組織処置要素 4 1 0 2 は、接着剤層及び / 又はストラップ（図示せず）を介して皮膚に取り付けられ得る。組織処置要素 4 1 0 2 を使用して組織層を処置し、標的組織の薬物動態学的及び / 又は薬力学的性質を改善する。薬物貯蔵区画 4 1 0 8 は送達するべき薬物を送達モジュール 4 1 0 6 へ提供し、そこから送達部材 4 1 2 0 へ提供される。いくつかの実施形態において、例えば直接又は間接的な加熱及び例えば上記したインスリン等の温度感受性薬物に關与する組織処置のために、薬物貯蔵区画 4 1 0 8 熱的に分離されて、組織処置中、薬物を適切な温度に保つ。薬物は、膜 4 1 0 4 を介した直接注射により貯蔵区画 4 1 0 8 に供給され得る。

10

【 0 3 2 2 】

図 4 1 C は、本発明の実施形態を示し、ここで薬物は外部で生産され、薬物移動カテーテル 4 1 1 4 を介して埋め込み部分に導入される。組織処置要素 4 1 0 2 は、皮膚 4 1 1 1 の外部に位置し得る。組織処置要素 4 1 0 2 は、接着剤層（図示せず）を介して皮膚に取り付けられ得る。組織処置要素 4 1 0 2 を使用して組織層を処置し、標的組織の薬物動態学的及び / 又は薬力学的性質を改善する。いくつかの実施形態において、上記したように、例えば直接又は間接的な加熱及び例えばインスリン等の温度感受性薬物に關与する組織処置のために、薬物貯蔵区画 4 1 0 8 は熱的に分離されて、組織処置中、薬物を適切な温度に保つ。コントローラ（図示せず）により決定された補充が必要な場合、カテーテル 4 1 1 4 を使用して埋め込み層 4 1 1 3 内の薬物貯蔵区画 4 1 0 8 を満たすことができる。区画 4 1 0 8 内部の薬物レベルの指示は、コントローラ（図示せず）により、ユーザインターフェイス又は LED を含むがこれらに限定されない視覚的合図 4 1 1 6 に提供され得る。薬物は、図示する送達部材 4 1 2 0 を介して送達される。

20

【 0 3 2 3 】

図 4 1 D は、図 4 0 D 及び図 4 0 C に従った本発明の実施形態を示し、ここで複数の組織処置要素、皮膚 4 1 1 1 の外部に位置する外部要素 4 1 0 2、及び埋め込み層 4 1 1 3 内に位置する埋め込み要素 4 1 1 2 が存在していてもよい。組織処置要素 4 1 0 2 は、接着剤層（図示せず）介して皮膚に取り付けられ得る。組織処置要素 4 1 0 2 及び組織処置要素 4 1 1 2 を使用して組織層を処置し、標的組織の薬物動態学的及び / 又は薬力学的性質を改善する。いくつかの実施形態において、例えば上記したように、直接又は間接的な加熱及び例えばインスリン等の温度感受性薬物に關与する組織処置のために、薬物貯蔵区画 4 1 0 8 は熱的に分離されて、組織処置中、薬物を適切な温度に保つ。薬物貯蔵区画 4 1 0 8 は、送達するべき薬物を送達モジュール 4 1 0 6 へ提供し、そこから送達部材 4 1 2 0 へ提供され、該送達部材 4 1 2 0 は、より大きい表面範囲に亘り薬物を送達可能な膜であり得る。薬物は、受容膜 4 1 0 4 を介した直接注射により貯蔵区画 4 1 0 8 へ供給され得る。

30

【 0 3 2 4 】

図 4 2 は、内部薬物リザーバを有する閉ループ薬物送達デバイスのフローチャートである。薬物リザーバは必要に応じて外部薬物源を使用して補充され得る。段階 4 2 0 0 において、デバイスは選択された組織標的部位にて患者（対象）に埋め込まれる。段階 4 2 0 2 において、少なくとも一つ又はそれ以上のセンサが、例えばブドウ糖レベルを含むがこれに限定されない細胞及び / 又は生物学的パラメータを検出する。段階 4 2 0 4 において、コントローラは段階 4 2 0 2 で得られたセンサデータに基づき、取るべき作用を決定する。段階 4 2 1 0 において、コントローラは組織処置要素を作動させて、例えば熱、低温、温度変化、超音波、光、マッサージ、物理的刺激、振動、吸引、IR、マイクロ波、RF、光、又は同様の物を含むが、これらに限定されないそのモードの任意一つを使用して、刺激又は抑制手順を開始し得る。この段階は、作用の不在も含み得る。いくつかの実施形

40

50

態において、刺激はユーザ自身の侵害受容軸索反射活性閾値に応じて最適化される。

【0325】

段階4208において、コントローラは、薬物供給量が枯渇し、薬物補充が必要なことを外部指示器に示し得る。指示はユーザインターフェイス、LED又は同様物を介して達成され得る。段階4206において、段階4212で組織標的部位に送達すべき薬物投与形態を決定し定義する。段階4202、段階4210及び段階4212は、薬物送達プロセスを連続的に制御し得る、又は少なくとも複数の繰り返しにより実行され得るフィードバックループにあり、所望の又は適切な薬物レベルが標的部位にて維持されることを保護する。

【0326】

図43Aは、標的組織への制御された薬物送達のための本発明による薬物送達デバイス4300の概略ブロック図である。薬物送達デバイス4300は、組織処置要素又は組織処置要素4302（刺激器4302として示す）、コントローラ4304、センサ4306、薬物生産モジュール4308、薬物送達モジュール4305及び連絡モジュール4307を含む。デバイス4300は身体内部に埋め込まれ、閉ループ薬物送達システムを提供する。埋め込み部位は変更されてもよく、標的組織及び送達される薬物に応じて選択される。例えば、デバイス4300は、皮下に又はインスリン薬物送達システムのために消化管の近傍に埋め込まれてもよい。しかしながら、デバイス4300が心血管系のための薬物を含む場合、デバイスは例えば心血管系の近辺の皮下腔内に埋め込まれ得る。

【0327】

センサ4306は、連続的に又は少なくとも繰り返し及び/又は周期的に、送達されている薬物に関する同一の測定量を監視し、例えば任意の所定の瞬間にブドウ糖レベルを指示する連続的なブドウ糖センサを含むが、これに限定されない。少なくとも一つ又はそれ以上のセンサを併せて使用して、送達されている薬物に関する複数のパラメータを測定してもよい。センサ4306により感知された測定値はコントローラ4304に中継され、該コントローラは感知した結果に関して取るべき作用を描く；取るべき作用は、作用の不在であってもよい。コントローラ4304は、様々な処置プロトコル、及び少なくとも一つ又はそれ以上のセンサ4306により感知された異なる状況に関する前歴データを含み得る。コントローラ4304は、例えば人工知能手段を含むが、これに限定されない学習アルゴリズムも使用して、処置プロトコルを、デバイス4300を使用する患者の薬物送達ニーズ及び食習慣により特定した、又は該ニーズ及び食習慣用に作られたものに調整又は適合させ得る。

