

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5763532号
(P5763532)

(45) 発行日 平成27年8月12日(2015. 8. 12)

(24) 登録日 平成27年6月19日(2015. 6. 19)

(51) Int. Cl. F 1
A 6 1 M 37/00 (2006. 01) A 6 1 M 37/00 5 5 0

請求項の数 11 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2011-514893 (P2011-514893)	(73) 特許権者	510324193
(86) (22) 出願日	平成21年6月22日(2009. 6. 22)		ファーマコ キネシス コーポレイション
(65) 公表番号	特表2011-525141 (P2011-525141A)		アメリカ合衆国 90045 カリフォル
(43) 公表日	平成23年9月15日(2011. 9. 15)		ニア州 ロサンゼルス ウェストセンチュ
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/048189		リプルバード 6053 スイート 10
(87) 国際公開番号	W02009/155614		00
(87) 国際公開日	平成21年12月23日(2009. 12. 23)	(73) 特許権者	510324207
審査請求日	平成23年1月12日(2011. 1. 12)		シャチャー, イエホシユア
(31) 優先権主張番号	12/143, 720		アメリカ合衆国 90405 カリフォル
(32) 優先日	平成20年6月20日(2008. 6. 20)		ニア州 サンタモニカ トゥエンティセカ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ンドストリート 2417
前置審査		(74) 代理人	100064724
			弁理士 長谷 照一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 磁気呼吸ポンプおよびそれを使用して脳腫瘍を治療する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

脳内の治療部位に配置される磁氣的に作動される頭蓋送達ポンプと、
前記頭蓋送達ポンプに連結された流体交換カテーテルと、
前記流体交換カテーテルに連結された化学療法ポンプ装置と、
RF接続によって前記化学療法ポンプ装置に接続して、前記頭蓋送達ポンプから得られ前記化学療法ポンプ装置により分析される脳からの採取試料のデータに基づいて、前記頭蓋送達ポンプによる患者の脳への投与薬物の送達計画を変更することが可能な外部コントローラと、

前記外部コントローラに連結されているディスプレイと
を備えてなり、

前記磁氣的に作動される頭蓋送達ポンプは、投与薬物貯槽、試料採取腔、およびヘッド部分とベース部分を有し、前記ポンプの前記ヘッド部分と前記ベース部分各々にポンプアクチュエータアセンブリが連結されて、前記ポンプの前記ヘッド部分と前記ベース部分の表面が前記ポンプアクチュエータアセンブリの各端部内に連結されており、

前記ポンプアクチュエータアセンブリは、前記頭蓋送達ポンプを交互に収縮した形態と拡張した形態に駆動して、ポンプサイクルを提供し、

前記ポンプアクチュエータアセンブリは、さらに、往復振動する電磁ソレノイド、前記投与薬物貯槽に流体連結された薬物入口、および前記試料採取腔に流体連結された試料採取チューブ接続部を備えている

10

20

ことを特徴とする、患者の脳に直接、投与薬物を送達する薬物送達装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の薬物送達装置において、

前記頭蓋送達ポンプは、前記投与薬物貯槽を画成する内膜、およびその内膜を囲んでその内膜との間に前記試料採取腔を画成する外膜からなり、そして、前記投与薬物貯槽と前記試料採取腔は、互いに流体連通しないように配置構成されており、前記試料採取腔は、採取した脳脊髄液を貯える槽である

ことを特徴とする薬物送達装置。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の薬物送達装置において、

前記内膜は、さらに、その内層に連結された複数の中空針を備えてなり、前記中空針は、前記頭蓋送達ポンプが収縮した形態のとき、前記頭蓋送達ポンプの前記外膜および前記試料採取腔を通過して突き出る

ことを特徴とする薬物送達装置。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の薬物送達装置において、

前記外膜は、さらに、複数の通孔を有し、前記頭蓋送達ポンプが拡張した形態のとき、周囲の脳脊髄液が、患者から、前記通孔を通して、前記頭蓋送達ポンプの前記試料採取腔の中へ引き込まれる

ことを特徴とする薬物送達装置。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の薬物送達装置において、

前記化学療法ポンプ装置は、

ポンプ電子回路アSEMBリと、

前記ポンプ電子回路アSEMBリに流体連通された少なくとも一つの投与薬物アンプルと、

誘導充電器電子回路アSEMBリと、

前記ポンプ電子回路アSEMBリと前記誘導充電器電子回路アSEMBリを連結する少なくとも一つの電子回路相互接続ケーブルとを備えている

ことを特徴とする薬物送達装置。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の薬物送達装置において、

前記ポンプ電子回路アSEMBリは、さらに、

薬物送達 CPU と、

前記薬物送達 CPU に連結されたラボチップと、

前記薬物送達 CPU に連結された少なくとも四つのアンプルポンプ駆動チップと、

前記薬物送達 CPU に連結された戻しポンプ制御チップと、

前記薬物送達 CPU に連結された送達弁集積回路と、

前記薬物送達 CPU に連結された少なくとも二つのフラッシュメモリチップとを備えている

ことを特徴とする薬物送達装置。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の薬物送達装置であって、さらに、

複数の圧電ポンプと、

送達弁とを備えてなり、

前記アンプルポンプ駆動チップの各々が、前記送達弁に流体連結された各対応する前記圧電ポンプに連結されている

ことを特徴とする薬物送達装置。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の薬物送達装置であって、さらに、

戻し圧電ポンプを備えてなり、

前記戻しポンプ制御チップが、前記送達弁に流体連結された前記戻し圧電ポンプに連結されている

ことを特徴とする薬物送達装置。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の薬物送達装置において、

前記送達弁集積回路が、前記送達弁に連結されている

ことを特徴とする薬物送達装置。

【請求項 10】

請求項 5 に記載の薬物送達装置であって、

前記 RF 接続のために、

無線トランシーバと、

無線アンテナとを備えてなる

ことを特徴とする薬物送達装置。

【請求項 11】

請求項 5 に記載の薬物送達装置であって、さらに、

少なくとも 4 本の異なる投与薬物アンプルを備えてなる

ことを特徴とする薬物送達装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、植込み型薬物送達システム、具体的には磁気制御式吸引ポンプ、およびそれを使用して脳腫瘍を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

腫瘍がヒトの身体内に発生すると、利用可能な治療法の選択肢の範囲は、かなり狭い。このことは、腫瘍が脳などの生命維持に不可欠な器官に発生すると、一層そうである。脳腫瘍、すなわち悪性神経膠腫などの病気や脳の中または近傍に発生するその他の疾患は、治療が周知のとおり非常に困難で、死亡率が高い。ここに記載されている発明は、具体的には悪性神経膠腫に向けられているが、あらゆるタイプの悪性脳腫瘍に適用可能である。

【0003】

伝統的には、脳の中または脳の表面に位置している腫瘍を治療するための選択肢としては、外科手術、放射線照射、化学療法および局所腫瘍内治療法がある。これら従来の脳腫瘍治療法は、各々、過去において何らかの形の成功を収めてきたが、これらの各方法には、患者を治療するときに決して理想的なものではなくなる各種の欠点と落とし穴がある。より信頼性が高く、より簡単で、かつ有効な悪性脳腫瘍治療法が必要とされている。

【0004】

最も古く最も直接的な脳腫瘍治療法は、腫瘍を外科手術で除去する方法である。外科手術は、組織の診断結果が得られること、および隣接する正常な脳から腫瘍の質量効果が除かれることにおいて、有効である。しかし、外科手術は、侵襲性であり、高価であり、そして患者にとって外科的合併症の可能性がある。最も重要なことであるが、脳腫瘍は、診断によって初めて確認されたときには、癌細胞が正常な脳の中に非常に深く侵入していることが多いので、外科手術によって悪性脳腫瘍を治癒させることはできない。そのうえ、外科手術は、腫瘍が接近可能な位置にある場合にしか利用できない。脳の中の深い位置にある腫瘍は、外科手術が患者の神経機能を著しく損傷することがあるので、手術できない場合が多い。たとえ外科手術が可能であっても、依然として脳を損傷する可能性があり、また外科手術後の回復期間が極端に長くなる。

【0005】

放射線照射は、脳腫瘍治療のための次のやり方である。それは、通常、分割線量治療法として行われ、6週間にわたって、腫瘍を囲む一定の領域をカバーする。サイバーナイフ

10

20

30

40

50

やガンマナイフを含む空間的に限定された形態の放射線照射が用いられてきており、種々レベルの成功を収めている。放射線照射は、悪性脳腫瘍の最も効果的な形態の補助的治療として、依然として広く認められているが、脳には、重篤な後遺症を発生しないようにしか放射線を照射できないので、分量と適用が限定される欠点がある。

【0006】

脳腫瘍と戦うために使われる第三の方法は、全身化学療法である。全身化学療法は、放射線照射と外科手術を補助する方法として、実行可能な選択肢である。しかし、全身化学療法は、1) 血液脳関門を越えての送達、2) 腫瘍細胞による薬物耐性の発生、および3) 化学療法剤による全身性副作用によって、脳腫瘍に対する有効度が限定される。血液脳関門は、悪性脳腫瘍の存在下でごく一部分しか開かないので、依然として、全身化学療法剤の脳腫瘍中への有効な送達と輸送を阻害する。第二に、脳腫瘍は、薬物耐性を発生することがある。その結果、脳腫瘍は、送達される薬物の細胞毒性を回避する方法を学習する。最終的に、化学療法剤は、全身のいたるところに分散される。患者の全身がこの治療を受ける(腫瘍および腫瘍関連領域だけではない)ので、吐き気、下痢、脱毛、そして食欲および活力の消失などの望ましくない副作用が起こることがある。これら副作用のうちいくつかは、患者によっては非常に激しくて、化学療法はその患者に治療法として使用できないので、患者の生存の可能性を低下させる。

