

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-513919

(P2025-513919A)

(43)公表日 令和7年4月30日(2025.4.30)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 1 2 M 3/00 (2006.01)	C 1 2 M 3/00	Z 4 B 0 2 9
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	C 1 2 M 1/00	A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全30頁)

(21)出願番号	特願2024-561757(P2024-561757)	(71)出願人	521529721
(86)(22)出願日	令和5年4月24日(2023.4.24)		スリーディー バイオラブズ, エルエルシー
(85)翻訳文提出日	令和6年10月25日(2024.10.25)		アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 3 1 7 チャッツ フォード ウィルミントン-ウェスト チェスター パイク 2 8 5
(86)国際出願番号	PCT/US2023/066139	(74)代理人	100079108
(87)国際公開番号	WO2023/205814		弁理士 稲葉 良幸
(87)国際公開日	令和5年10月26日(2023.10.26)	(74)代理人	100109346
(31)優先権主張番号	63/333,905		弁理士 大貫 敏史
(32)優先日	令和4年4月22日(2022.4.22)	(74)代理人	100117189
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 江口 昭彦
(31)優先権主張番号	63/495,046	(74)代理人	100134120
(32)優先日	令和5年4月7日(2023.4.7)		弁理士 内藤 和彦
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ)		

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 組織デバイス用の液密ケース及びそれを有するシステム

(57)【要約】

液密ケースは、組織デバイスを封入するためのハウジングを含み、組織デバイスは、第1のチャンネルネットワークと、第1のチャンネルネットワークと流体連通する第2のチャンネルネットワークと、を有する。液密ケースはまた、第1の入口ポートと、第2の入口ポートと、少なくとも1つの出口ポートと、を含む。第1の入口ポートは、ハウジングに形成されているか、又はハウジングと結合されており、組織デバイスの第1のチャンネルネットワークと流体連通するように構成されている。第2の入口ポートは、ハウジングに形成されているか、又はハウジングと結合されており、組織デバイスの第2のチャンネルネットワークと流体連通するように構成されている。少なくとも1つの出口ポートは、ハウジングに形成されているか、又はハウジングと結合されている。液密ケースは、組織デバイスが、細胞遊走及び組織形成のためのより好適な又は修飾された材料により、より柔軟でより複雑な設計を有することを可能にする。

【選択図】 図1

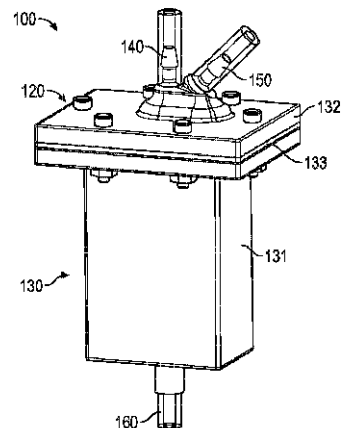


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

液密ケースであって、

中に組織デバイスを封入するように構成されたハウジングであって、前記組織デバイスが、第 1 のチャンネルネットワークと、前記第 1 のチャンネルネットワークと流体連通する第 2 のチャンネルネットワークと、備える、ハウジングと、

前記ハウジングと結合されており、前記組織デバイスの前記第 1 のチャンネルネットワークと流体連通するように構成された第 1 の入口ポートと、

前記ハウジングと結合されており、前記組織デバイスの前記第 2 のチャンネルネットワークと流体連通するように構成された第 2 の入口ポートと、

前記ハウジングと結合された少なくとも 1 つの出口ポートと、を備える、液密ケース。

10

【請求項 2】

液密ケースであって、

中に組織デバイスを封入するように構成されたハウジングと、

前記ハウジングと結合されており、第 1 の複数の生細胞を受容し、前記第 1 の複数の生細胞を前記組織デバイスに渡すように構成された第 1 の入口ポートと、

前記ハウジングと結合されており、第 2 の複数の生細胞を受容し、前記第 2 の複数の生細胞を前記組織デバイスに渡すように構成された第 2 の入口ポートと、

前記ハウジングと結合された少なくとも 1 つの出口ポートと、を備える、液密ケース。

【請求項 3】

20

前記組織デバイスが、

前記第 1 の複数の生細胞を受容するために、前記液密ケースの前記第 1 の入口ポートと流体連通する第 1 のチャンネルネットワークと、

前記第 2 の複数の生細胞を受容するために、前記液密ケースの前記第 2 の入口ポートと流体連通する第 2 のチャンネルネットワークと、を備え、

前記第 1 及び第 2 のチャンネルネットワークが、互いに流体連通する、請求項 2 に記載の液密ケース。

【請求項 4】

前記組織デバイスが、動脈血流を刺激するデバイスである、先行請求項のいずれか一項に記載の液密ケース。

30

【請求項 5】

前記組織デバイスが、肝臓デバイスである、請求項 4 に記載の液密ケース。

【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの出口ポートが、前記組織デバイスを通して前記第 1 の入口ポートと流体連通する第 1 の出口ポートを含む、先行請求項のいずれか一項に記載の液密ケース。

【請求項 7】

前記ハウジングが、

前記組織デバイスを収めるように構成された中空空間を有するように形成された基部と、

40

前記中空空間内に前記組織デバイスを封入するために、前記基部と結合された蓋と、

前記液密ケースの封止を強化するために、前記基部と前記蓋との間に配設されたシールと、を備える、先行請求項のいずれか一項に記載の液密ケース。

【請求項 8】

前記蓋が、1 つ以上の締結具、スナップ嵌合、プレス嵌合、1 つ以上の接着剤、テープ、又はそれらの組み合わせによって、前記基部と結合されている、請求項 7 に記載の液密ケース。