【0328】

コントローラ4304は、少なくとも一つ又はそれ以上のセンサ4306により感知された代謝パラメータに関して、薬物生産モジュール4308、薬物送達モジュール4305及び組織処置要素4302の実行を制御及び監督(oversee)する。薬物送達モジュール4305は、薬物を標的部位に送達するのに使用される少なくとも一つ又はそれ以上のカテーテルを含み得る。薬物送達は、標的組織に薬物を安全に送達し得る選択性膜により引き受けられてもよい。

【0329】

組織処置要素4302を使用して組織標的部位を刺激又は抑制し、更に血管拡張を増大させることにより、又は送達される薬物及び標的部位自体に特有の薬物取込みを改善する手段を利用することにより、薬物吸収を増大させる。組織処置要素4302を薬物自体上に使用して更なる制御を提供してもよく、ここで薬物の性質が変化して、その相対的な活性が増大又は低下する。組織処置要素4302は、温度変化、光、IR照射、RF照射、マイクロ波照射、超音波、マッサージ又は同様物を含むが、これらに限定されないモードにより刺激され得る。組織処置要素又は組織処置要素4302は組織標的部位を安定化させて、循環系への薬物吸収の変動性を減少させる。

【0330】

薬物生産モジュール4308は、例えば標的部位に送達されるべきインスリンを含むが

10

20

30

40

50

、これに限定されない薬物を生産し得る細胞を含む。薬物生産モジュール4308は、インスリンを生産できる細胞、他の細胞、組織培養物及び/又はバクテリア培養物の少なくとも一つ又はそれ以上を含む。モジュール4308による薬物生産は、コントローラ4304により制御される。

【0331】

コントローラ4304はデータベース(図示せず)を含み、該データベースは、送達デバイス4300により感知された異なる代謝パラメータに特有の様々な処置プロトコルを含む。コントローラ4304内の変化、データベースの更新、及び/又は処置プロトコルは、外部資源から連絡モジュール4307を介して導入され得る。連絡モジュール4307は、デバイス4300の状況の連絡と、PDA、コンピュータ、サーバー、携帯電話又は同様物を含むがこれらに限定されない外部源への及び外部源からの更新の受信の両方を行うことができる。連絡は、例えばセル方式、無線、光、IR、RF、又は同様の連絡プロトコルを含むが、これらに限定されない連絡プロトコルにより仲介される; 使用される連絡プロトコルは暗号化されていてもよい。

10

【0332】

例えば、コントローラ4304により処理されるセンサ4306からの連続的なブドウ糖読み取りが、増大する速度にて上昇していることを示す場合、コントローラ4304は、薬物生産モジュール4308に、インスリン生産を開始又は要求される速度に増大することを指示する。同様に、コントローラ4304が組織処置要素4302を使用して標的組織刺激を開始させる一方、薬物送達モジュール4305を使用して、適切な速度で標的

20

【0333】

図43Bは、外部ユーザインターフェイス4301を有する、図43Aに示した本発明による埋め込み薬物送達デバイスの実施形態の概略ブロック図を示す。ユーザインターフェイス4301は、例えば携帯電話法、無線、光、IR、RF又は同様の連絡プロトコルを含むが、これらに限定されない連絡プロトコルを使用して薬物送達デバイス4300と連絡する。ユーザインターフェイス4301は、デバイス4300の構成要素の任意の一つに関するデータをコントローラ4304に連絡する。例えば、ユーザインターフェイス4301は、コントローラ4304との連絡により、インスリンの生産若しくは送達(又は他の薬物の生産若しくは送達)を、各々、薬物生産モジュール4308及び/又は薬物送達モジュール4305を介して始動させ得る。同様に、ユーザインターフェイス4301は、組織処置要素4302を使用して特定の刺激プロトコルが実行されることを指示し得る。

30

【0334】

図44A~図44Cは、図43A~図43Cに示したデバイス400の実施形態である。図44Aはデバイス4400を示し、該デバイスは、皮膚層4401の下部に皮下的に埋め込まれ、従って埋め込み層4413は皮膚層4401の下方にある一方、外部層4411は皮膚層4401の外部にある。埋め込みは皮下注射、キーホール手術、又は局所麻酔と共に実行される外科治療又は同様物により達成され得る。デバイス4400はカテーテル4410を含み、該カテーテルは、薬物を標的部位に送達する。

40

【0335】

薬物送達と、薬物動態学的及び薬力学的性質とは、組織処置要素4412により別個に制御され、該組織処置要素は、例えば熱、温度制御、マイクロマッサージ又は物理的若しくは振動刺激、超音波、RF、IR、光照射若しくはそれらの任意の組み合わせ又は同様物を含むが、これらに限定されない処置方法の一つ又はそれ以上を介してより刺激する。組織処置要素4412は薬物を直接刺激して、その性質を制御し得る; 例えば、インスリ

50

ンは一定温度に保たれて、周囲の組織が熱により刺激されている間、活性及び生存可能であることを保証され得る。コントローラ 4414、センサ 4416、及び薬物生産モジュール 4418 は、デバイス 4400 内に組み込まれ、図 43A 及び図 43B に示したように機能する。

【0336】

閉ループ薬物送達システム 4400 は、少なくとも一つ又はそれ以上のセンサ 4416 を使用して代謝パラメータを測定する；ここでコントローラ 4414 はセンサパラメータを使用して取るべき適切な作用を決定する。例えば、コントローラ 4414 は、薬物生産モジュール 4418 により薬物生産プロセスを始動させ得る。薬物が生産され、送達の準備が整ったら、送達コントローラ 4414 は組織処置要素 4412 を作動させて、カテーテル 4410 により達成される標的組織の薬物送達を準備する。薬物送達カテーテル 4410 は、図 44B ~ 図 44C に示すように、異なる形態で出現してもよい。薬物が標的部位に吸収されるにつれ、それは代謝パラメータに変化をもたらし、その変化は少なくとも一つ又はそれ以上のセンサ 4416 により感知され、そのうちの一つは説明のみを目的として示され、限定を意図するものではない。データにおける変化は次にコントローラ 4414 に連絡されて、処置プロトコルに調整をもたらし、従って例えば薬物生産モジュール 4418 及び / 又は組織処置要素 4412 を含む異なる構成要素が別個に制御される。

10

【0337】

図 44B は、前述したような埋め込み送達モジュールの実施を示す。送達デバイス 4409 は、複数のカテーテル 4417、カテーテル 4418、カテーテル 4419 及びカテーテル 4420 を含み、これらは標的部位内のより大きい範囲に亘り薬物を導入する。複数のカテーテル 4417 ~ カテーテル 4420 は更に、組織標的部位を感知及び刺激する少なくとも一つ又はそれ以上のセンサ 4426 又は組織処置要素 4422 を収容していてもよい。