【0007】

脳腫瘍の最後の主な治療法としては、各種の局所的な腫瘍内治療法が適用されてきた。これらの治療法には、化学療法ウエーファ、定位注射法(stereotactic injection)および対流増強送達法(convection enhanced delivery)がある。これらの全ての治療法では、適切な投薬計画で腫瘍に直接注入するが、この方法も制限が無い訳ではない。化学療法ウエーファ(Gliadel)は、現在、利用可能な薬物は一種類のみ(BCNU)で、かつその拡散能力は腫瘍床から数mmに過ぎないので、限定されている。化学療法剤の定位注射法も適用されてきている。しかし、一度には、一つの注射しか利用できない。もし、別の注射が必要な場合は、もう一つ別の定位外科注射を実施しなければならない。さらに、化学療法剤の拡散は、注射部位および隣接する正常な脳の一部に限定される。最後に、外部のマイクロポンプによる対流増強送達法が、薬物送達の周囲を増大するために利用されてきている。この方法は、通常、外在カテーテルで行なわれ、薬物は、1サイクル4~6日で送達される。その送達の終了時には、カテーテルを取り外さなければならない。もし、薬物を再度送達しなければならないときは、対流増強送達のためのもう一つ別の外科的手法を実施しなければならない。このやり方は、いくつかの腫瘍内治療法では脳を外在カテーテルに長期間暴露することになるため、または一時的なカテーテルその他の医療器具の移植が複雑であるため、非常に高価でかつ痛みを伴うことがある。加えて、従来の腫瘍内治療法の多くは、効果がなく、そのような治療を受ける患者を有意に状態好転させまたは延命することはない。

【0008】

この発明によって採用される多剤療法を使用する前提条件は、細胞毒性薬物が多ければ多いほどよいということに基づいている。したがって、細胞毒性剤を投与する第一ステップは、最大許容投与量(MTD)を測定するステップである。しかし、細胞毒性剤は、化学療法などの伝統的な治療法で使用するとき、患者の身体の殆ど全体のいたるところに細胞毒性薬物を分布させる要領で患者に送達される。どの時点を取ってみても、投与された量のうちの小部分しか腫瘍部位には存在しないことになるので、比較的大量の薬物投与量が必要である。投与量の残りの部分は、身体の他の部分に存在することになる。さらに、従来の化学療法での主な問題点は、腫瘍細胞を特異的に狙い撃ちすることに欠けていることである。

【0009】

毒性薬物を大量に投与すると、重篤で衰弱させる副作用を起こすことが多い。さらに、治療薬物を全身投与する方法は、腫瘍その他の病態を治療するため多数の投与薬物を相乗効果を狙って使用する併用療法とは両立しない。したがって、腫瘍その他の病態を治療す

10

20

30

40

50

るため投与薬物を全身投与する方法は、重篤で衰弱させる副作用を起こすことが多い非能率的でしばしば危険な方法である。

【 0 0 1 0 】

最近、医薬送達システム分野で、いくつかの開発がなされてきている。これらのシステムの大部分は、患者の身体の中や周囲の各種の位置へと各種の薬物を放出するポンプまたは他の装置の形態を取っている。

【 0 0 1 1 】

例えば、先行技術に見られる装置の多くは、米国特許第 6, 852, 104 号(「Blonquist」)および同第 6, 659, 978 号(「Kasuga」)に開示されている発明と大体同じ物である。これら両発明は、投与薬物を保持する小タンク、患者の身体内へと投与薬物をポンプ送りするポンプ、および投与すべき特定の投与薬物の特定量と投与する時間を使用者にプログラムさせるある種の電子制御システムを備えている。これらの装置は、糖尿病の患者にインスリンなどの特定の薬物を投与するには理想的であるかもしれないが、患者の脳の中の腫瘍を直接治療するように設計されてもいないし、治療に適してもいない。

【 0 0 1 2 】

米国特許第 5, 242, 406 号(「Gross」)や同第 6, 571, 125 号(「Thompson」)などの他の先行技術例は、薬物を投与するためのより小型でより便利な代替装置を提案しているが、その代替装置は、特定の複数の圧力の値と特定の大きさの電流をそれぞれ維持することに依存しているため、非常に複雑で誤作動を起こしやすいものとなっている。

【 0 0 1 3 】

米国特許第 7, 351, 239 号(「Gill」)、同第 7, 288, 085 号(「Olsen」)および同第 6, 726, 678 号(「Nelson」)は、投与流体を脳に送達できるポンプまたは貯槽を開示しているが、そのポンプおよび薬物貯槽を患者内の異なる位置に移植する必要がある。この配置形態は、患者にとって不快であるのみならず、感染が起こる可能性を大きくし、かつ移植工程を不必要に複雑化している。加えて、患者が薬物貯槽の再充填またはポンプの電池の交換を必要とするたびごとに、医師は、患者に侵襲的に再進入しなければならない。最後に、これらの先行方法は、いずれも、具体的に個々の患者の要求を満たすため、送達する医薬つまり毒性を個別合わせできるように、血管内皮増殖因子(VEGF)の価を測定する方法を何ら開示していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 4 】

【特許文献 1】米国特許第 6, 852, 104 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 6, 659, 978 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 5, 242, 406 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 6, 571, 125 号明細書

【特許文献 5】米国特許第 7, 351, 239 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 7, 288, 085 号明細書

【特許文献 7】米国特許第 6, 726, 678 号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 5 】

必要とされているのは、患者の脳の中に位置する腫瘍に直接投与薬物を送達できて、操作しやすくかつ移植が比較的簡単でありながら、同時に、患者の治療サイクルを通して保守しやすく、かつ従来の治療法に付随する全ての不利な副作用を起こすことなく患者に合わせて逃れやすい装置および方法である。

【 0 0 1 6 】

したがって、この発明の目的は、患者が治療を必要とする度ごとにカテーテルを再度移

10

20

30

40

50

植することなく、患者に定常的な投薬を提供することである。

【0017】

この発明の別の目的は、投与薬物の一定時間間隔での連続的送達を提供することである。

【0018】

この発明のさらに別の目的は、状況に応じて患者の治療法を変更または調節するために、使用者および患者の治療を担当している医師に各種の腫瘍パラメータの即時の監視およびフィードバックを提供することである。

【0019】

この発明のさらに別の目的は、脳腫瘍を有する患者に、化学療法の副作用を最小限にし 10
ながら、患者の苦痛を治療する効果的な方法を提供することである。

【0020】

この発明の別の目的は、十分な腫瘍抗原を導入して患者の免疫システムを刺激することによ
って、腫瘍回避機序のペクトル変化の機序を高めることである。

【0021】

この発明の別の目的は、腫瘍崩壊が起こる前に、標的細胞に毒性細胞を接着させるため
に使用される細胞接着分子を増加させることによって、固形腫瘍の灌注を助けることであ
る。悪性細胞は、毒性細胞に結合することができない。この発明の装置を使用すると、そ
のようなプロセスが改善され強化される。

【0022】

この発明のさらに別の目的は、プログラム可能なマイクロコントローラとそれに連係す
る弁機構を使用して、事例ごとに特異的な基準で、改善された投与量、局所送達およびス
ケジューリングで、生物学的応答調節剤 (BRM) を投与することである。 20

【0023】

この発明の別の目的は、マイクロコントローラの参照テーブルに埋め込まれている、装
置のプログラム可能性とその論理で定義されている装置の制御モードを使用することによ
って、臨床医が、最大許容投与量 (MTD) ではなくて、最適の生物学的投与量を処方で
きるようにすることである。

【0024】

この発明の別の目的は、当業者に知られている毒性の副作用なしで、所望の結果を得る 30
ために、化学療法剤に関連する薬物動態学的パラメータと薬力学的パラメータを取り入れ
ることである。

【0025】

この発明の別の目的は、装置に内蔵されている通信リンクを使用してマイクロコントロ
ーラの参照テーブルの指令構造を使用することによって、リアルタイムに手順を変更して
、治療中に、投与薬物の放出量を調整しおよび変更することである。

【0026】

この発明の別の目的は、装置内に設置された弁のデユ-ティサイクルを変更することによ
って、投与薬物の投与速度を規制することである。

【0027】

この発明の別の目的は、腫瘍BRMの摂取量を、その多面作用性のために規制し、次い
で、投与装置 (MBP) 内の各種薬物を減少または増大させることによってプロセスと機
序を展開させ、もって患者 (例えば、腫瘍、大きさ、崩壊など) に特異的な治療を行うこ
とである。 40

【0028】

この発明の別の目的は、その免疫調節作用および/または抗増殖作用および投与が、ど
の効果を最高に刺激するかによって著しく異なるインターフェロン (INF) を腫瘍部
位に導入するなどの時間領域に特異的なアクションを行う性能を制御および規制すること
である。

【0029】

この発明の別の目的は、装置に内蔵されている弁作動機構を選択的に制御することによって、BRMの活性を阻害しない時間領域での最大許容投与量(MTD)を使用して腫瘍部位に化学療法剤を最大量投与することである。

【0030】

この発明の別の目的は、BRMのカスケード作用を発現させる方法(サイトカインを、その標的腫瘍細胞に作用する相乗、相加または拮抗の相互作用を有するメッセンジャーとして交通させることによる)を臨床医に提供することである。

【0031】

この発明の別の目的は、化学療法剤やBRMなどの投与薬物をその毒性に基づいて投与する計画を立て、かつ生物学的利用能、溶解度、濃度および循環などの尺度を領域の局所性に基いて考慮することであり、これら両方ともに固形腫瘍を除くための改善された取り組みである。

【0032】

この発明の別の目的は、局所的に投与する薬物、投与量、投与計画を行うこの発明の装置の性能を通して、疾患の段階、免疫因子、体重、年齢および時間生物学的知見に基づいて、各種腫瘍の個々の差に対処することである。

【0033】

この発明の別の目的は、最大血清濃度(典型的なモデルであるが、一般に、静脈注射されたインターフェロン(IFN)の最大の副作用が関連して起こる)などの既知のファクターを軽減することであり、IFNの最大濃度は、臨床的に見て最大の副作用と相互に関連している。

【0034】

この発明の別の目的は、臨床試験を支援して、IFNガンマなどのBRMに対する応答がベル形の応答曲線を辿り、薬物の濃度が増大するとその応答が増大することを実証することであり、その結果、局所投与で薬物送達できる装置の有用性がそのようなプロセスの改善された使用をもたらす。

【0035】

この発明の別の目的は、異なるIFNとIL-2またはモノクローナル抗体および腫瘍壊死因子(TNF)と組み合わせたIL-2の局所投与を利用できるようにし、そしてこの発明を一定時間間隔での治療方式でこの発明を使用して投与計画を立てることによって、BRMと化学療法剤を併用療法として投与する効果的な方法を提供することである。

【0036】

この発明の別の目的は、投与薬物の使用、投与量、サイクル、日周期効果ならびに薬学および薬物動態学的挙動全体についての詳細とフィードバックを、患者の症状記録の言葉による報告としてではなく、投与薬物に対する腫瘍の反応の生物学的測定値として提供することによって、薬物製造業者が、動物実験と臨床試験中にその薬物の有効性を評価できるようにすることである。