【請求項 9】

前記シールが、エラストマー材料で作製されている、請求項 7 に記載の液密ケース。

【請求項 10】

50

前記シールが、リングである、請求項 7 に記載の液密ケース。

【請求項 1 1】

前記基部が、リムと、前記シールを収容するように前記リムに沿って形成された溝と、を備える、請求項 1 0 に記載の液密ケース。

【請求項 1 2】

前記第 1 の入口ポート、第 2 の入口ポート、及び少なくとも 1 つの出口ポートが、前記蓋又は基部と結合されている、請求項 7 に記載の液密ケース。

【請求項 1 3】

前記第 1 の入口ポート、前記第 2 の入口ポート、又は前記第 1 及び第 2 の入口ポートの各々が、チュービングを容易にするために、前記蓋又は基部の外側と結合された有刺外側コネクタを備える、請求項 1 2 に記載の液密ケース。 10

【請求項 1 4】

前記少なくとも 1 つの出口ポートが、第 1 の出口ポートを含み、前記ハウジングの前記基部は、前記第 1 の出口ポートのチュービングが通過し、前記組織デバイスに直接的に接続されることを可能にするように構成されたシースを有するようにモノリシックに形成されている、請求項 1 2 に記載の液密ケース。

【請求項 1 5】

前記第 1 及び第 2 の入口ポートが、前記基部の第 1 の部分と結合されており、前記少なくとも 1 つの出口ポートが、前記基部の第 2 の部分と結合されている、請求項 1 2 に記載の液密ケース。 20

【請求項 1 6】

前記第 1 及び第 2 の入口ポートの各々が、チュービングを容易にするために、前記基部の前記第 1 の部分の外側に形成された有刺外側コネクタを備え、有刺内側コネクタが、前記組織デバイスへのチュービング及び直接接続を容易にするために、前記基部の前記第 1 の部分の内側に形成されている、請求項 1 5 に記載の液密ケース。

【請求項 1 7】

前記基部の前記第 1 及び第 2 の部分が、互いに対向している、請求項 1 5 に記載の液密ケース。

【請求項 1 8】

前記第 1 及び第 2 の入口ポートが、前記蓋と結合されている、請求項 1 2 に記載の液密ケース。 30

【請求項 1 9】

前記第 1 及び第 2 の入口ポートの各々が、チュービングを容易にするために、前記蓋の外側と結合された有刺外側コネクタを備え、有刺内側コネクタが、前記組織デバイスへのチュービング及び直接接続を容易にするために、前記蓋の内側と結合されている、請求項 1 8 に記載の液密ケース。

【請求項 2 0】

システムであって、先行請求項のいずれか一項に記載の液密ケースと、前記液密ケース内に封入され、前記第 1 の入口ポート、前記第 2 の入口ポート、及び前記少なくとも 1 つの出口ポートと流体連通する前記組織デバイスと、を備える、システム。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年4月22日に出願された「Liquid - Tight Case for Tissue Device and System Having Same」と題する米国仮特許出願第 63 / 333 , 905 号に対する優先権を主張するものであり、本仮出願は、その全体が全ての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。本 50

出願はまた、2023年4月7日に出願された「Liquid - Tight Case for Tissue Device and System Having Same」と題する米国仮特許出願第63/495,046号に対する優先権を主張するものであり、本仮出願は、その全体が全ての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、概して、組織デバイスを封入するための液密ケース、及び液密ケース内に封入された組織デバイスを有し、内部を通る媒体の流れを制御するシステムに関する。

【背景技術】

【0003】

既存の組織デバイスは、漏れ、クラック、及び層間剥離を含む多くの課題、並びにマイクロチャネルデバイスを通る流れの制御に関する更なる課題に出会う。例えば、組織デバイスを利用するための従来手法は、圧縮力を受けたときに断裂又は層間剥離の影響を受け易く、これにより、徐々に望ましくない崩壊構造につながる。

【0004】

現在の最新技術を考慮すると、上述の課題に対処する液密ケース及びシステムに対する必要性が残っている。

【0005】

この「背景技術」のセクションにおいて開示される情報は、本発明の全般的な背景を理解するために提供され、この情報が、既に当業者に知られている先行技術の一部を形成することを承認又は示唆しない。

【発明の概要】

【0006】

例示的な一実施形態では、本開示は、組織デバイスを封入及び保護するための液密ケースを説明する。様々な実施形態では、本開示はまた、液密ケース内に封入された組織デバイスを有するシステムを提供する。

【0007】

様々な実施形態では、本開示は、ハウジングと、第1の入口ポートと、第2の入口ポートと、少なくとも1つの出口ポートと、を含む、液密ケースを提供する。ハウジングは、中に組織デバイスを封入するように構成されている。組織デバイスは、第1のチャンネルネットワークと、第1のチャンネルネットワークと流体連通する第2のチャンネルネットワークと、を含む。第1の入口ポートは、ハウジングと結合されており、組織デバイスの第1のチャンネルネットワークと流体連通するように構成されている。第2の入口ポートは、ハウジングと結合されており、組織デバイスの第2のチャンネルネットワークと流体連通するように構成されている。少なくとも1つの出口ポートは、ハウジングと結合されている。

【0008】

様々な実施形態では、本開示は、ハウジングと、第1の入口ポートと、第2の入口ポートと、少なくとも1つの出口ポートと、を含む、液密ケースを提供する。ハウジングは、中に組織デバイスを封入するように構成されている。第1の入口ポートは、ハウジングと結合されており、第1の複数の生細胞を受容し、第1の複数の生細胞を組織デバイスに渡すように構成されている。第2の入口ポートは、ハウジングと結合されており、第2の複数の生細胞を受容し、第2の複数の生細胞を組織デバイスに渡すように構成されている。少なくとも1つの出口ポートは、ハウジングと結合されている。