20

【0338】

図 44C は、前述したような埋め込み送達モジュールの実施を示す。送達方法は選択的に透過できる部材 4430 の使用により達成され、該部材は、より大きい表面範囲を介して薬物を標的組織へ送達することにより血液系内への薬物吸収を更に改善する。

【0339】

薬物送達中の組織の神経刺激

以下図面を参照すると、図 45 は、本発明による神経刺激方法と共に使用して標的組織への薬物送達を制御し得る、制御可能な組織神経刺激を有する薬物送達デバイス 4500 の概略ブロック図である。薬物送達デバイス 4500 は、コントローラ 4502、データベース 4504、組織処置要素 4508 及びセンサ 4506 を含む。複数の他の構成要素、例えば組織処置要素 4518 及びセンサ 4516 は、薬物送達デバイス 4500 と関連していなくてもよい。薬物送達デバイス 4500 は、経皮、皮下、埋め込み、又は外部を含むが、これらに限定されない異なる位置に配置され得る。薬物送達デバイス 4500 の配置は、処置及び送達される薬物に依存する。

30

【0340】

いくつかの実施形態において、神経刺激処置プロトコルはデータベース 4504 内に格納され、コントローラ 4502 によりアクセスされて使用するべき神経刺激処置プロトコルを決定する。コントローラ 4502 を使用して組織処置要素 4508 を作動させ、組織送達部位にて処置を開始させる。例えばレーザードップラーフローメトリー (LDF) に関して実施され得るセンサ 4506 を使用して、組織処置要素 4508 により誘起された処置の効果を測定する。センサ 4506、組織処置要素 4508 及びコントローラ 4502 は機能的に統合されて、データベース 4504 内に格納された神経刺激処置プロトコルにより基づいて、所望の効果をもたらす。

40

【0341】

デバイス 4500 から間隔を置いた位置に、追加のセンサ 4516 及び組織処置要素 4

50

5 1 8 を配置してもよい。いくつかの実施形態において、センサ 4 5 1 6 及び処置要素 4 5 1 8 を組み込むことは、処置プロトコルに追加の制御を提供する。更に、センサ 4 5 1 6 及び処置要素 4 5 1 8 はセンサ 4 5 0 6 及び要素 4 5 0 8 から異なる組織部位（一つ又は複数）に配置してもよく、それによりデバイス 4 5 0 0 及びコントローラ 4 5 0 2 は、より大きい範囲で得られたデータに基づき神経刺激を測定し、制御及び校正することができる。

【0342】

追加の処置要素 4 5 1 8 は要素 4 5 0 8 とは異なる種類の要素であってもよく、それにより複数の異なる種類の処置要素をデバイス 4 5 0 0 と共に使用することができる。例えば、要素 4 5 0 8 は電流を導入するために使用される一方、要素 4 5 1 8 は熱の導入に使用され得る。他の非限定的な例として、要素 4 5 0 8 は熱の導入に使用され得る一方、要素 4 5 1 8 は低温の導入に使用され得る。最適には、複数の処置要素の使用（2つの要素 4 5 0 8 及び要素 4 5 1 8 の非限定的な実施例のような）により、より大きい範囲に亘る軸索反射処置プロトコルの個別化の拡大が可能となり得る。

10

【0343】

センサ 4 5 1 6 及びセンサ 4 5 0 6 を使用して異なる測定量を測定して、デバイス 4 5 0 0 の更なる制御を提供することができる。例えば、センサ 4 5 1 6 は血管拡張を測定するレーザードップラーフローメトリー（LDF）であり得る一方、センサ 4 5 0 6 は組織温度を測定する熱センサであり得る。

【0344】

図 4 6 は、いくつかの実施形態による、又は本発明の方法の校正プロセスを示すフローチャートである。段階 4 6 0 0 において、デバイスはユーザに組織処置部位の場所、薬物の種類を校正し、送達デバイスに正確な処置プロトコルを誘起するよう指示する。更に、心地よさレベル等のパーソナルデータがユーザにより設定され得る。段階 4 6 0 0 にて定義された限界及びパラメータは段階 4 6 0 2 にて設定され、送達デバイスに組み込まれる。段階 4 6 0 4 において、図 4 5 のコントローラ 1 0 2 及び少なくとも一つ又はそれ以上のセンサにより最初の処置を実施し、これは例えばレーザードップラーフローメトリー（LDF）により実施されてもよく、処置プロトコルの前進と同時に処置プロセスの前進を監視するのに使用される。段階 4 6 0 6 において、例えばバーストタイミング、静止期間のタイミング及び長さ、熱レベル、温度又は電流タイプ並びに同様物を含むが、これらに限定されないパラメータを測定し、経過時間に関連した効果をもたらすよう変更されてもよく、また血管拡張レベル又は閾値レベル等の処置効果が、期待されるレベルに関連するものであるよう変更されてもよい。

20

30

【0345】

段階 4 6 0 8 において、処置は、例えばPID（比例 積分 微分）コントローラ、人工知能機構又は同様物を含むが、これらに限定されない当技術分野にて公知の学習アルゴリズム（例えば）に従って変更されて、ユーザの薬物送達ニーズにより特定した、又は該ニーズ用に作られた処置プロトコルに調整又は適合され得る。

【0346】

段階 4 6 1 0 において、学習アルゴリズムに従って変更された処置は、より早い段階 4 6 0 2 にて繰り返され得るフィードバック制御を使用して試験され、これは所定のパラメータに関する正のフィードバック 4 6 1 2、又は他のパラメータに関する負のフィードバック 4 6 1 4 を含み得る。正及び負の制御は、古いプロトコルをリセット及び変更するために使用され、また段階 4 6 0 2 における新しいパラメータ又は処置プロトコルの未来の使用のための調整のために使用され得る。異なる状況のために、異なる処置プロトコルを図 4 5 のデータベース 1 0 4 に格納し得る。

40

【0347】

上述した校正プロトコルは、段階 4 6 0 0 ~ 4 6 0 4 を使用する特定のユーザにて 1 回実施し得る一方、処置が 1 日 1 回実施される場合、薬物送達事象毎に、又は必要に応じて動的プロセスにおいて、全段階を使用し得る。

50

【0348】

図47は、神経刺激処置プロトコールと、様々なパラメータを制御するセンサと処置要素との相互作用を示すフローチャートである。パラメータはバーストタイミング、静止期間のタイミング及び長さ、熱レベル、温度又は電流タイプ、加熱電力、温度の上昇又は低下時間の一つ又はそれ以上を含んでもよく（が、これらに限定されない）、これらは制御可能に変更されて、ユーザに関して処置プロトコールを個人化し得る。図45のコントローラ4502は、段階4700において処置を開始させるために図45の少なくとも一つ処置要素の作動を開始させる。