【0037】

この発明の別の目的は、全身腫瘍組織量(tumor burden)の減少および腫瘍の除去において重複効果を維持する機序を高めるために、BRMと化学療法剤を局所投与するための方法および装置を提供することである。改善された応答を誘導するために、生体調整剤(サイトカイン類の産生を介して患者の抗腫瘍反応を高める)を使用することによって、サブレッサーの機序を低下させ、患者の免疫応答を増大させ、そのような薬物の毒性を制限し(局所性による)、投与量を最大にし、該当部位における化学療法の結果を改善するため細胞膜特性の感度を増大させ、および腫瘍の転移能力を減少させる。

【0038】

上記特性は、投与と投与計画が悪性細胞に対する化学療法の有効性を改善しかつそのような毒物に対する正常細胞の暴露を減らすので、測定できる要素である。一実施形態は、比較的僅かな免疫抑制によって免疫調節を改善している。

【0039】

10

20

30

40

50

この発明の別の目的は、局所または離れた位置の肢を灌流して高投与量の化学療法剤を離れた部位のメラノーマまたは肉腫に投与するクリーチ法(Creech technique)などの各種臨床技術で利用することである。この技術は、腫瘍の周囲の血管新生循環系を、正常組織を破壊することなしに、破壊することによって、抗腫瘍作用を有するBRMとTNF- α に使用することができる。TNF- α は、毒作用(敗血症性ショック)があるため、全身的に投与して効果的に使用できないということは、各種の細胞毒性剤および化学療法剤から引用できたであろう多くの実例のうちの一例である。したがって、ここに具体的に詳解する実施形態による局所投与を使用することは、広く有益である。

【0040】

この発明の別の目的は、患者に対する毒性を増大することなしに、各薬物の抗腫瘍作用を最大にするための、生物学的薬物の改善された投与量および投与計画の定義を提供することである。具体的な特異の計画に従ってそのような薬物を併用して局所投与する治療方式は、この発明の利点の一つである。

【0041】

最後になるが、この発明のさらに別の目的は、投与薬物が血液脳関門によって希釈されるとか阻害されるとかいった心配をする必要なしに、脳腫瘍を治療する方法(すなわち、腫瘍内へ抗体を直接注射する方法)を、手術する医師に提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0042】

磁気で制御されるポンプが、患者の脳の中に移植され、そして複数種の投与薬物を、患者の具体的な特異の必要に応じて制御された速度で送達する。この発明は、2層のポリマーで形成された可撓性2重壁のパウチ(小袋)を備えている。このパウチは、電磁ソレノイドにより交互に拡張され収縮される。パウチが収縮されると、投与薬物が複数の針を通してパウチから押し出される。パウチが拡張されると、周囲の脳脊髄液が、パウチの2重壁の間のスペースに引き込まれ、そこからカテーテルを通して分析器へと引き出される。患者から引き出された脳脊髄液は、分析される。この装置の作動、従って治療は、これらの測定値に基づいて遠隔制御され、外部制御装置を通して表示される。

【0043】

この発明の具体的に詳解する実施形態は、腫瘍の切除空洞中に移植された磁気制御ポンプ、または切除できない腫瘍すなわち器官、組織もしくは構造の全部もしくは一部を外科手術で事実上除去できない腫瘍中に移植された多送達カテーテルを使用して、脳腫瘍を効果的に治療することによって、先行技術の上記制限その他の問題点を解決する。内在外部制御ポンプが、両近位ポートを通して、4種までの異なる化学療法剤を、患者の具体的な特異の必要に対応して制御された速度で送達する。

【0044】

この小型送達ポンプは、以下の三つの構成部品、すなわち腫瘍内に移植される近位ヘッド、近位ヘッドから延び出しているカテーテル、およびカテーテルに接続されている分析ユニットを備えている。上記近位ヘッドは、腫瘍内へ挿入されるカテーテルまたは磁気呼吸ポンプのいずれかで構成される。どのタイプの近位ヘッドを採用するかは、腫瘍空洞が利用できるか否かによって決まる。腫瘍が切除できないと考えられる場合、または患者が切開手術を望まない場合は、カテーテルのみを移植する。しかし、切除を行なうときは、腫瘍空洞中に、その容積に応じて、異なる大きさの磁気呼吸ポンプを挿入することができる。上記ユニット全体は、自給式でかつ全体が内在化されている。

【0045】

簡単に述べると、この発明の具体的に詳解する実施形態は、患者の脳腫瘍の中へ移植される近位送達装置を備えている。第一の実施形態は、切除手術を受け、その結果、腫瘍空洞を有する患者向けに作られている。それらの場合には、2層のポリマー材料で形成された小さい円形の可撓性パウチが移植される。このパウチのヘッドキャップとベースキャップは、電磁コイルであり、通電されると、互いに交互に引き合ったり反発したりして、パウチを収縮または拡張させる。内層のポリマー材は、一種類の投与薬物または数種類の投

与薬物の混合物の貯槽として働く。この内層は、また、パウチを前記電気コイルで収縮させたとき、投与薬物を外側ポリマー層を通過させて患者の周辺組織の中へ深く注入する複数のポリマー製針を、その表面に備えてもいる。上記外側ポリマー層は、多くの小孔を有し、パウチが前記電磁コイルで拡張されるときに生じる吸引力によって、周辺の脳脊髄液をパウチ内に引き入れる。次いで、液のパウチによるこの機械的吸入と交換は、投与薬物の全量が送達されるまで、または予め選択された期間が経過するまで、繰り返される。

【0046】

パウチのヘッドキャップは、また、装置の貯槽を再充填させ、そしてパウチの中へ引き込まれた脳脊髄液を、吸引ノズルを通して患者の頭蓋から引き出させるための弁を備えてもいる。このようにして、このポンプは、腫瘍内圧力の制御および液のサンプリングをするための減圧機構を可能にもしている。

10

【0047】

切除手術を実行できない患者には、多送達カテーテルを備えたこの発明の別の実施形態が採用される。脳腫瘍に対する対流増強送達を行なうために使用される従来のカテーテルは、脳質腹腔短絡術に使用される腹膜管の先端におけるシングルポート、またはカテーテルチップの先端の1cm以内にカットされた多数の通孔を有する近位シャントカテーテルからなっている。ここに記載の多送達カテーテルは、ポンプからの正の圧力下で、多数の棘状突起を有するバルーンがそこから出て来るカテーテルチップで構成されている。

【0048】

この装置のヘッドキャップに連結された投与剤取入れラインおよび脳脊髄液戻しラインは、シリコン製カテーテル内に収容されている。そのカテーテルは、患者の後頭部の周りの頭皮の下側を通過して、portacath の中のように鎖骨のヘッドの下側などの近づきやすい位置において患者の体から外に出る。そのカテーテルは、分析ユニットに連結され、その結果、吸引ポンプを制御装置に連結して、薬物送達システムを形成している。

20

【0049】

分析ユニットは、この装置のいくつかの重要な構成要素の収容手段である。患者から戻った脳脊髄液および/または腫瘍液は、患者の全身腫瘍組織量の進行または退行の示度として血管内皮増殖因子(VEGF)のレベルを測定し監視するラボチップ(lab on a chip)を通り抜ける。その際に、この装置を操作する使用者または医師は、患者が受けている投与計画を当該測定値に基づいて調節または変更することができる。このユニットには、4種類までの異なる投与薬物を、カテーテルを通して移植されたパウチの貯槽中へと送る4台の圧電ポンプも連結されている。Blue Tooth(登録商標)チップで、医師は、このユニットを離れた場所から制御することもできる。フラッシュメモリチップと人工知能プロセッサが、投与薬物を設定および制御される速度で送達する効率的で使いやすい装置を患者に提供するために必要な回路を完成する。最後に、分析ユニットまたは化学療法ポンピング装置(CPD)は、そのユニット自体に電力を供給する長時間型のリチウムイオン電池を備えている。

30

【0050】

この発明の装置および方法は、文法的な流暢さのために機能的説明でもって記述してきたし、また記述していくが、各請求項は、米国特許法第112条でことさらに規定されていない限り、いかなる形でも「手段」または「ステップ」の限定解釈により必然的に限定して解釈されるべきではないこと、各請求項により規定される定義の意味および均等の全範囲が司法上の均等論の下に与えられるべきであること、そして各請求項が米国特許法第112条の下で明言的に規定されている場合は、米国特許法第112条の下で全法定均等物が与えられるべきであることを、正にその旨理解されたい。ここで以下の図面に移ることにより、この発明はよりよく視覚化でき、そこでは同じ要素は同じ番号で参照されている。

40

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1a】植込み型ポンプユニットを、腫瘍空洞中に成功裏に移植し患者の頭骨および硬

50

膜の下に配置し、およびC P Dを胸腔の皮膚の下側に移植した後の患者の身体の断面線図である。

【図1 b】移植された装置と連通している外部制御ユニットのアーキテクチャを示すブロック線図である。

【図1 c】植込み型パウチおよびそれに連係する通信コントローラを示す線図である。

【図2】C P Dの斜視図である。

【図3 a】C P Dの正面図である。

【図3 b】C P Dの左側面図である。

【図3 c】C P Dの右側面図である。

【図3 d】C P Dの底面図である。

10

【図4 a】送達コネクタを強調して示すC P Dの右側面図である。

【図4 b】図4 aの送達コネクタの拡大図である。

【図4 c】アンプルベイを強調したC P Dの底面図である。

【図4 d】図4 cのアンプルベイの拡大図である。

【図5】C P Dの部分分解図である。

【図6】C P Dの完全分解図である。

【図7 a】連結された誘導充電器アセンブリとポンプ電子回路アセンブリの上面斜視図である。

【図7 b】連結された誘導充電器アセンブリとポンプ電子回路アセンブリの底面斜視図である。

20

【図8 a】ポンプ電子回路アセンブリの上面の斜視図である。

【図8 b】ポンプ電子回路アセンブリの底面の斜視図である。

【図9 a】誘導充電器アセンブリの上面の斜視図である。

【図9 b】誘導充電器アセンブリの底面の斜視図である。

【図10 a】植込み型頭蓋ポンプの斜視図である。

【図10 b】植込み型頭蓋ポンプの「供給モード」を定義する「静電力」を描写した線図である。

【図10 c】植込み型頭蓋ポンプの「ポンプモード」を定義する「静電力」を描写した線図である。

【図11 a】ポンプ・シール相互接続部を分離した植込み型頭蓋ポンプの斜視図である。

30

【図11 b】ポンプヘッドアセンブリの拡大図である。

【図12】植込み型頭蓋ポンプの断面図である。

【図13 a】複数の注入棘（スパイン）を強調した植込み型頭蓋ポンプの部分切り欠き断面図である。

【図13 b】図13 aの丸で囲んだ領域13 bの中の注入棘の拡大図である。

【図13 c】植込み型頭蓋ポンプの内膜と外膜の拡大断面図である。

【図14 a】中空の注入針の側面断面図である。

【図14 b】らせん注入針の側面断面図である。

【図15 a】ポンプアクチュエータアセンブリの正面図である。

【図15 b】ポンプアクチュエータアセンブリの断面図である。

40

【図16 a】ポンプアクチュエータアセンブリの分解底面図である。

【図16 b】ポンプアクチュエータアセンブリの分解上面図である。

【図17】ポンプアクチュエータアセンブリの機能ブロック線図である。

【発明を実施するための形態】

【0052】

次に、各請求項に定義されるこの発明の具体的な詳解例として提示する好適な実施形態についての以下の詳細な説明に移ることにより、この発明およびその種々の実施形態をよりよく理解することができよう。各請求項により定義される発明は、以下に記述する具体的に詳解された実施形態よりも範囲が広くあり得ると、ここでは正にそのように理解されたい。