【0009】

いくつかの実施形態では、組織デバイスは、第1のチャンネルネットワークと、第2のチャンネルネットワークと、を含む。第1のチャンネルネットワークは、第1の複数の生細胞を受容するために、液密ケースの第1の入口ポートと流体連通する。第2のチャンネルネットワークは、第2の複数の生細胞を受容するために、液密ケースの第2の入口ポートと流体連通する。第1及び第2のチャンネルネットワークは、互いに流体連通する。

【0010】

いくつかの実施形態では、組織デバイスは、動脈血流をシミュレートするデバイスであ

10

20

30

40

50

る。

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、組織デバイスは、肝臓デバイスである。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの出口ポートは、第1の出口ポートを含み、第1の出口ポートの第1の部分は、第1の入口ポートの第2の部分と流体連通し、それによって、組織デバイスを通した流体連通を提供する。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、ハウジングは、基部と、蓋と、シールと、を含む。基部は、組織デバイスを収めるように構成された中空空間を有するように形成されている。蓋は、中空空間内に組織デバイスを封入するために、基部と結合されている。液密ケースの封止を強化するために、基部と蓋との間にシールが配設されている。

10

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態では、蓋は、1つ以上の締結具、スナップ嵌合、プレス嵌合、1つ以上の接着剤、テープ、又はそれらの組み合わせによって、基部と結合されている。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、シールは、エラストマー材料で作製されている。

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、シールは、Oリングである。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、基部は、リムと、シールを収容するためにリムに沿って形成された溝と、を含む。

20

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、第1の入口ポート、第2の入口ポート、及び少なくとも1つの出口ポートは、蓋又は基部と結合されている。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、第1の入口ポート、第2の入口ポート、又は第1及び第2の入口ポートの各々は、チュービングを容易にするために、有刺外側コネクタを含むか、又は蓋若しくは基部の外側と結合されている。

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの出口ポートは、第1の出口ポートを含む。ハウジングの基部は、第1の出口ポートのチュービングがハウジングを通過し、組織デバイスの一部分に直接的に接続されることを可能にするように構成されたシースを有するようにモノリシックに形成されている。

30

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態では、第1及び第2の入口ポートは、基部の第1の部分であるか、又は基部の第1の部分と結合されており、少なくとも1つの出口ポートは、基部の第2の部分であるか、又は基部の第2の部分と結合されている。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態では、第1及び第2の入口ポートの各々は、チュービングを容易にするために、基部の第1の部分の外側に形成された有刺外側コネクタを含む。追加的又は任意選択的に、有刺内側コネクタが、組織デバイスへのチュービング及び直接接続を容易にするために、基部の第1の部分の内側に形成されている。

40

【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態では、基部の第1及び第2の部分は、互いに対向している。

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態では、第1及び第2の入口ポートは、蓋と結合されている。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態では、第1及び第2の入口ポートの各々は、チュービングを容易にするために、蓋の外側と結合された有刺外側コネクタを含む。追加的又は任意選択的に、

50

いくつかの実施形態では、有刺内側コネクタが、組織デバイスへのチュービング及び直接接続を容易にするために、蓋の内側に形成されているか、又は蓋の内側と結合されている。

【0026】

様々な実施形態では、本開示は、本明細書に開示される液密ケースと、液密ケース内に封入され、第1の入口ポート、第2の入口ポート、及び少なくとも1つの出口ポートと流体連通する組織デバイスと、を含むシステムを提供する。

【0027】

いくつかの実施形態では、システムは、ヒト対象又は動物の身体に埋め込み可能である。

【0028】

いくつかの実施形態では、動物は、ラット又はブタである。

【0029】

いくつかの実施形態では、システムは、心臓血管新生左心室筋パッチ、顔面移植、四肢、指、及び腎臓のうちの1つである。

【0030】

様々な実施形態では、液密ケース及び/又は液密ケースによって収容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置を提供する。いくつかの実施形態では、装置は、複数のポンプを含む。いくつかの実施形態では、装置は、複数のポンプを相互接続するマニホールドを含む。いくつかの実施形態では、装置は、マニホールドに結合された出口チュービングを含む。

【0031】

本開示の液密ケース及びシステムは、一緒になって本開示の例示的な実施形態の特定の原理を説明する役割を果たす、本明細書に組み込まれている添付の図面、及び以下の「発明を実施するための形態」から明らかになるか、又はそれらにより詳細に記載された、他の特徴及び利点を有する。

【0032】

システム及びデバイスの実施形態の前述の概要並びに以下の詳細な説明は、例示的な実施形態の添付図面と併せて読んだときにより良く理解されるであろう。しかしながら、本発明は、示される厳密な配置及び手段に限定されないことが理解されるべきである。

【0033】

図面において、

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】本発明のいくつかの例示的な実施形態による例示的なシステムを概略的に例解する斜視図である。

【図2】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図1のシステムを概略的に例解する部分側断面図である。

【図3】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図1のシステムを概略的に例解する分解図である。

【図4】本発明のいくつかの例示的な実施形態による例示的なシステムを概略的に例解する斜視図である。

【図5】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図4のシステムを概略的に例解する部分上断面図である。

【図6】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図4のシステムを概略的に例解する分解図である。

【図7】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図4のシステムの変形形態を概略的に例解する上面図である。

【図8】本発明のいくつかの例示的な実施形態による例示的なシステムを概略的に例解する斜視図である。

10

20

30

40

50

【図 9】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図 8 のシステムを概略的に例解する側面図である。