【0349】

実施される組織処置は、公知のプロトコールに従った軸索反射であり、図45に記載されたデータベース4504内に格納され得る。組織温度は、ユーザの心地よさのレベルにより基づいて、また例えば皮膚に関して43 である一つ又はそれ以上の組織依存的な温度限界に従ってもよく、当技術分野で公知の安全基準に従って上限迄徐々に上昇される。温度上昇は所定の時間、例えば64秒間生じ、温度を37 から43 へ上昇させる。代替的に、振動熱バーストを実施して、全般的な神経刺激温度上昇をもたらすことができる；処置は、2秒の温度上昇と5秒の静止期間とを特徴とする2～5比に従って、又は当技術分野にて公知の及び認められているように実行し得る。熱誘導により軸索反射をもたらす処置プロトコールは、更に、埋め込み又は外部であってもよい処置要素の位置に依存し、また刺激される組織にも依存し得る。

【0350】

いくつかの実施形態において、段階4700において熱及び他の処置を導入している時、段階4702において、センサが温度の変化を記録し、血管拡張を監視し、温度及び/又は拡張の変化の速度を含み得る。センサが血管拡張及び温度の変化を記録している時、段階4704において、図45のコントローラ4502が、より連続的に、血管拡張閾値に到達したか否かを測定し得る。

【0351】

段階4706において、閾値に到達したら、コントローラが任意の機能（一つ又は複数）を実行して、要求される処置要素の作動を制限し又は低下させて、処置を調整する。閾値に到達していない場合、及び血管拡張が、薬物の薬物動態学的及び薬力学的性質に改善をもたらす要求されるレベルに到達していない場合、図45のコントローラ4502は段階4700において、熱及び血管拡張の要求されるレベルをもたらす、公知の及び当技術分野にて認められた限界以内で、処置要素の作動を増大させ得る。

【0352】

図50は、本発明のいくつかの実施形態による、処置要素により提供される加熱温度を制御して、温度感受性薬物の分解を防止するための方法を示すフローチャートを表す。ステップ5000に示すように、患者に投与するための薬物を提供し、該薬物は、限界温度を超える温度で分解に感受性である。ステップ5001において、制御可能な加熱要素を介した、制御可能な加熱を特徴とする処置要素を提供する。ステップ5002において、処置要素を、加熱するべき組織と温度が伝達するよう接触して配置し、従って処置要素からの熱は、加熱するべき組織に移動される。

【0353】

ステップ5003において、処置要素により提供される最高温度は、薬物の分解が起こる前に、薬物が経験する（即ち、薬物の環境内の）温度が、該薬物が耐え得る限界温度を超えないよう制御される。最高温度は、各薬物及び/又は薬物のクラスに関して校正され得る。例えば、いくつかの種類のインスリンに関して、限界温度は約37 である。

【0354】

そのような制御は、マイクロプロセッサ又は他のプロセッサを介して提供されて、加熱要素による温度出力が制御され得る。センサはまた、薬物が経験する温度を測定するために、加熱されている組織の温度を測定するよう提供され得る。

【0355】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、処置要素は、発熱反応を生成できる一つ又はそれ以上の材料を含み、それらの材料の量及び／又は比は、薬物の所望の限界温度に従って、反応温度が処置要素に設定された最高温度を超えないよう計算される。発熱反応は、例えば、鉄粉、活性炭、塩及び水の混合物を使用した発熱酸化反応であってもよい。当業者により理解され得るように、他の混合物及び／又は材料も使用し得る。

【0356】

本発明を実施形態の限定された部材に関して記載してきたが、本発明の多数の変更、修正及び他の適用を行い得ることが明らかとなろう。本開示のどこかに引用した任意の及び全ての特許、特許出願、文献及び他の刊行及び非刊行文書は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。処置の薬物注入領域に亘る局所効果が記載されている場合は常に、処置効果は、特定の処置に応じて、薬物注入容積の近辺のより大きい容積又はより小さい容積上にも存在し得ることに留意するべきである。

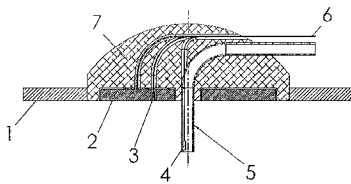
10

【0357】

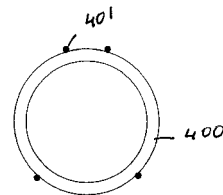
本明細書にて特定の実施形態を詳細に開示してきたが、これは実施例及び説明のみを目的として行われたものであり、限定を意図するものではない。特に、開示した実施形態の趣旨及び範囲から逸脱せずに、様々な置換、変更、及び修正を行い得ることが本発明者らにより想定される。開示した及び特許請求した実施形態、及び本明細書に開示した他の発明の範囲内で、他の局面、利点、及び修正が考慮される。以下に示す特許請求の範囲は、本明細書に開示した本発明のいくつかの実施形態の単なる典型である。他の、目下特許請求されていない実施形態及び発明も想定される。本発明者らは、そのような実施形態及び発明を後に特許請求する及び／又は後に通常の優先権を主張して出願することを続行する権利を取っておく。