50

【 0 0 5 3 】

図 1 0 a に描写したこの発明の詳解実施形態の植込み型頭蓋ポンプユニット 1 0 0 は、二つの別個のポリマー層、すなわち図 1 3 c で最もよく分かるように、内膜 1 0 7 および外膜 1 0 6 を備えている。内膜 1 0 7 および外膜 1 0 6 は、頭蓋ポンプ 1 0 0 のベースとヘッドにおいて、それぞれ、ポンプソレノイドアセンブリ 1 0 4 とポンプヘッドアセンブリ 1 0 3 によって継ぎ合わされている（図 1 2）。ポンプソレノイドアセンブリ 1 0 4 とポンプヘッドアセンブリ 1 0 3 は、両者が合わさってポンプアクチュエータアセンブリを構成して、頭蓋ポンプ 1 0 0 を収縮および拡張させる手段を提供しており、これについては、以下においてさらに詳細に考察する。内膜 1 0 7 および外膜 1 0 6 は、ともに皮膚様のポリマー材料で出来ている。この材料は、薬物送達プロセスの間、ポンプ 1 0 0 を高度に可撓性とし、そして患者の身体から感染または拒絶の起こる可能性を少なくしている。

10

【 0 0 5 4 】

内膜 1 0 7 で囲まれている空間は、図 1 2 に示すように、投与薬物または投与薬物の混合物を貯蔵するのに使用される投与薬物貯槽 1 2 9 である。投与薬物貯槽 1 2 9、したがって頭蓋ポンプ 1 0 0 自体の大きさと容積は、患者ごとに変えることができる。医師は、個々の患者が必要とする投与薬物の量を決定し、次いでそれに従って投与薬物貯槽 1 2 9 の大きさを決定する。例えば、大投与量の投与薬物を必要とする患者は、少投与量しか必要としない患者よりも大きい投与薬物貯槽 1 2 9 を有する頭蓋ポンプ 1 0 0 を受け入れることになる。

【 0 0 5 5 】

再び図 1 3 a ~ 1 3 c に移ると、内膜 1 0 7 は、さらに、この内膜 1 0 7 の表面全体にわたって分布した複数の小さな注入棘 1 0 8 を備えている。図 1 4 a と 1 4 b に見られるように、注入棘 1 0 8 は、注入棘 1 0 8 が内膜 1 0 7 と合わさっている底部の所にひだ付きの入口 1 1 0 を有する中空のチューブ 1 0 9 で構成されてもよいし、またはスパイラル設計のチューブ 1 3 3 で構成されてもよい（図 1 3 c）。内膜 1 0 7 は、形状記憶を有しており、自らを抜き差し伸縮型のばねとして効果的に作動させて、外膜 1 0 6 の表面を通して注入棘 1 0 8 を迅速に突き出しおよび引っ込める。注入棘 1 0 8 は、また、十分に長くて、頭蓋ポンプ 1 0 0 が図 1 0 a に示すようにその最大に拡張した状態にあるときに、外膜 1 0 6 を突き抜ける。注入棘 1 0 8 は、その先端にテーパがついているので、流体は実質的に一方向にだけ、すなわち投与薬物貯槽 1 2 9 から患者の周辺組織へと流れる。

20

30

【 0 0 5 6 】

頭蓋ポンプ 1 0 0 が収縮されつつあるとき、すなわちその供給行程中であるとき、内膜 1 0 7 は、外側に押され、その結果、注入棘 1 0 8 を、外膜 1 0 6 をさらに通過させて患者の周辺組織中により深く突き出す。このプロセスによって、ポンプ 1 0 0 は、罹患組織の中へ先行技術のいかなる方法よりも深く、したがって腫瘍自体の中へより直接に投与薬物を送達することができる。注入棘 1 0 8 が患者の組織の中へ突き出して、注入棘 1 0 8 が最も突き出した点で、収縮中の頭蓋ポンプ 1 0 0 によって上昇した圧力で投与薬物が注入棘 1 0 8 を通して押し出される。

【 0 0 5 7 】

頭蓋ポンプ 1 0 0 が拡張しつつあるとき、すなわちその吸引行程中であるとき、内膜 1 0 7 は、その元の形へつつぶれて戻り、その結果、注入棘 1 0 8 を、外膜 1 0 6 の僅かに外側の元の位置まで引っ込める。注入棘 1 0 8 が引っ込められているときは、頭蓋ポンプ 1 0 0 の差圧によって、必然的に、少量の周辺脳脊髄液が、試料採取腔 1 1 1 の中へ引き込まれる。しかし、このことは、脳脊髄液が結局は投与薬物と混合され、したがって、投与薬物が後続のいかなる供給行程でも注入棘 1 0 8 から押し出されるときに、投与薬物の拡散速度を高くするので、有利であると考えられる。注入棘 1 0 8 を突き出しおよび引っ込めるプロセスは、頭蓋ポンプ 1 0 0 が作動している限り繰り返される。

40

【 0 0 5 8 】

図 1 3 c に戻ると、外膜 1 0 6 は、さらに、その表面全体にわたって分布した複数の微細孔 1 1 2 を備えている。ポンプ 1 0 0 が吸引行程中であるとき、ポンプ 1 0 0 の内側と

50

ポンプ 100 の外側の周囲領域との間に存在する差圧のため、脳脊髄液が微細孔 112 を通してポンプ 100 の中へ引き込まれる。微細孔 112 を通して引き込まれる脳脊髄液の量は、内膜 107 と注入棘 108 の下部とにより投与薬物貯槽 129 から切り離されている。そのときに内膜 107 と外膜 106 の間に収納されている脳脊髄液の体積は、そのときに試料採取腔 111 を形成している。頭蓋ポンプ 100 の部品は、好ましくはシリコン製であるが、それはシリコンが脳室腹腔短絡術に現在使用されている材料だからである。しかし、生分解性材料または他の複合材料などの追加の材料を、この発明の独創的な精神と範囲から逸脱することなく使用することもできる。

【0059】

ポンプヘッドアセンブリ 103 とポンプソレノイドアセンブリ 104 の詳細部品を、図 15 a ~ 16 b に示す。図 15 a において、このアセンブリは、永久磁石 118 の磁界を強めるかまたはこの磁界に逆らうかの磁界を発生できるコイル 119 を備えている。この永久磁石 118 は、NbFe₃₅セラミック材料製で出来ているが、他の材料を、この発明の独創的な精神と範囲から逸脱することなく使用することもできる。コイル 119 は、コイル 119 の電流の極性に応じて、永久磁石 118 から引っ張られるかまたは押しのけられる。コイル 119 は、ボビン 120 に連結されており、そして複数の小さい (40 AWG) 巻線で構成されている。ボビン 120 は、数層のボビンワッシャ 121 で構成されている。ボビン 120 は、内膜 107 の可撓性皮膚様材料に取り付けられているので、コイル 119 の動きは、投与薬物貯槽 129 に対する圧力の増減へと変わる。

【0060】

コイル 119 を流れる電流量を制御することにより、可変の調整された投与圧力が生じて、それにより上述した複数の注入棘 108 を通過する投与薬物の量が調節される。これとは逆に、コイル 119 の制御された動きは、ポンピング作用として働き、ポンプの外膜 106 に吸引力を与えて、患者から周辺脳脊髄液を吸引する。

【0061】

この装置は、呼吸に似た方法を使用して、薬物を脳の中へポンピングするだけでなく、試料採取腔 111 内に負の圧力を生じさせることによって直近の領域の試料採取もする。図 12 に見られるように、ポンプソレノイド 104 とポンプヘッド 103 は、磁石 118 とコイル 119 をソレノイドとして使用して、ポンプヘッド 103 とボビン 120 の間に吸引力と反発力を生じさせる。この動作は、次いで頭蓋ポンプ 100 に移る。外膜 106 は、内膜 107 より硬質のドゥーラシリコンゴム (durra silicon cubber) で出来ている。ポンプソレノイド 104 によって圧力が逆転されると、内膜 107 は外膜 106 より柔軟であるので、これら両膜間の間隙が増大し、その負の圧力によって、棘 108 の周りにある外膜 106 の吸引微細孔 112 を通して脳脊髄液を吸引する。図 15 a と 15 b に戻って、この試料液は、次いで送達 / 試料採取ヘッド 114 中の試料採取収集ダクト 128 を通して試料採取ワッシャ 115 の間から、接続プレート 113 を通して出される。

【0062】

接続プレート 113 は、薬物入口 122 と試料採取チューブ接続部 123 を有している。接続プレート 113 は、さらに、コイル 119、圧力センサ 131 (図 12 に示す) および温度センサ 132 (同じく図 12 に示す) のための全ての電気接続部を備えている。薬物入口 122 および試料採取チューブ接続部 123 ならびに各種のセンサおよびコイルの接続部の上面は、図 11 b に見ることができる。