【図 10 A】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図 8 のシステムを概略的に例解する部分側断面図である。

【図 10 B】図 10 A の一部分の拡大図である。

【図 11】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図 8 のシステムを概略的に例解する分解図である。

【図 12】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図 8 のシステムを概略的に例解する側面図である。

【図 13】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図 8 のシステムを概略的に例解する部分側断面図である。 10

【図 14】本発明のいくつかの例示的な実施形態によるリップを概略的に例解する斜視図である。

【図 15】本発明のいくつかの例示的な実施形態による図 14 のリップを概略的に例解する別の斜視図である。

【図 16】本発明のいくつかの例示的な実施形態による灌流試験を例解する。

【図 17】本発明のいくつかの例示的な実施形態による、液密ケース及び / 又は液密ケースによって收容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置を例解する。

【図 18】本発明のいくつかの例示的な実施形態による、液密ケース及び / 又は液密ケースによって收容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置を例解する。 20

【図 19】本発明のいくつかの例示的な実施形態による、液密ケース及び / 又は液密ケースによって收容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置の第 1 の部分を例解する。

【図 20】本発明のいくつかの例示的な実施形態による、液密ケース及び / 又は液密ケースによって收容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置の第 2 の部分を例解する。

【図 21】本発明のいくつかの例示的な実施形態による、液密ケース及び / 又は液密ケースによって收容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置のマニホールドを例解する。

【図 22】本発明のいくつかの例示的な実施形態による、液密ケース及び / 又は液密ケースによって收容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置を例解する。 30

【図 23】本発明のいくつかの例示的な実施形態による、液密ケース及び / 又は液密ケースによって收容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置の側面図を例解する。

。

【図 24】図 23 の装置の第 2 の側面図を例解する。

【図 25】本発明のいくつかの例示的な実施形態による、液密ケース及び / 又は液密ケースによって收容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置の断面図を例解する。

。

【図 26】本発明のいくつかの例示的な実施形態による、液密ケース及び / 又は液密ケースによって收容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置の様々な寸法を表すチャートを例解する。 40

【図 27】本発明のいくつかの例示的な実施形態による、液密ケースと、液密ケース及び / 又は液密ケースによって收容された組織デバイスを通る流れを制御するための装置と、を含む、システムを例解する。

【発明を実施するための形態】

【0035】

本明細書では、組織デバイスを封入して保護するための液密ケースを含むシステム及び装置が開示される。本発明の例示的な液密ケースは、概して、中に組織デバイスを封入するように構成されたハウジングと、例えば栄養、生細胞、他の材料、又はそれらの組み合わせを組織デバイスに提供するために、組織デバイスを、液密ケースの外側の 1 つ以上の 50

構成要素（例えば、他の器官、デバイス、構造体、又は源）と接続するように構成された1つ以上のポートと、を含む。本発明の例示的な液密ケースは、液密ケースが様々なサイズの組織デバイスを収容することを可能にする、任意の形状及び任意のサイズを有することができる。

【0036】

本発明の例示的な液密ケースは、漏れ、クラック、層間剥離を含む、既存の組織デバイスの多くの課題を解決する。いくつかの実施形態では、本開示の液密ケースは、組織デバイスが、柔軟な及び/又は複雑な（例えば、フラクタル）設計を有することを可能にする。例えば、本発明の例示的な液密ケースの保護により、組織デバイスは、より好適な形状、構造、及び内側チャンネルとともに様々な機能を達成するように構成することができる。本発明の例示的な液密ケースを様々なシステムに組み込むことで、組織デバイスはまた、細胞遊走及び組織形成のためのより好適な又は修飾された材料（例えば、ヒドロゲル）で作製することもできる。本発明の例示的な液密ケースにより、心臓血管新生左心室筋パッチ、顔面移植、四肢、指、及び腎臓などの、様々なシステム（システムは、本発明の液密ケースに封入された組織デバイスを指す）を構築することが可能である。

【0037】

ここで、全体を通して同様の参照番号が同様の要素を示す図面を詳細に参照すると、図1～図3には、本発明のいくつかの例示的な実施形態による例示的なシステム100が例解されている。システム100は、概して、組織デバイス110などの組織デバイスと、液密ケース120などの液密ケースと、を含む。例示的な液密ケースは、組織デバイスを保護し、かつ組織デバイスが栄養、生細胞、及び/又は他の材料を受容するのを確実にするように構成されている。例示的な組織デバイスは、例えば、（例えば、高解像度の）付加製造法を使用して印刷することができ、これは、少なくとも部分的に、組織デバイスを三次元モノリシック構造体として形成することを可能にする。いくつかの実施形態では、付加製造法は、結合剤噴射、材料押し出し、材料噴射、ポリジェット、粉末床、シート積層、及びバット光重合、からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、バット光重合の付加製造法は、ステレオリソグラフィ（例えば、プロジェクションステレオリソグラフィ）を含む。いくつかのかかる実施形態では、付加製造法を使用することによって、液密ケースの各層の方向は、液密ケースに印加される力の方向に直角な第1の方向に形成される。例えば、いくつかの実施形態では、層の方向は、液密ケースを引っ張る方向に垂直ではない。しかしながら、本開示は、これに限定されない。