20

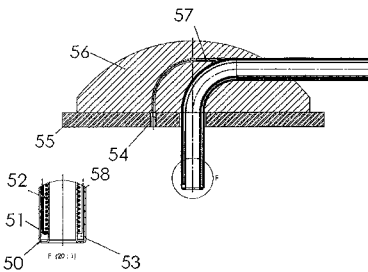
【図1】



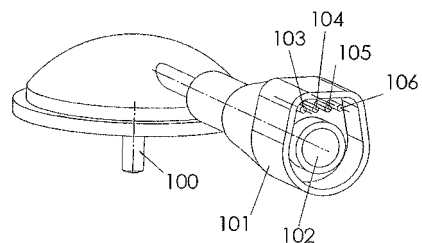
【図4】



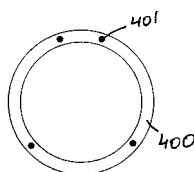
【図2】



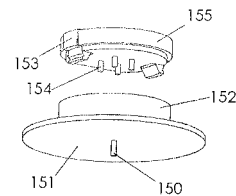
【図5】



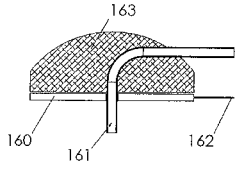
【図3】



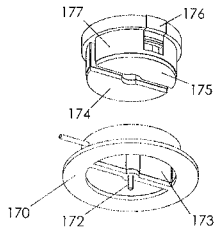
【図6】



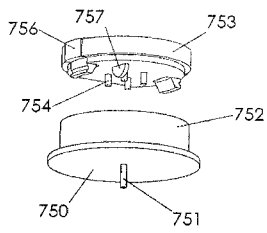
【 図 7 】



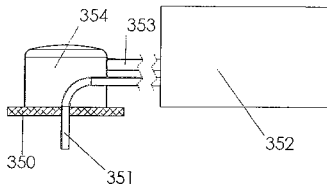
【 図 8 】



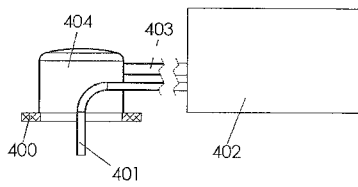
【 図 9 】



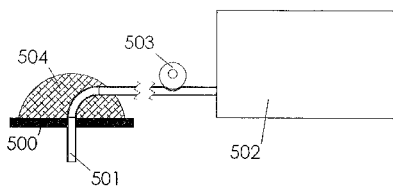
【 図 1 3 】



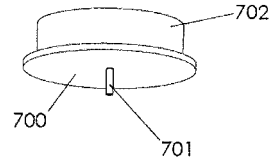
【 図 1 4 】



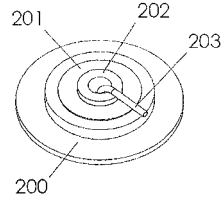
【 図 1 5 】



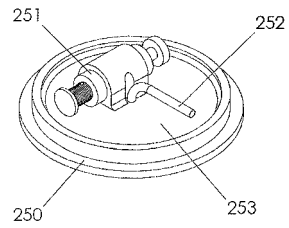
【 図 1 0 】



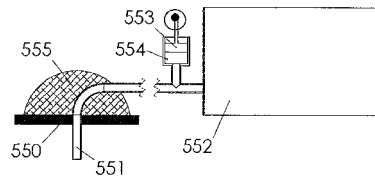
【 図 1 1 】



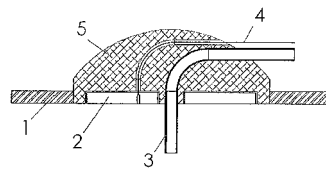
【 図 1 2 】



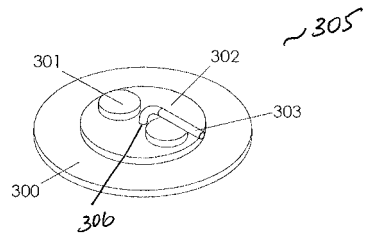
【 図 1 6 】



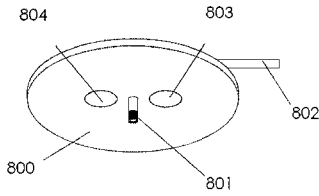
【 図 1 7 】



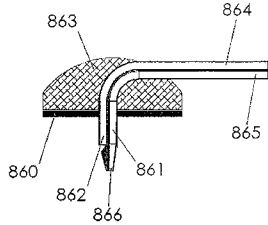
【 図 1 8 】



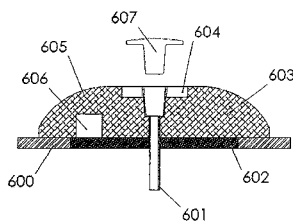
【図19】



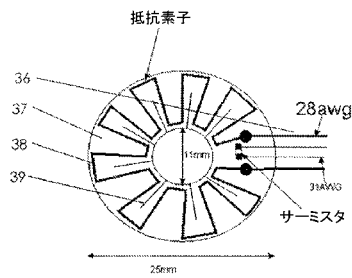