【0063】

図 16 a と 16 b は、それら電気接続部が、送達 / 試料採取ヘッド 114 を通り抜けている一連のセンサとコイルのピン 126 を通して、内側の投与薬物貯槽 129 内の複数のセンサとコイルの接続部 125 につながって来ていることを、最もよく示している。コイル 119 への接続は、絶縁可撓性ワイヤ 130 でなされている (図 12 に示す)。

【0064】

図 16 a と 16 b に戻ると、内膜 107 と外膜 106 は、ワッシャ 121 によってボビン 120 に圧着されている。ボビン 120 は、永久 NdFeB 磁石 118 を跨いで自由に

移動する。この磁石 118 は、送達 / 試料採取ヘッド 114 に恒久的に連結されている。また、内膜 107 と外膜 106 も、送達 / 試料採取ヘッド 114 に直接連結されている。試料採取ワッシャー 115 とボビン 120 は、また、投与薬物貯槽 129 に対して 0.020 インチ (0.5 mm) の必要な間隔を提供している。圧縮ナット 117 は、内膜ワッシャー 116 を押圧して、内膜 107 を送達 / 試料採取ヘッド 114 に締着している。図 15b に見られるように、送達 / 試料採取ヘッド 114 は、患者に投与すべき投与薬物または投与薬物の混合物を投与薬物貯槽 129 の中へ放出する薬物分散チューブ 124 も備えている。

【0065】

図 10a に戻ると、頭蓋ポンプ 100 のヘッドの所で、そこに配置されているポンプヘッドアセンブリ 103 は、ポンプとシールの相互接続部 101 内に収容されている一連の流体ラインおよび電気接続を介してシールコネクタ 102 に連結されている。シールコネクタ 102 は、本質的には、ポンプ 100 に出入りさせる流体の量を制御する弁である。より多くの投与薬物が必要なときは、シールコネクタ 102 が開き、投与薬物をポンプとシールの相互接続部 101 を通して移動させて下に位置する投与薬物貯槽 129 に入らせる。正しい量の投与薬物が適用されてしまうと、シールコネクタ 102 が閉じて、全ての流入する流体の流れが停止する。さらに、シールコネクタ 102 には、吸引ノズル (図示せず) が収納されており、このノズルは、試料採取腔 111 に吸引力を加えて、直近に得た脳脊髄液を、ポンプ 100 からシールコネクタ 102 を通して引き上げる。

【0066】

図 10b と 10c は、さらに、頭蓋ポンプ 100 によって採用される場合のポンプモード 145 と供給モード 144 を描写している。図 10b と 10c は、供給モード 144 でもあるその閉鎖状態 134 における静電筋肉 (electrostatic muscle) 64 を示し、この供給モードでは、投与薬物または B R M をポンプアウトして、頭蓋ポンプ 100 から所望の腫瘍部位または対象の生物学的組織まで移送する。

【0067】

図 10b において、入口ノズルは番号 136 で示されているが、チャンバの容積 141 が増大しつつある。チャンバの容積が増大すると、流れ 138 が入口 136 からチャンバ 142 に入り、同時に、少量の流れが出口 137 からチャンバ 142 へ流入する。しかし、入口 136 と出口 137 のベンチュリ作用のため、正味の流れ合計は、頭蓋ポンプ 100 からチャンバ 142 に入る。この場合、入口 136 は、拡散器作用 143 を示し、出口 137 は、ノズル作用 140 を示す。

【0068】

図 10c は、ポンプモード 145 でもある開放状態 135 における静電筋肉 64 を示す。この場合、チャンバの容積 151 が減少し、そのとき、正味の流れがチャンバ 150 から出口 148 を通して腫瘍部位 41 に向かって生じる。少量の流れ 147 がチャンバ 150 から入口に向かってあるが、正味の流れが実質的に存在し、それはチャンバ 150 から腫瘍部位 41 に向かう。このモードでは、入口 147 はノズル作用 152 を呈し、出口は拡散器作用 149 を呈する。

【0069】

図 1a を見ると、送達ホース 200 が、装置のシールコネクタ 102 と C P D 1 の一部分とに連結されている。送達ホース 200 は、このようにしてこの発明のポンプ送り部分と分析部分の間の導管として働き、再充填ライン、試料流体の戻りライン、および各種センサやコイル 119 に対するいくつかの電子機器の接続部を収容している。

【0070】

患者の頭蓋を開いて、頭骨と硬膜をうまく切開した後、その腫瘍をまたはその腫瘍のできるだけ多くを切除する。次いで、柔軟な頭蓋ポンプ 100 を、そこに出来た空洞内に配置し、そして頭蓋冠を再接合する。明確に見えるように、ポンプ 100 は、患者の硬膜と頭骨の下で患者の脳の上に配置されている。シールコネクタ 102 は、ポンプ 100 に連結されており、そして患者の硬膜内にしっかりと包埋されて、そのシャントの頂部が頭骨

から突き出ている。送達ホース 200 は、シールコネクタ 102 に連結されていて、ポンプ 100 から離れて、患者の首の後ろを皮膚の下を降りて通じている。送達ホース 200 は、シールコネクタ 102 と、カテーテルが鎖骨部において分析器 1 に接続されている位置との間の全距離にわたって、患者の頭皮の下側に配置されている。カテーテル 200 を頭皮の下に維持する目的は、患者が治療を受けている間、患者に正常感と信頼感を与えるためである。

【0071】

図 1 b は、化学療法のポンプ装置 (CPD) 1 と交信している外部データ記録装置 300 を示す。CPD 1 は、RF 送信機 304 とそれに連係するアンテナ 302 および RF 受信機 303 とそれに連係するアンテナ 301 を用いることによって外部制御装置 300 と交信している。CPD 1 を患者 39 の皮下に移植した後、このシステムは、投与薬物を、経時的に適切な間隔で処方投与量で投与するために、装置をプログラムできるようになっている。一旦、CPD 1 と頭蓋ポンプ 100 が移植されて、作動中は、臨床医は、腫瘍部位への薬物投与量または投与プロセスに関係する時間間隔などの作動のパラメータの変更を決定できる。臨床医は、図 1 b に示す外部プログラミング装置 300 を使用して、CPD 1 の内部電子機器と通信するが、そのプログラミング装置は、デスクトップコンピュータまたはその他の類似の適切でないかなる装置でもよい。装置 300 は、それ自身のマイクロコントローラ 305 を通して、外部制御ボックス 300 内にある RF 送信機 304 とそのアンテナ 302 および RF 受信機 303 とそのアンテナ 301 またはシリアル通信ポート 307 を介して CPD 1 のマイクロコントローラと交信することができる。次いで、新しいセットの指令が、頭蓋ポンプ 100 に送られる。これらの新しい指令データは、次いで CPD 1 のマイクロコントローラのメモリに記憶され、CPD 1 は、新たにプログラムされて新しい指令セットにコードされている手順を実行する。

【0072】

CPD 1 内に配置されて患者の身体 39 の内部に移植されたマイクロコントローラは、RF 送信機 304 と RF 受信機 303 を介して外部コントローラ 300 と交信して、それによりその収集したデータを外部データ記録装置 300 に送る。この構成によって、臨床医は、全治療期間にわたって、データを収集して患者の状態を決定することができる。これらのデータは、外部コントローラ 300 内に記憶され、腫瘍部位に関連するパラメータの治療状態の履歴図表を提供する。CPD 1 は、データを、収集して記憶するために送信する。データ記録装置 300 は、使用者によって、コントロール 308 内の設定を介して制御され、また頭蓋ポンプ 100 によって時間の経過とともに投与される投与薬物の量を、ディスプレイ 309 に表示する。このようにして収集されたデータを使用して、個別の患者の挙動パターンとその人の履歴図表を関連付けることができる。データ収集と分析のプログラムを書くことができ、それを制御装置 300 によって表示することができる。一旦、データが CPD 1 から収集されると、外部コントローラ 300 またはホスト PC は、次いでタイムスケール上にデータをプロットすることができ、そのデータをさらに詳しく分析することができる。入力と出力または原因と結果を関連付けて、頭蓋ポンプ 100 の動きとそのホストの腫瘍部位を映し出すほうが、ずっと好ましい。原因と結果の履歴プロットの形でのこのようなデータは、患者 39 にとって有利であり、将来の研究の助けになる。図 1 b に示すユニット全体は、その電源 306 から得られる電力によって作動する。

【0073】

図 1 c は、ポンプ 100 が移植されているグリオーマ形態の腫瘍を有する患者 39 の具体的詳細図解である。連係するシリアルポート 307、受信機 303 とアンテナ 301 および送信機 304 とアンテナ 302 とともに、制御装置 300 が、RF パス 310 を介しての移植された CPD 1 との二方向通信モデルで示されている。

【0074】

図 4 a に移ると、CPD 1 は、送達コネクタ 7 を備え、そこで送達ホース 200 が CPD 1 と連結する。送達コネクタ 7 には、薬物出口 4、試料戻り口 5、およびポンプユニット 100 の制御および患者の頭蓋から得られる試料液の分析を行うための複数のセンサ接

続部 6 が設けられている。薬物出口 4 は、投与薬物が CPD 1 から送達ホース 200 を通して送られる開口である。同様に、試料戻り口 5 は、ポンプ 100 によって収集された脳脊髄液が、送達ホース 200 によって戻されて分析のため CPD 1 に入る開口である。外部 CPD 1 が、送達ホース 200 を通して、投与薬物を送りおよび患者から得た試料液を受け取るプロセスは、以下にさらに詳細に説明する。

【0075】

4本までの薬物アンプル 2 (図 2) を、図 3 d に描写されている外部 CPD 1 の底部 10 の 4 つの個々のアンプルベイ 8 に、置くことができる。この発明の独創的精神と範囲から逸脱することなく、より少ないまたは追加のアンプルベイを設けてもよい、と正にその旨理解されたい。投与薬物を CPD 1 の中へ導入するために、薬物アンプル 2 をアンプルベイ 8 の中へ挿入する。図 7 a に示す CPD 1 の内部から突き出た薬物針 18 が、アンプル 2 を貫通して、薬物を運ぶ。CPD 1 は、次いでその投与薬物を、以下に述べる一連のステップで引き込む。

【0076】

図 6 に移ると、CPD 1 の内部は、二つのアセンブリ、すなわちポンプ電子回路アセンブリ 12 と誘導充電器アセンブリ 11 で構成されている。このポンプ電子回路アセンブリ 12 と誘導充電器アセンブリ 11 は、図 7 a と 7 b で最もよく分かるように、ともに外部 CPD 1 内に收容されていて、電子機器相互接続ケーブル 13 によって繋がれている。