【0038】

例えば、いくつかの実施形態では、液密ケースは、少なくとも部分的にポリマーの膨潤度に基づいて選択されるポリマーを含む。いくつかの実施形態では、膨潤度は、液密ケースの1つ以上の寸法パラメータ（例えば、平面膨潤、体積膨潤）、液密ケースの1つ以上の質量パラメータ（例えば、質量膨潤）、液密ケースの時間パラメータ（例えば、単位時間当たり）、のうちの1つ以上のパラメータ、又はそれらの組み合わせに基づく。いくつかの実施形態では、膨潤度は、液密ケースの湿重量と比較した、湿重量と乾燥重量との差の比率である。例えば、いくつかの実施形態では、膨潤度は、 $\text{膨潤率} = \frac{W_{wet} - W_{dry}}{W_{wet}}$ 、によって決定される。

【0039】

いくつかの実施形態では、液密ケースは、環境を通して候補対象細胞を滲出させることなく液密ケースの細孔（例えば、組織デバイスの細孔）に付着させることを可能にするために、多孔性に少なくとも部分的に基づいて選択されたポリマーを含み、それによって、液密ケースの透過性を制限する。いくつかの実施形態では、液密ケースの細孔のメジアンサイズは、約5ミクロン（ μm ）～約300 μm 、約19 μm ～約231 μm 、約25 μm ～約175 μm 、又は約60 μm ～約100 μm である。いくつかの実施形態では、液密ケースの細孔のメジアンサイズは、少なくとも5 μm 、少なくとも19 μm 、少なくとも25 μm 、少なくとも60 μm 、少なくとも100 μm 、少なくとも175 μm 、少なくとも231 μm 、又は少なくとも300である。いくつかの実施形態では、液密ケース

の細孔のメジアンサイズは、最大 5 μm 、最大 19 μm 、最大 25 μm 、最大 60 μm 、最大 100 μm 、最大 175 μm 、最大 231 μm 、又は最大 300 である。

【0040】

本明細書で使用される場合、「約」又は「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値に対する許容誤差範囲内であることを意味することができ、それは、部分的には、その値がどのように測定又は決定されるか、例えば、測定システムの限界に依存し得る。例えば、「約」は、当該技術分野における慣例に従って、1以内又は1を超える標準偏差を意味し得る。「約」は、所与の値の $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、又は $\pm 1\%$ の範囲を意味し得る。本出願及び特許請求の範囲において特定の値が記載される場合、別途記載されない限り、「約」という用語は、特定の値について許容可能な誤差範囲内であることを意味する。「約」という用語は、当業者によって一般的に理解される意味を有することができる。「約」という用語は、 $\pm 10\%$ を指すことができる。「約」という用語は、 $\pm 5\%$ を指すことができる。

10

【0041】

いくつかの実施形態では、液密ケースのポリマー材料は、ポリジメチルシロキサン (PDMS)、ポリグリセロールセバケート (PGS)、ポリ乳酸 (PLA)、ポリ-L-乳酸 (PLLA)、ポリ-D-乳酸 (PDLA)、ポリグリコリド、ポリグリコール酸 (PGA)、ポリラクチド-コ-グリコリド (PLGA)、ポリジオキサノン、ポリグルコネート、ポリ乳酸-ポリエチレンオキシドコポリマー、修飾セルロース、コラーゲン、ポリヒドロキシブチレート、ポリヒドロキシブリオピオン酸、ポリホスホエステル、ポリ(ヒドロキシ酸)、ポリカプロラクトン、ポリカーボネート、ポリアミド、ポリ無水物、ポリアミノ酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリシアノアクリレート、分解性ウレタン、脂肪族ポリエステルポリアクリレート、ポリメタクリレート、アシル置換酢酸セルロース、非分解性ポリウレタン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、フッ化ポリビニル、ポリビニルイミダゾール、クロロスルホン化ポリオリフィン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、テフロン(著作権)、ナイロンシリコン、形状記憶材料、例えば、ポリ(スチレン-ブロック-ブタジエン)、ポリノルボルネン、ヒドロゲル、金属合金、スイッチングセグメントとしてのオリゴ(カプロラクトン)ジオール/物理的架橋としてのオリゴ(p-ジオキサノン)ジオール、及びそれらの組み合わせ、から選択される部材を含む。例えば、いくつかの実施形態では、ケースは、50/50の比率を有するPLA/PGAポリマーである、PLGAポリマーを利用する。例示的なPLA/PGAポリマーは、約30,000Daの分子量を有する。しかしながら、本開示は、これに限定されない。

20

30

【0042】

液密ケース120は、概して、中に組織デバイスを封入するように構成された、ハウジング130などのハウジングを含む。例えば、いくつかの実施形態では、ハウジング130は、基部131と、蓋132と、シール133と、を含む。いくつかの実施形態では、基部、蓋、シール、又はそれらの組み合わせは、成型プロセス、印刷プロセス(例えば、付加製造法)、などによって作製されている。いくつかの実施形態では、基部は、組織デバイスを収める(例えば、収容する)ように構成された中空空間134を有するように形成されている。いくつかの実施形態では、蓋は、組織デバイスを中空空間内に封入するために、基部と結合されている。例えば、いくつかの実施形態では、基部は、頂部に開口部を有し、リップは、(例えば、基部の開口部と結合させることによって)基部の頂部と結合されている。いくつかの実施形態では、ハウジング、基部、蓋、シール、又はそれらの組み合わせは、三次元モノリシックデバイスとして形成され、これは、液密ケースの材料完全性及び耐久性を向上させる。例えば、いくつかの実施形態では、ハウジング、基部、蓋、シール、又はそれらの組み合わせは、ハウジング、基部、蓋、シール、又はそれらの組み合わせの他方と一体的に形成されている。しかしながら、本開示は、これに限定されない。