【図20】



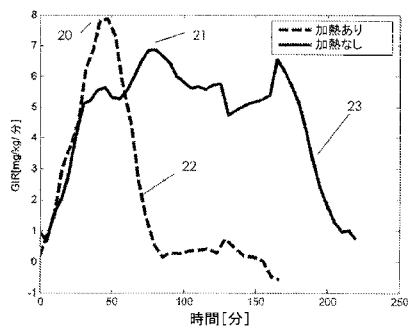
【図21】



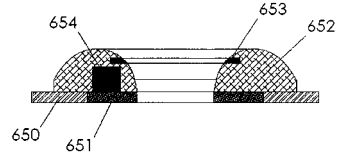
【図25】



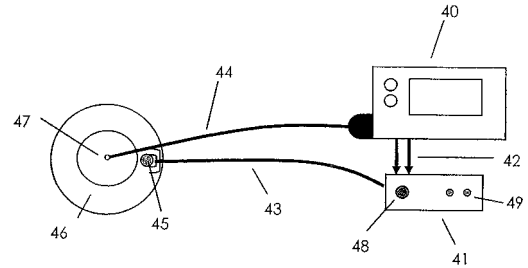
【図26a】



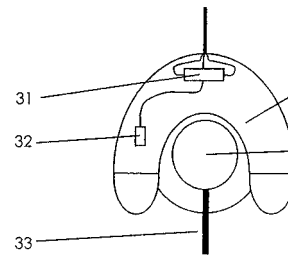
【図22】



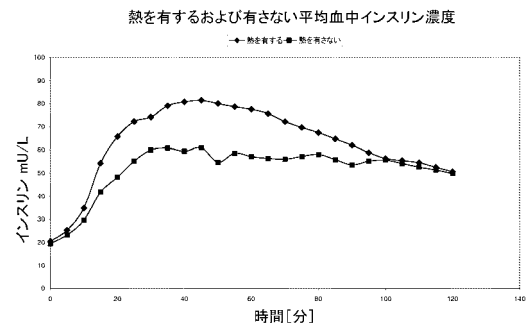
【図23】



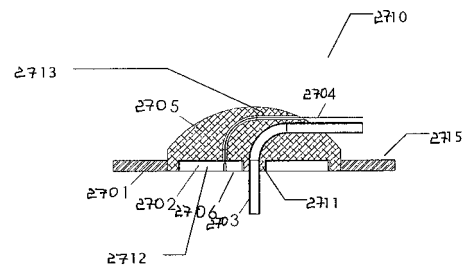
【図24】



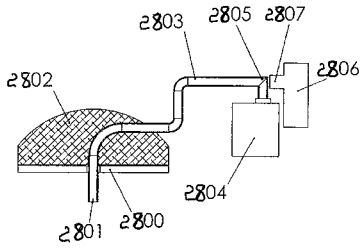
【図26b】



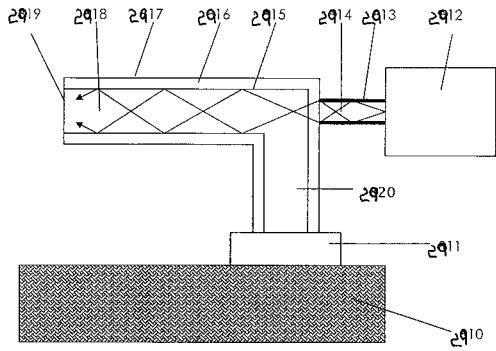
【図27】



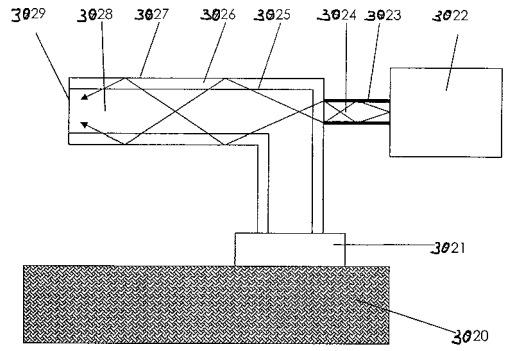
【 図 2 8 】



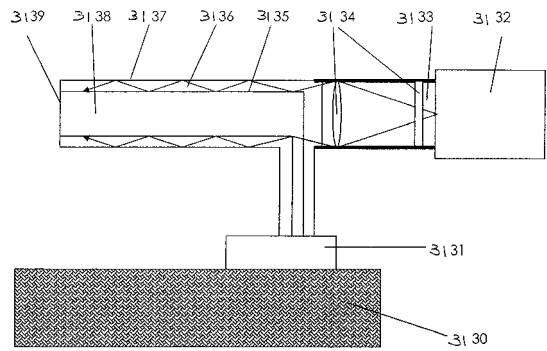
【 図 2 9 】



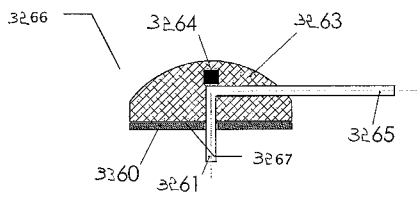
【 図 3 0 】



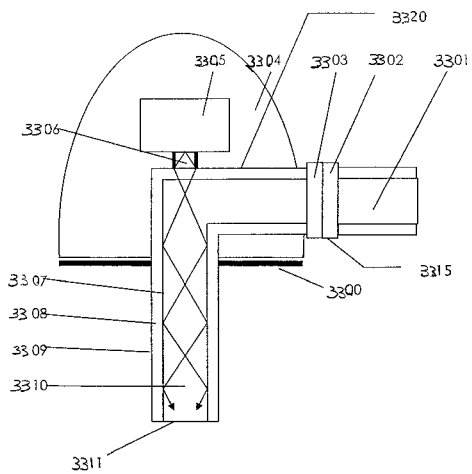
【 図 3 1 】



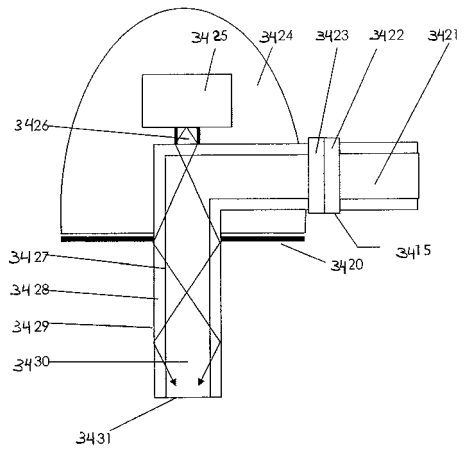
【 図 3 2 】



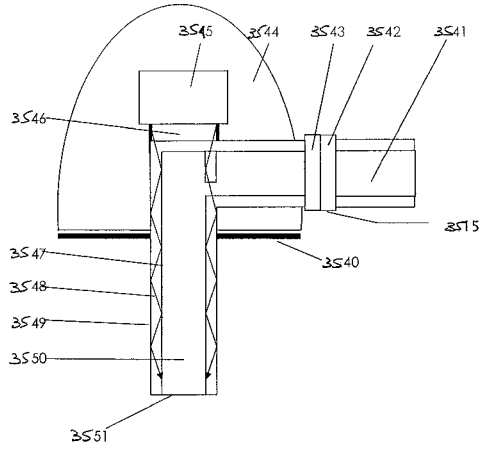
【 図 3 3 】



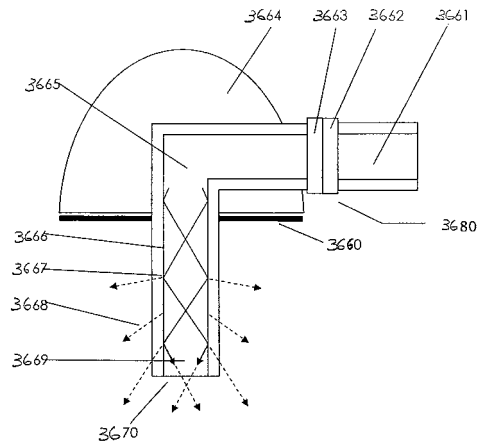
【 図 3 4 】



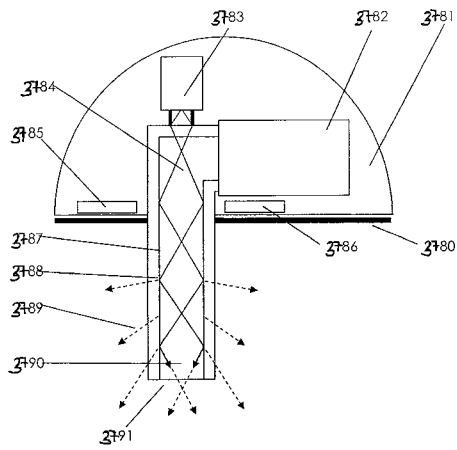
【 図 3 5 】



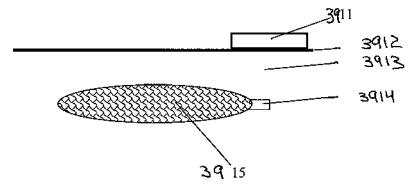
【 図 3 6 】



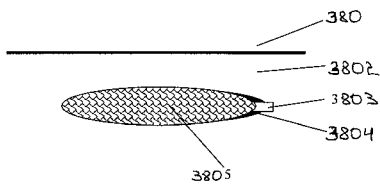
【 図 3 7 】



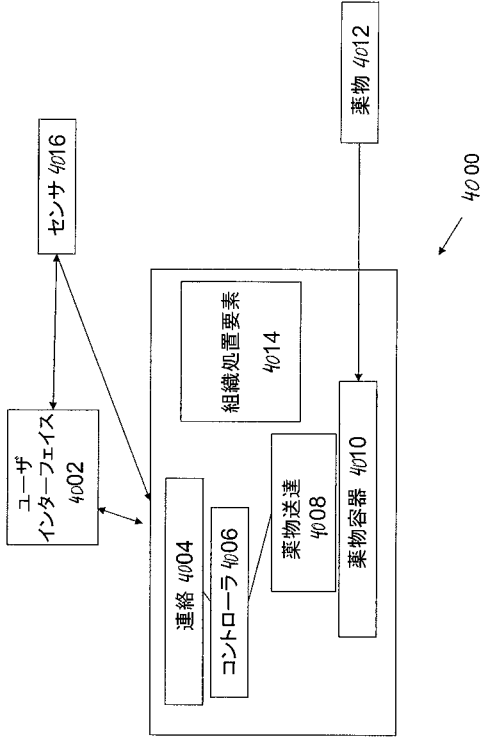
【 図 3 9 】