【0077】

ポンプ電子回路アセンブリ 12 は、図 8 a と 8 b にさらに詳細に示してある。図 8 b に見られるように、ポンプ電子回路アセンブリ 12 は、そのプログラムとデータを 2 つのフラッシュメモリ 28 に記憶している薬物送達 CPU 27 を含んでいる。参照テーブルなどの予め記憶させた情報は、フラッシュメモリ 28 に記憶されている。薬物送達 CPU 27 は、予めインストールされたインテリジェントケモ送達ソフトウェアプログラムを実行して、図 8 a に見られるアンプルポンプの集積回路 20、戻しポンプの集積回路 19 および送達弁ドリフトの集積回路 22 を制御する。薬物送達 CPU 27 は、また、ラボチップ (lab on a chip) 21 と交信して、試料温度のデータなどの重要な治療データを、図 6 から最もよく分かる送達コネクタ 7 中のセンサ入力 6 を通して受信する。

【0078】

薬物送達 CPU 27 は、予めプログラムされており、Bluetooth (登録商標) トランシーバ 29 を通してデータを送信することができる。Bluetooth トランシーバ 29 は、Bluetooth (登録商標) アンテナ 30 に接続されている。患者の薬物投与計画を遠隔位置から変更したい使用者または資格のある医師は、最初にデータを患者に送る。その送られた情報は、次に Bluetooth (登録商標) トランシーバ 29 とアンテナ 30 によってピックアップされ、次いでフラッシュメモリチップ 28 に記憶される。薬物送達 CPU 27 は、フラッシュメモリチップ 28 から情報を取り出すとき、薬物投与計画 (投与量、投与予定など) を使用者のデータ命令に従って調節する。

【0079】

外部 CPD 1 は、以下の要領で、同時に 4 種までの薬物を高い正確さで送達することができる。図 8 a のポンプ電子回路アセンブリ 12 は、対応するアンプルポンプ集積回路 20 によって駆動される 4 台までの圧電ポンプ 17 を備えており、この圧電ポンプは、共同して投与薬物をアンプル 2 から汲み出す。圧電ポンプの使用と製造は、当業者にとって周知である。図 8 a に描写されているより少ないかまたは多い圧電ポンプ 17 を、この発明の独創的精神と範囲から逸脱することなく使用することもできる。ポンプ針 18 は、薬物アンプル 2 を図 2 a に描写したように圧電ポンプ 17 に取り付けたとき、アンプルの底の投与薬物に届くことができるように、十分長い。圧電ポンプ 17 に取り付けられたポンプ針 18 は、アンプル 2 を貫通して、圧電ポンプ 17 は、投与薬物を、薬物マニホールドチューブ 24 を通して送達弁 15 の中へ送り込み、次いで薬物送達コネクタ 7 を通して送り出す。送達弁 15 は、薬物送達 CPU 27 で制御される送達弁駆動集積回路 22 によって調整される。投与薬物は、送達コネクタ 7 を通して送り出された後、図 4 b に描写されてい

る送達コネクタ7の薬物出口4を介して送達ホースコネクタ37(図5)の中へ入る。その投与薬物は、次いで送達ホース200を通してポンプ送りされ、シールコネクタ102を介して頭蓋ポンプユニット100の中へと送られる。図5において、送達ホース200は、送達ホースコネクタ37を介してCPD1に連結している。

【0080】

外部CPD1は、完全にプログラム可能で、インテリジェントソフトウェアを実行してどのような薬物がどのくらい必要なかを決定する。インテリジェント薬物送達システムの調整ループは、「送達領域」からの戻り試料液を使って必要な応答を決定する。図5において、患者から得た戻り試料液は、送達ホース200通り、送達ホースコネクタ37を10
通って移動し、次いで、図4bに示す試料戻り口5を通して送達コネクタ7に入る。図8aに移ると、試料液は、送達コネクタ7を通過した後は、送達弁15に入る。試料をポンプ送りするために必要な負圧は、戻しポンプ駆動集積回路19によって電力供給される戻し圧電ポンプ16によって生成する。試料液は、次いで、送達弁15から戻しポンプ入力チューブ25の中へ入り、次いで試料液の化学組成を感知するラボチップ21の中へ移動する。戻し圧電ポンプ16は、それ自体を通して試料液をポンプ送りし続けて、戻し出力ポンプチューブ23の中へ戻す。試料液は、次いで送達弁15内で送達薬物と混合されて、閉ループサイクルを続けて収集部位に戻される。

【0081】

第二の主要アセンブリである誘導充電器アセンブリ11は、図9aと9bにさらに詳細に描かれている。誘導充電器アセンブリ11は、リチウムイオン電池14(図5に示す)20
を充電する手段を備えている。誘導充電器電子回路アセンブリ11に連結された誘導コイル38は、外部電池充電装置(図示せず)からの類似の充電コイルから、高周波(50kHz)誘導磁界を受信する。誘導コイル38は、図9bに示す整流器35に連結されている。整流器35は、高周波電圧を、インダクタ34とキャパシタ33によってフィルタされたDC電圧に変換する。電池充電器制御装置32は、電池14の充電を調整する。充電器コネクタ36は、電子機器に電力を供給することとリチウムイオン電池14を充電することの両方のためである。電池14は、供用日数の間、充電する必要なしに十分な電力を提供するのに適切な大きさである。

【0082】

リチウムイオン電池14は、好ましくは、ポンプ針18と薬物アンプル2に利用できる30
十分なスペースをCPD1のハウジング内に残しておくために、図6に示すように「L」形をしており、かつ供用日数の間、再充電の必要なしに十分な電力を提供する大きさである。しかし、この発明の独創的範囲と精神から逸脱することなく、いろいろな寿命と形を有する他の種々の電池もできる、と正にその旨理解されたい。リチウムイオン電池14は、CPD1のハウジングに直接取り付けられていて、蓄えられたエネルギーが電池14から消費しつくされたときに、容易に取り替えることができるように、取り外し可能になっている。

【0083】

図17は、上述したCPD1の要素間の関係をさらに図解した機能回路線図である。

【0084】

多くの変更や修正が、この発明の精神および範囲から逸脱することなしに、当業者によってなし得るであろう。したがって、ここに具体的に詳解した実施形態は、単に例示の目的で記載されたものであり、後記の発明とその各種実施形態によって定義されるこの発明を限定するものと受け取ってはいけな、と理解されなければならない。

【0085】

例えば、当業者は、この発明の独創的範囲および精神から逸脱することなしに、より少ないもしくは追加の薬物アンプルベイまたは圧電ポンプを有する装置を製造することもできる。

【0086】

したがって、ここに具体的に詳解した実施形態は、単に例示の目的で記載されたもので40

あり、後記の請求項により定義される発明を限定するものと受け取ってはいけない、と理解されねばならない。例えば、ある請求項の複数要素が一つの特定の組合せで以下に記載されているという事実には拘わらず、この発明は、より少ない要素、より多い要素、または異なる要素での他の組合せも、たとえそのような組合せが当初請求されていなくても、上記に開示されているものは含むものである、と正にその旨理解されたい。2つの要素が組み合わせられて一つの請求された組合せとなっているという教示は、さらに、その2つの要素が互いに結合されないで、単独で用いられたい、他の組合せに組み合わせられてもよいような請求項としての組合せ物をも許容していると理解されたい。この発明の開示されたいかなる要素の削除も、この発明の範囲内にあることを、明らかに意図するものである。

【0087】

この発明およびその各種実施形態を記述するためにこの明細書で使用された語は、その一般的に定義された意味においてだけでなく、この明細書における特別の定義により、その一般的に定義されている意味の範囲を超えた構造、材料または働きを含むと理解すべきである。したがって、ある要素がこの明細書の文脈の中で二つ以上の意味を包含すると理解できる場合には、請求項におけるその使用は、この明細書およびその語自体により裏付けられる全ての可能な意味について包括的であると理解しなければならない。

【0088】

したがって、後記の請求項の語または要素の定義は、この明細書において、文言どおりに記載された要素の組合せだけでなく、実質的に同一の要領で実質的に同一の作用をして実質的に同一の結果を得る全ての均等な構造、材料または働きを包含するものとして、定義されている。したがって、この意味で、後記の請求項におけるどの一つの要素を二つ以上の要素で均等的に置換してもよいこと、または請求項における二つ以上の要素を単一の要素で置き換えてもよいことを、筆者は意図している。複数の要素が特定の組合せで働くように上述され、そのように当初請求されているかもしれないが、請求された組合せからの一つまたは複数の要素は、場合によっては、その組合せから外すことができ、また請求された組合せは部分的組合せにまたは部分的組合せの変形に向けられてもよい、と正にその旨理解されたい。

【0089】

当業者からみて、請求された主題からの非実質的な変更は、現在知られているものでも今後案出されるものでも、請求項の範囲内の均等物であると意識的に意図している。したがって、当業者にとって現在知られておりまたは今後知られる自明な置換は、定義された要素の範囲内であるものと定義する。

【0090】

したがって、各請求項は、上記に具体的に図解および記述されたもの、概念的に均等なもの、自明に置換できるもの、およびこの発明の必須の思想を本質的に取り込んでいるものをも包含していると理解されるべきである。