40

【0043】

50

いくつかの実施形態では、蓋及び基部の結合は、ねじ、ボルト、ピン、リベット、接着剤、スナップ嵌合、プレス嵌合、テープ、などが挙げられるが、これに限定されない、任意の好適な手段によって達成される。例えば、非限定的な例として、いくつかの実施形態では、蓋は、1つ以上のボルト135及び/又は1つ以上のナット136などの複数の締結具によって、基部に締結される。6対のボルト及びナットが例解されているが、任意の数の（例えば、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、又は8つ超の）締結具を使用することができることに留意されたい。また、いくつかの実施形態では、締結具は、互いに均一又は非均一に離間されている。

【0044】

いくつかの実施形態では、液密ケースの封止を高めるために、基部と蓋との間にシールが配設されている。いくつかの実施形態では、シールは、例えば、成型、印刷、などによって、エラストマー材料で作製されている。例えば、いくつかの実施形態では、シールは、内部容積と環境との間の流体連通を抑制する、遅らせる、終了させる、などの、機械的シールである。例えば、いくつかの実施形態では、シールは、蓋と基部との間に設置され、締結具機構によって、例えばボルトを締め付けることによって圧縮され、それによって、蓋と基部との間に介在するシールの圧縮により液密（例えば、水密又は防水）シールを作成する。したがって、いくつかのかかる実施形態では、シールは、基部の第1の表面と蓋の第2の表面との間の媒体の流れを防止する。更に、いくつかのかかる実施形態では、基部の第1の表面と蓋の第2の表面との間でシールを圧縮することによって、シールは、液密ケースの媒体、圧力、又は温度のタイプとは関係なく、それらの間の流れを遅らせる状態を維持するために、それらの間に向上した嵌合を有する。いくつかの実施形態では、蓋及び/又は基部は、シールを収容するように構成された溝を含む。いくつかの実施形態では、溝の第1の幅は、非圧縮状態においてシールの第2の幅よりも広く、圧縮状態においてシールの第3の幅よりも狭い。しかしながら、本開示は、これに限定されない。

【0045】

いくつかの実施形態では、蓋及びハウジングの基部を結合するために、締結具が利用される。例えば、いくつかの実施形態では、締結具は、締結具などを包含して（例えば、締結具に巻き付けて）液密ケースの鋭利な縁部及びコーナー部を減らすために使用される、接着剤層（例えば、医療用及び/又は外科用テープ）を含む。代替的に、別の実施形態では、蓋及び基部は、ナットとボルトが蓋又は基部の表面と面一に挿入されるように皿穴を有するように形成されている。更なる実施形態では、ナットは、締結を簡素化する形状を有する孔又はカットの皿穴が開けられている（例えば、ぴったり合う六角形の孔などの皿穴が開けられたナットである場合、レンチは不要である）。いくつかの実施形態では、液密ケースは、1つ以上の丸み付き又は面取り縁部を含み、これは、液密ケースのための滑らかな外側を提供する。しかしながら、本開示は、これに限定されない。いくつかの実施形態では、液密ケースは、含む。

【0046】

いくつかの実施形態では、締結具は、締結具の端部分が端部ハウジングの一部と同一面内にあるように、ハウジング表面と面一である。したがって、締結具は、端部ハウジングの一部を越えて実質的に延在しない。しかしながら、本開示は、これに限定されない。例えば、いくつかの実施形態では、締結具は、ハウジング表面から窪み、及び/又はハウジング表面から突出する。いくつかの実施形態では、締結具及びハウジングは、面一である。本明細書で使用される場合、「面一である」という用語は、第1の構成要素の表面及び第2の構成要素の同じそれぞれの表面が、0.0cm、50µmの公差範囲内、0.1mmの公差範囲内、0.1cmの公差範囲内、又は0.25cmの公差範囲内で、第1の構成要素及び第2の構成要素を分離する距離又はレベルを有するものと定義される。いくつかの実施形態では、第2の構成要素の同じそれぞれの表面は、第1の構成要素の表面と同一平面上にある。例えば、いくつかの実施形態では、基部と面一であるとみなされる蓋は、基部の一部の内側に配設され得るか、又は基部と一体化され得る。しかしながら、本開示は、これに限定されない。したがって、いくつかの実施形態では、ハウジングは

10

20

30

40

50

、1つ以上の丸み付き縁部分を含み、これは、例えば液密ケースが対象に埋め込まれる場合に、より容易な挿入を可能にする。

【0047】

いくつかの実施形態では、ハウジングは、液密ケースの内部の自由空間（例えば、1つ以上のポイド）を最小にするように構成されている。例えば、いくつかの実施形態では、ハウジングは、組織デバイスによって収容された細胞の一部又は全部を腐敗させることなく、組織デバイスを収容するように構成されている。いくつかの実施形態では、ハウジングは、組織デバイスの活性領域を最大にするように構成されている。しかしながら、本開示は、これに限定されない。

【0048】

液密ケース120はまた、例えば栄養、生細胞、他の材料、又はそれらの組み合わせを組織デバイスに提供するために、組織デバイスを、液密ケースの外側の1つ以上の構成要素（例えば、器官、他のデバイス、源、など）と接続するための1つ以上のポートも含む。1つ以上のポートは、ハウジングに形成されているか、又はハウジングと結合されている。例えば、いくつかの実施形態では、液密ケースは、第1の入口ポート140と、第2の入口ポート150と、少なくとも1つの出口ポートと、を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上のポートは、例えば三次元モノリシック構造体を形成することによって、ハウジングと一体的に形成されている。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの出口ポートは、第1の出口ポート160を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの出口ポートは、第1の出口ポートに加えて、1つ以上の追加的な又は任意選択の出口ポートを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの出口ポートは、1つの出口ポート、2つの出口ポート、3つの出口ポート、又は4つの出口ポートを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの出口ポートは、2つ以下の出口ポート、3つ以下の出口ポート、又は4つ以下の出口ポートを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの出口ポートは、少なくとも2つの出口ポート、少なくとも3つの出口ポート、又は少なくとも4つの出口ポートを含む。しかしながら、本開示は、これに限定されない。