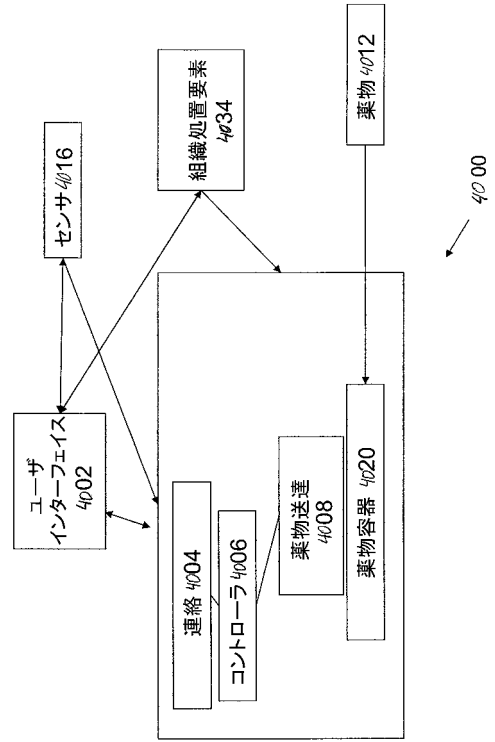
【 図 3 8 】



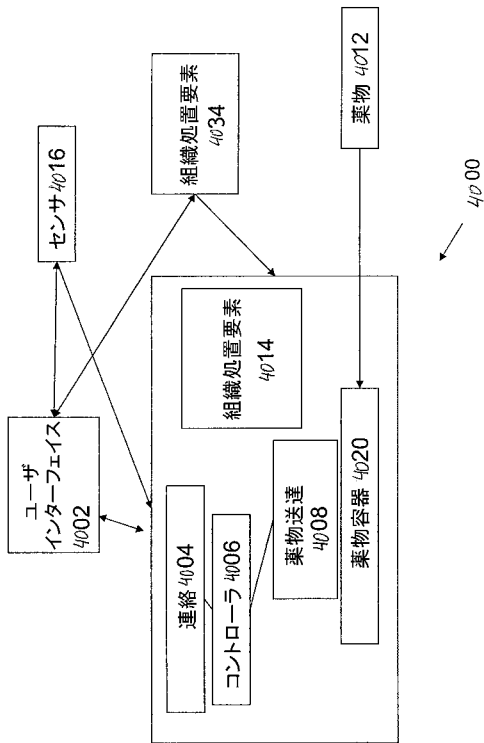
【図40A】



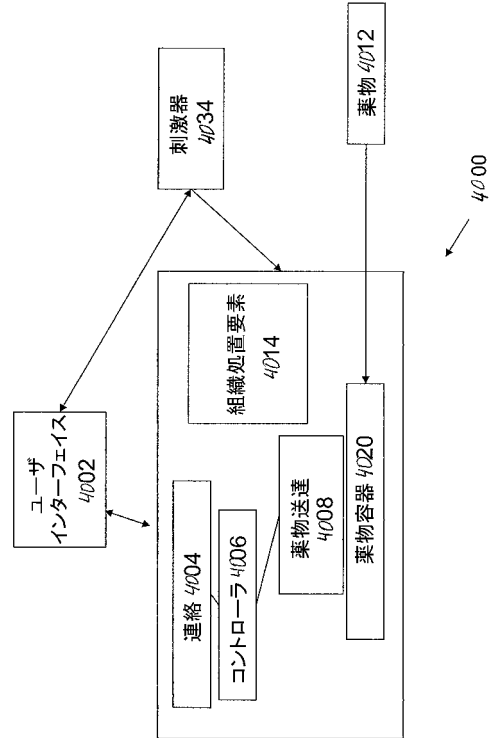
【図40B】



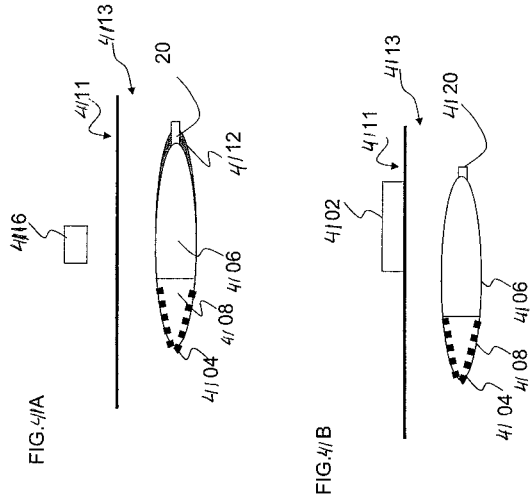
【図40C】



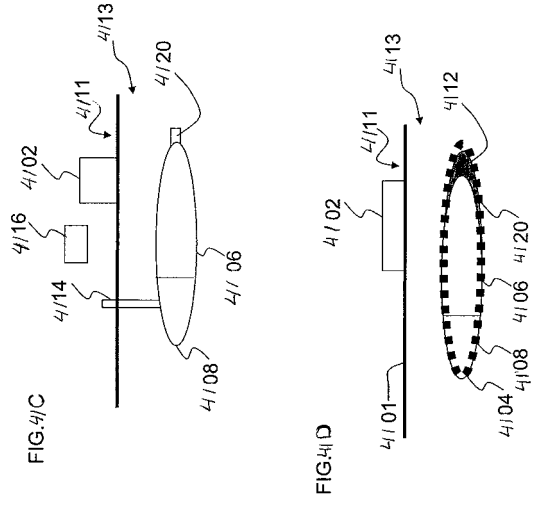
【図40D】



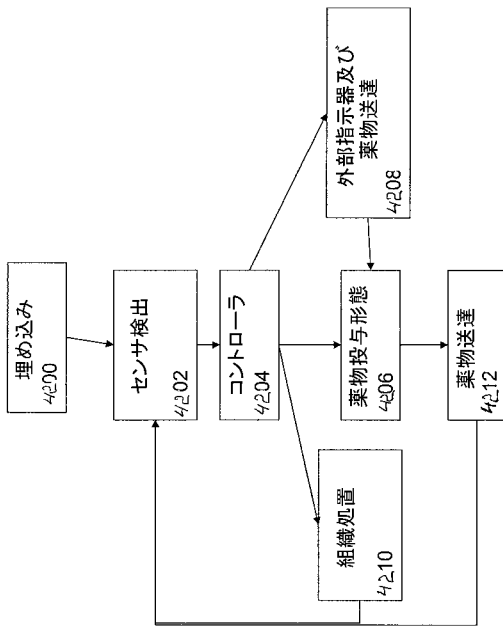
【 図 4 1 - 1 】



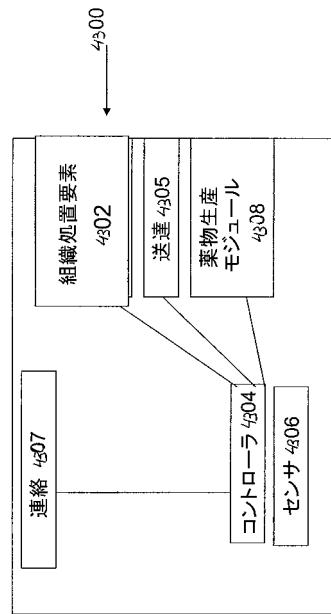
【 図 4 1 - 2 】



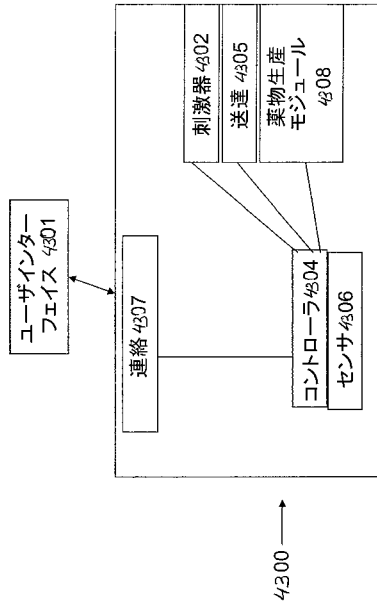
【 図 4 2 】



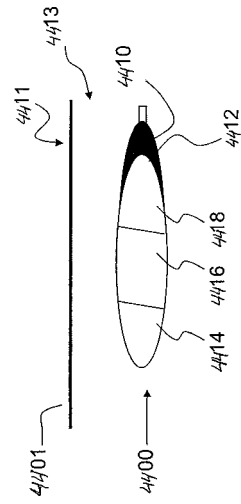
【 図 4 3 A 】



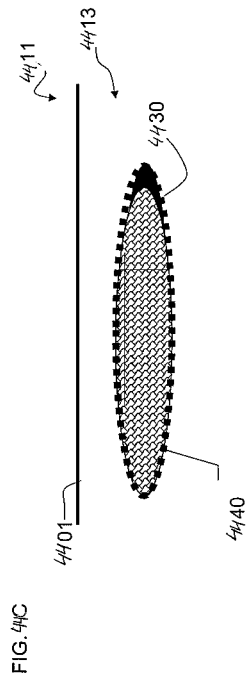
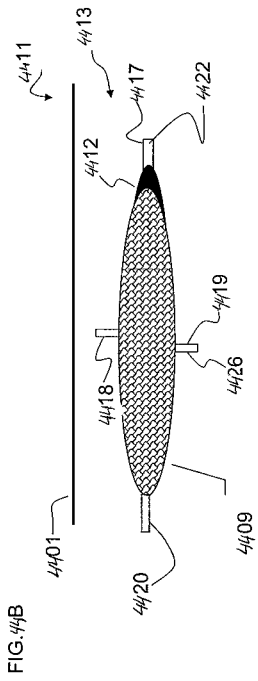
【 図 4 3 B 】



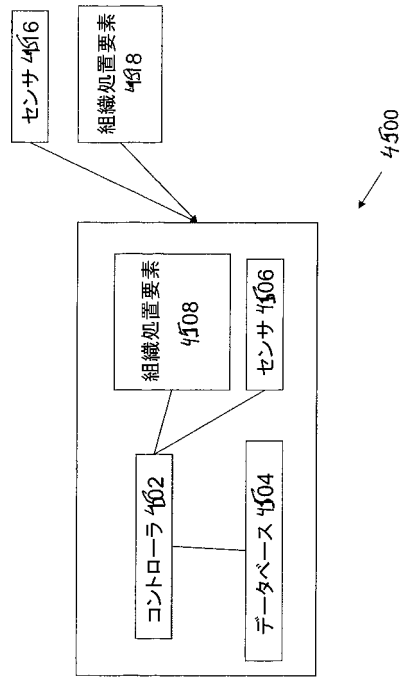
【 図 4 4 - 1 】



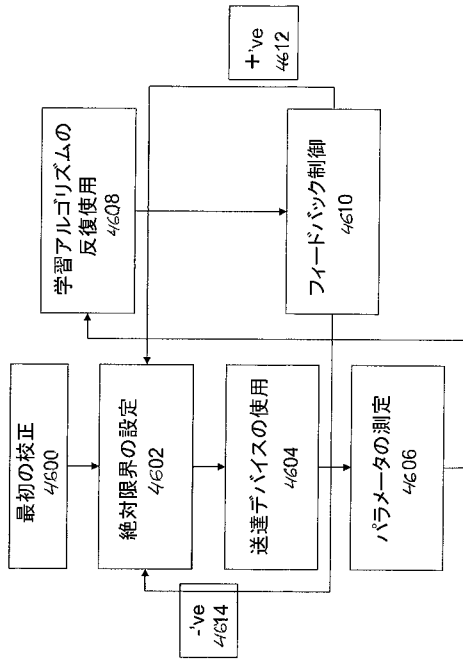
【 図 4 4 - 2 】



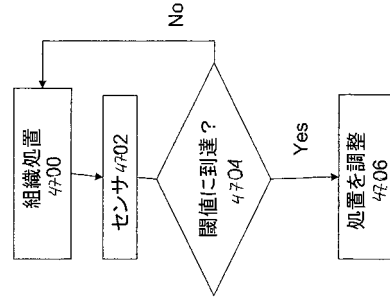
【 図 4 5 】



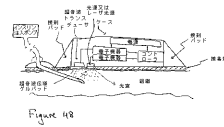
【 図 4 6 】



【 図 4 7 】



【 図 4 8 】



【 図 4 9 】

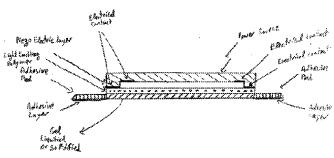
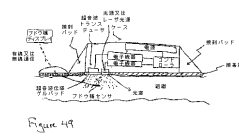
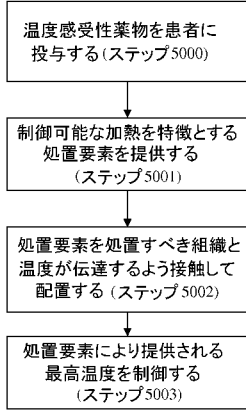


Figure 49

【 図 5 0 】



フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 60/940,721
 (32)優先日 平成19年5月30日(2007.5.30)
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 11/821,230
 (32)優先日 平成19年6月21日(2007.6.21)
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/956,700
 (32)優先日 平成19年8月19日(2007.8.19)
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 60/970,997
 (32)優先日 平成19年9月10日(2007.9.10)
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/008,278
 (32)優先日 平成19年12月18日(2007.12.18)
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/008,325
 (32)優先日 平成19年12月18日(2007.12.18)
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/008,274
 (32)優先日 平成19年12月18日(2007.12.18)
 (33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/008,277
 (32)優先日 平成19年12月18日(2007.12.18)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (72)発明者 ビットン, ガブリエル
 イスラエル国 エルサレム 97279, ハダフハヨミストリート 621
- (72)発明者 ワイス, ラム
 イスラエル国 ハイファ 34485, ハインリヒハイネストリート 2
- (72)発明者 ナガル, ロン
 イスラエル国 テルアピブ 62502, ヴィソツキーストリート 3

Fターム(参考) 4C077 AA08 DD01 EE02 HH03 HH05 JJ04 KK27
 4C167 AA02 AA71 BB07 BB42 BB62 CC05 EE07 HH08 HH11