【符号の説明】

【0091】

1	C P D
1 0 0	頭蓋ポンプ
1 0 3	ポンプヘッドアセンブリ
1 0 4	ポンプソレノイドアセンブリ
1 1 1	資料採取腔
1 2 9	投与薬物貯槽
2 0 0	送達ホース
3 0 0	外部制御装置

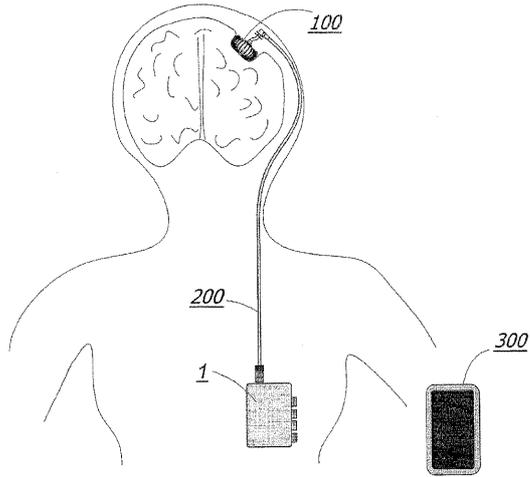
10

20

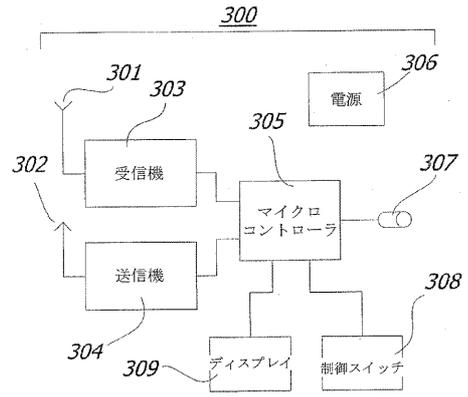
30

40

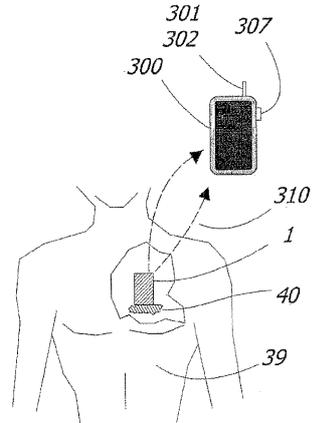
【図 1 a】



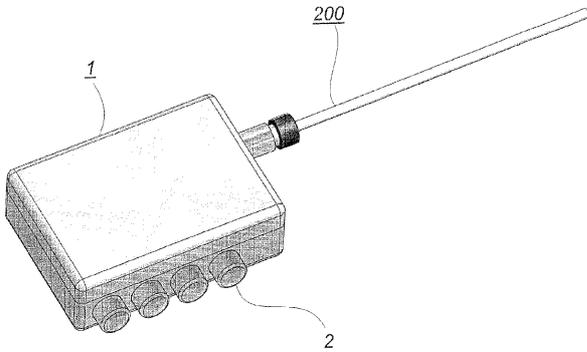
【図 1 b】



【図 1 c】



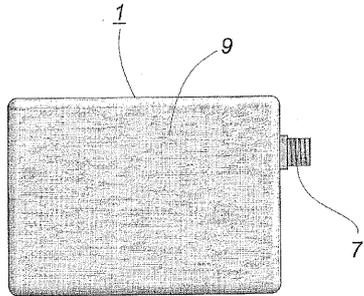
【図 2】



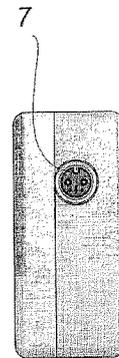
【図 3 b】



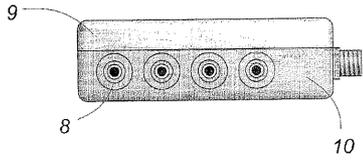
【図 3 a】



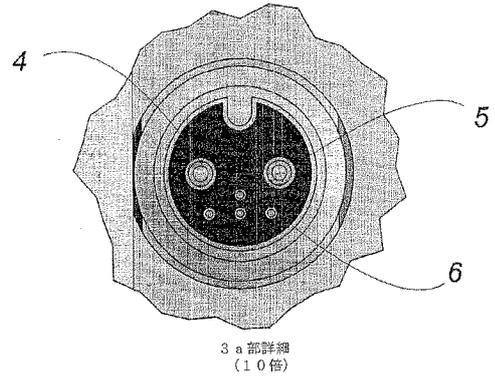
【図 3 c】



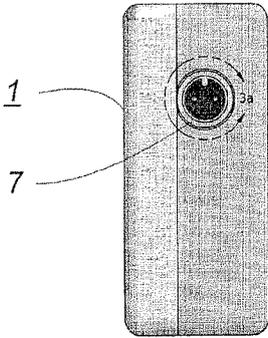
【図 3 d】



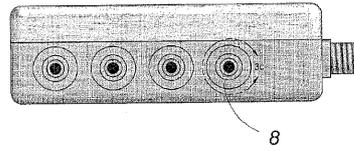
【図 4 b】



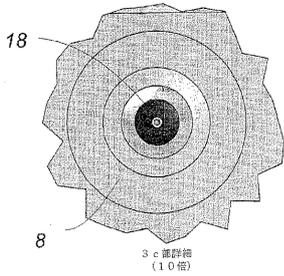
【図 4 a】



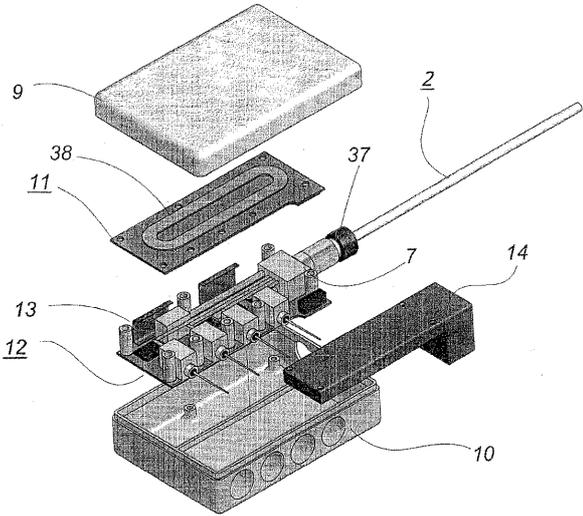
【図 4 c】



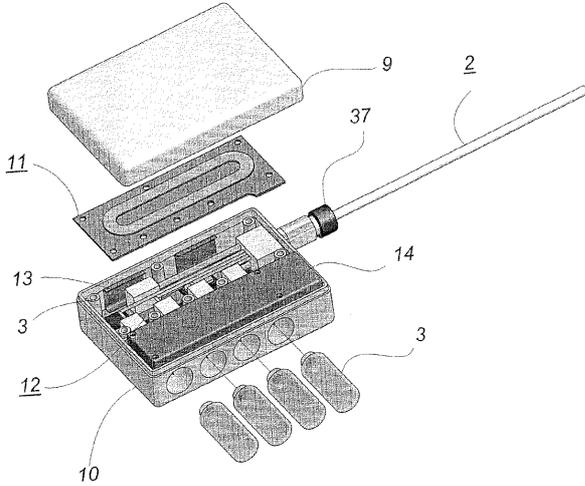
【図 4 d】



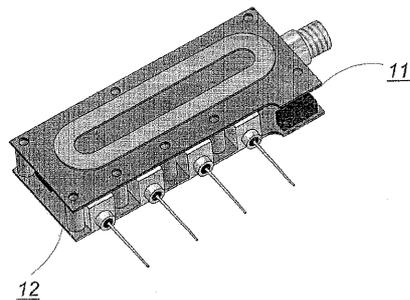
【図 6】



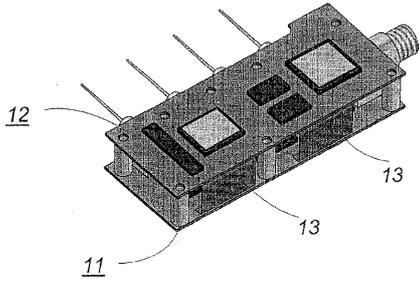
【図 5】



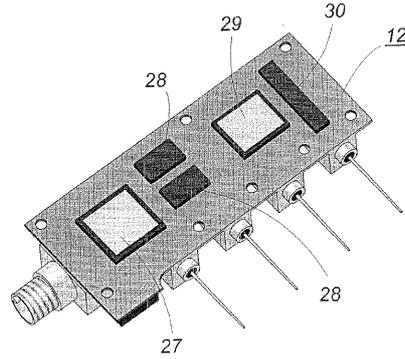
【図 7 a】



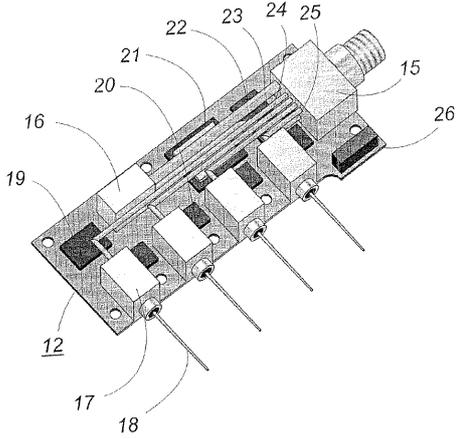
【図7b】



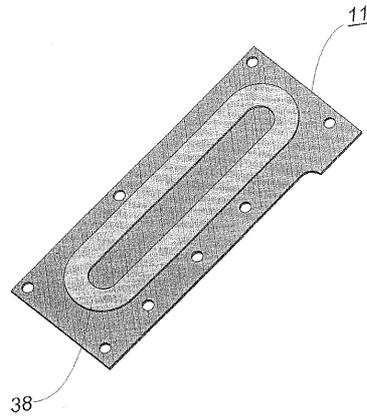
【図8b】



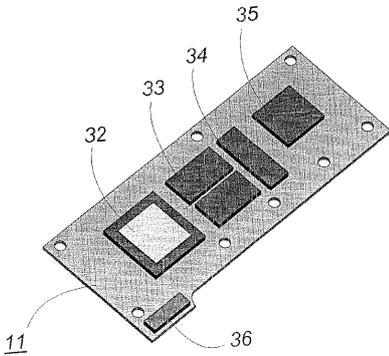
【図8a】



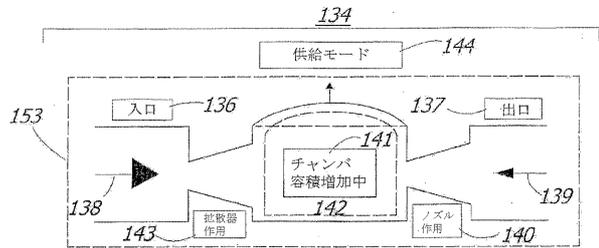
【図9a】



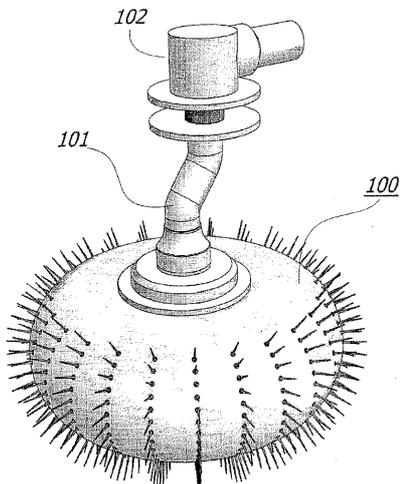
【図9b】



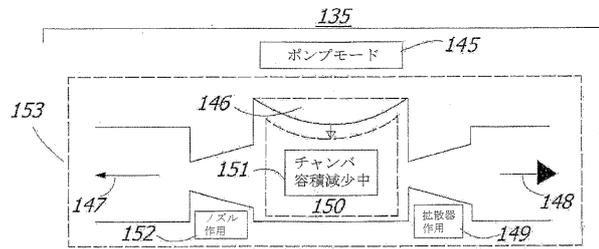
【図10b】



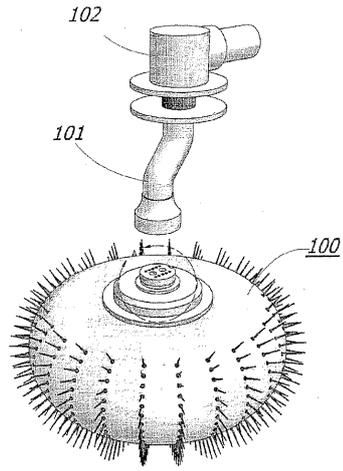