【0049】

いくつかの実施形態では、第1の入口ポート、第2の入口ポート、及び少なくとも1つの出口ポートは、同じ、同様の、又は異なるサイズ、形状、材料、構造、などを有する。第1の入口ポート、第2の入口ポート、及び少なくとも1つの出口ポートの各々は、他方から独立して、他方と別個に、又は他方と共同して、蓋若しくは基部に形成すること、又は蓋若しくは基部と結合することができる。例えば、非限定的な例として、第1の入口ポート及び第2の入口ポートは、蓋に形成されているか、又は蓋に結合されており、第1の出口ポートは、基部に形成されているか、又は基部と結合されている。いくつかの実施形態では、各ポートは、中に層流を示すように構成されている。いくつかの実施形態では、各ポートは、Murrayの法則に基づいて寸法設定される。

【0050】

いくつかの実施形態では、基部は、シース161などのシースを有するようにモノリシックに（例えば、三次元モノリシック構造体として）形成されている。シースは、概して参照番号170によって示されるチューブが、組織デバイスを通じて、例えば接着剤（複数可）などによって、そこに直接的に接続される（例えば、組織デバイスの第1のチャンネルネットワークの出力に直接的に接続される）ことを可能にするように構成されている。接着剤の例としては、シリコン、シアノアセテート、スチレンブタジエンコポリマー、などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかのかかる実施形態では、シースを通じて、組織デバイスに接続されたチューブは、第1の出口ポートとしての役割を果たす。チュービングを有するシースは、追加的なシールを提供するために、テープ（複数可）によって周りに巻き付けること、又は接着剤（複数可）によって接着することができる。

【0051】

いくつかの実施形態では、第1の入口ポートは、蓋の外側に形成された、又は蓋と結合

10

20

30

40

50

された、有刺外側コネクタ 1 4 1 などの有刺外側コネクタ（又は棘）を含む。有刺外側コネクタ 1 4 1 は、チュービングを容易にするように、例えば、チューブの容易な及び / 又は密着した接続を可能にするように構成されている。同様に、いくつかの実施形態では、第 2 の入口ポートは、チュービングを容易にするために、蓋の外側に形成された、又は蓋の外側と結合された、有刺外側コネクタ 1 5 1 などの有刺外側コネクタを含む。いくつかの実施形態では、有刺内側コネクタ 1 4 3 などの有刺内側コネクタは、チュービングを容易にするために、蓋の内側に形成されているか、又は蓋の内側と結合されている。いくつかの実施形態では、有刺内側コネクタ 1 4 3 と接続されたチューブは、例えば、接着剤（複数可）などによって、組織デバイスに直接的に接続されている（例えば、組織デバイスの第 1 のチャンネルネットワークの入力に直接的に接続されている）。

10

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態では、異なるポートのための有刺コネクタは、例えば、同じ形状又は異なる形状を有する、同じサイズ又は異なるサイズを有する、などの、同じように又は異なって構成されている。同様に、概して参照番号 1 7 0 によって示されるチュービングは、異なる有刺コネクタ及び異なるポートに対して同じ構成又は異なる構成を有することができる。例えば、いくつかの実施形態では、全ての有刺外側コネクタ（又は、棘）は、実質的に同じように構成され、異なる有刺外側コネクタ及び / 又は第 1 の出口ポートのためのチュービングは、同じである。いくつかの実施形態では、全てのチュービング棘は、約 1 / 8 インチの内径（ID）及び約 1 / 4 インチの外径（OD）を有するチュービング用に設計されている。いくつかの実施形態では、1 つ以上の棘は、1 / 8 インチ未満の ID 及び / 又は 1 / 4 インチ未満の OD を有するチュービング用に設計されている。いくつかの実施形態では、1 つ以上の棘は、1 / 8 インチ超の ID 及び / 又は 1 / 4 インチ超の OD を有するチュービング用に設計されている。

20

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、3 棘 Y ジョイント（すなわち、有刺外側コネクタ 1 4 1、有刺外側コネクタ 1 5 1、及び有刺内側コネクタ 1 4 3）は、例えば成型又は印刷などによって、蓋を有するようにモノリシックに形成されている。代替的な一実施形態では、3 棘 Y ジョイントは、例えば成型又は印刷などによって、別個の部品として作製されて、リップと結合されている。別個の 3 棘 Y ジョイントは、より耐久性のあるプラスチックで作製することができる。更なる代替の実施形態では、第 1 又は第 2 の入口ポートは、棘ではなくシースとともに、第 1 の出口ポート 1 6 0 と同様の方法で構築される。

30

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態では、第 1 の入口ポートは、第 1 の複数の生細胞を受容し、第 1 の複数の生細胞を組織デバイスに渡すように構成されている。第 2 の入口ポートは、第 2 の複数の生細胞を受容し、第 2 の複数の生細胞を組織デバイスに渡すように構成されている。例えば、いくつかの実施形態では、第 1 の入口ポートは、血流を受容し、それを組織デバイスの第 1 のチャンネルネットワークに渡す、門脈（PV）ポートである。第 2 の入口ポートは、胆汁の流入及び / 又は流出を提供し、組織デバイスの第 2 のチャンネルネットワークと流体連通する、肝胆汁（HB）ポートである。第 1 の出口ポートは、PV 出口ポートであり、組織デバイスを通して第 1 の入口ポートと流体連通する。第 1 の出口ポートは、両方のネットワークの酸素輸送及び細胞栄養を可能にするために、血流が組織デバイス全体に分配された後に、血流が出ること可能にする。