【図10a】



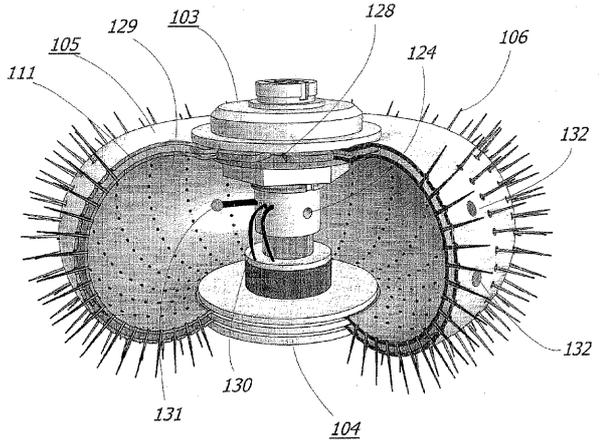
【図10c】



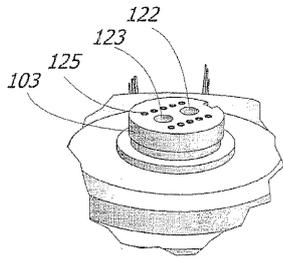
【図 1 1 a】



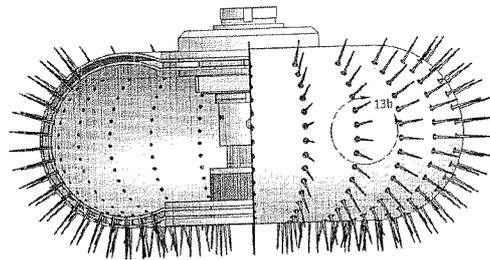
【図 1 2】



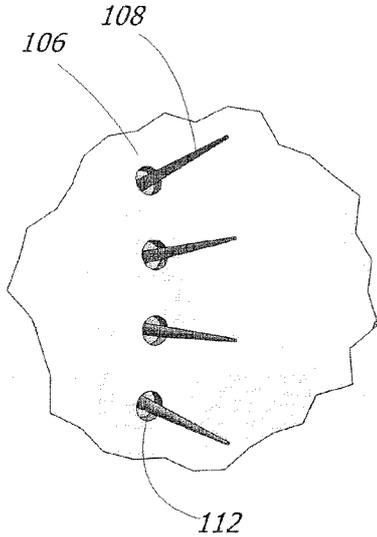
【図 1 1 b】



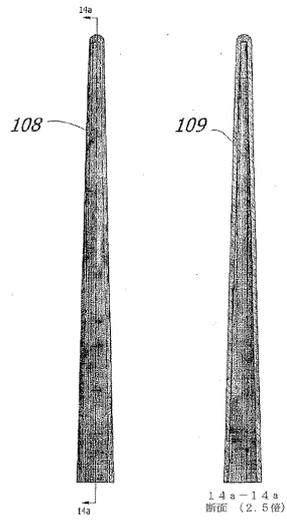
【図 1 3 a】



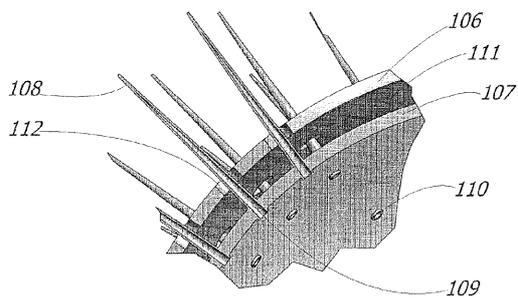
【図 1 3 b】



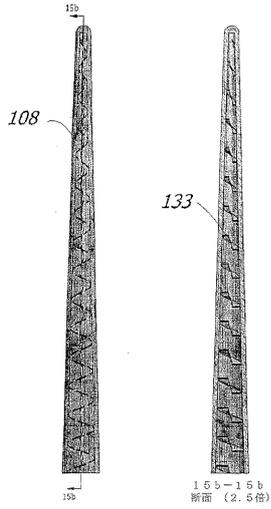
【図 1 4 a】



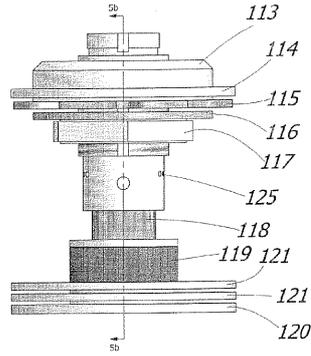
【図 1 3 c】



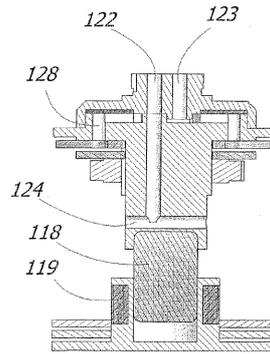
【図 14 b】



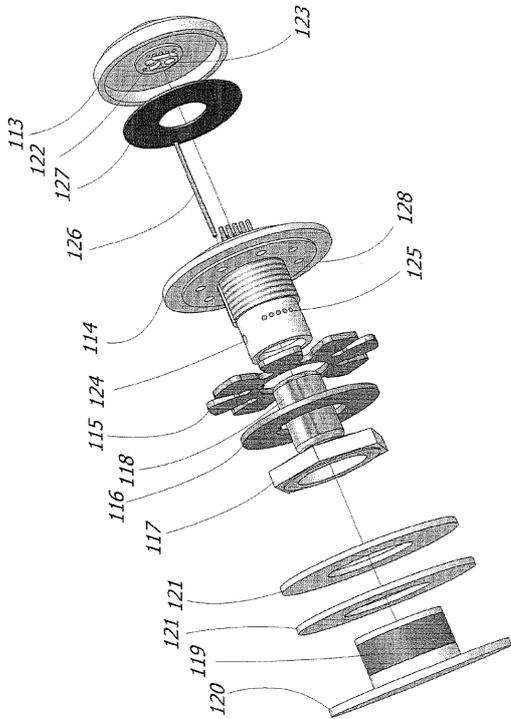
【図 15 a】



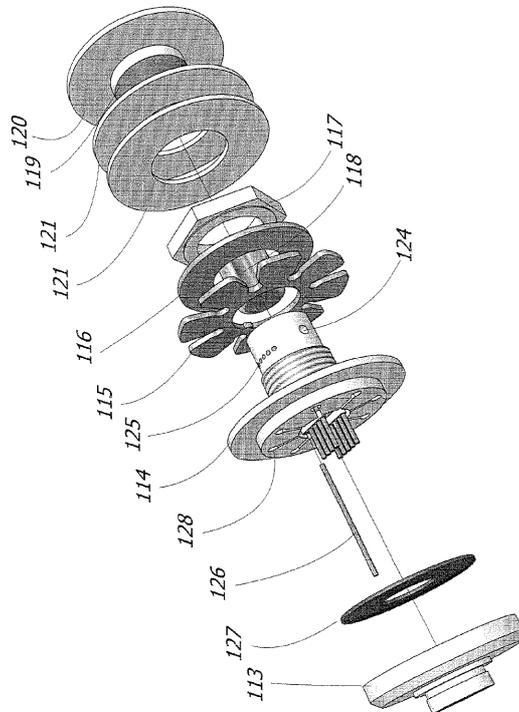
【図 15 b】



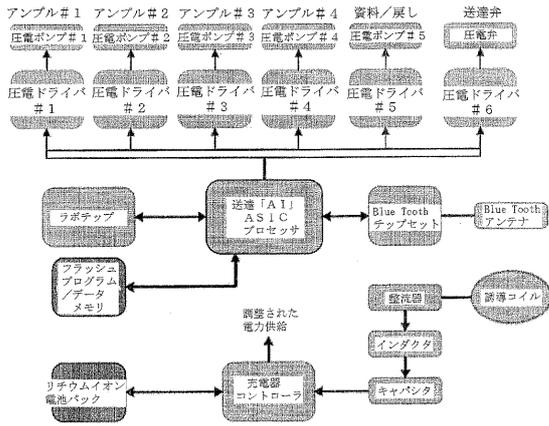
【図 16 a】



【図 16 b】



【図 17】



フロントページの続き

- (72)発明者 シャチャー, イェホシュア
アメリカ合衆国 9 0 4 0 5 カリフォルニア州 サンタモニカ トゥエンティセカンドストリート 2 4 1 7
- (72)発明者 チェン, トーマス, シー.
アメリカ合衆国 9 1 0 1 1 カリフォルニア州 ラカナダ ラカナダ 5 1 5 5
- (72)発明者 ファーカス, レスリー
アメリカ合衆国 9 3 0 2 3 カリフォルニア州 オーハイ アマスストリート 2 5 4
- (72)発明者 マークス, ブルース
アメリカ合衆国 9 3 0 2 3 カリフォルニア州 オーハイ アヴィーラドライブ 1 2 3 3
- (72)発明者 ジョンソン, デービッド
アメリカ合衆国 9 0 0 6 9 カリフォルニア州 ウェストハリウッド デロングブレアベニュー 8 4 5 0 ナンバー 6
- (72)発明者 ファーカス, ラズロ
アメリカ合衆国 9 3 0 2 3 カリフォルニア州 オーハイ タオルミーナレイン 2 9

審査官 倉橋 紀夫

- (56)参考文献 米国特許第0 6 7 2 6 6 7 8 (U S , B 1)
特表2 0 0 2 - 5 3 2 2 0 4 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 M 3 7 / 0 0