40

【 0 0 5 5 】

図 4 ~ 図 6 を参照すると、本発明のいくつかの例示的な実施形態による例示的なシステム 2 0 0 が例解されている。システム 2 0 0 は、概して、組織デバイス 1 1 0 などの組織デバイスと、組織デバイスを保護し、かつ組織デバイスが栄養、生細胞、及び / 又は他の材料を受容するのを確実にするための液密ケース 2 2 0 などの液密ケースと、を含む。液密ケース 2 2 0 は、液密ケース 2 2 0 において、(i) 基部が、頂部ではなく側面に開口部を有すること、(i i) リップが、基部の側面と結合されていること、及び (i i i) 第 1 の入口ポート、第 2 の入口ポート、及び第 1 の出口ポートの全てが、基部に形成され

50

ているか、又は基部と結合されていること、を除いて、液密ケース 1 2 0 と同様である、
【 0 0 5 6 】

例えば、いくつかの実施形態では、液密ケース 2 2 0 は、中に組織デバイスを封入するように構成されたハウジング 2 3 0 を含む。ハウジング 2 3 0 は、基部 2 3 1 と、蓋 2 3 2 と、シール 2 3 3 と、を含む。基部、蓋、及び / 又はシールは、成型、印刷、などによって作製することができる。基部は、側面に開口部を有し、リップは、基部の側面と結合されている。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、液密ケース 2 2 0 はまた、第 1 の入口ポート 1 4 0 と、第 2 の入口ポート 1 5 0 と、第 1 の出口ポート 1 6 0 と、を含む。第 1 の入口ポート及び第 2 の入口ポートは、基部 2 3 1 の第 1 の部分に形成されているか、又は基部 2 3 1 の第 1 の部分と結合されている。液密ケース 1 2 0 と同様に、いくつかの実施形態では、液密ケース 2 2 0 の第 1 の入口ポート、第 2 の入口ポート、又は第 1 及び第 2 の入口ポートの各々は、チュービングを容易にするために、基部の第 1 の部分の外側に形成された有刺外側コネクタを含む。いくつかの実施形態では、むき出しにされた (b a r e d) 内側コネクタ 1 4 3 などの有刺内側コネクタはまた、組織デバイスへのチュービング及び直接接続を容易にするために、基部の第 1 の部分の内側に形成されている。しかしながら、本開示は、これに限定されない。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、第 1 の出口ポートは、基部 2 3 1 の第 2 の部分に形成されているか、又は基部 2 3 1 の第 2 の部分と結合されている。液密ケース 1 2 0 と同様に、いくつかの実施形態では、基部 2 3 1 は、チューブが組織デバイスを通過し、そこに直接的に接続されることを可能にするために、第 2 の部分にシース 1 6 1 などのシースを有するようにモノリシックに形成されている。いくつかの実施形態では、シースを通過し、組織デバイスに接続されたチューブは、第 1 の出口ポートとしての役割を果たす。チュービングを有するシースは、追加的なシールを提供するために、テープ (複数可) によって周りに巻き付けること、又は接着剤 (複数可) によって接着することができる。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、基部 2 3 1 の第 1 及び第 2 の部分は、互いに対向している。例えば、いくつかの実施形態では、基部 2 3 1 の第 1 の部分は、図の右側の基部の壁であり、基部 2 3 1 の第 2 の部分は、図の左側の基部の壁である。

【 0 0 6 0 】

液密ケース 1 2 0 と同様に、いくつかの実施形態では、液密ケース 2 2 0 の 3 棘 Y ジョイントは、例えば成型又は印刷などによって、基部 2 3 1 の第 1 の部分を有するようにモノリシックに形成されている。代替的な一実施形態では、3 棘 Y ジョイントは、例えば成型又は印刷などによって、別個の部品として作製されて、基部 2 3 1 の第 1 の部分と結合されている。更なる代替の実施形態では、第 1 又は第 2 の入口ポートは、棘ではなくシースとともに、第 1 の出口ポート 1 6 0 と同様の方法で構築される。

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態では、液密ケース 1 2 0 と同様に、蓋は、例えばボルト及びナットによって、基部に締結されている。蓋は、蓋及び基部のサイズ及び形状に応じて、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、8 つ超、1 0 個超、1 5 個超、又は 2 0 個超、などの、任意の数の締結具 (例えば、任意の数のボルト及びナットの対) によって基部に締結することができる。非限定的な例として、図 4 ~ 図 6 は、6 つの締結具によって基部に締結された蓋を例解する。別の非限定的な例として、図 7 は、図に示される追加的なボルト孔によって示される、8 つの締結具によって基部に締結された蓋を例解する。

【 0 0 6 2 】

図 8 ~ 図 1 5 を参照すると、本発明のいくつかの例示的な実施形態による例示的なシステム 3 0 0 が示されている。システム 3 0 0 は、概して、組織デバイス 1 1 0 などの組織デバイスと、組織デバイスを保護し、かつ組織デバイスが栄養、生細胞、及び / 又は他の

10

20

30

40

50

材料を受容するのを確実にするための液密ケース 3 2 0 などの液密ケースと、を含む。液密ケース 3 2 0 は、(i) 液密ケース 3 2 0 が、ナット及びボルトではなく、スナップ嵌合、プレス嵌合、などによって基部に締結されていること、(i i) 液密ケース 3 2 0 の第 1 の入口ポート及び第 2 の入口ポートが、基部に形成されているか、又は基部と結合されていること、及び(i i i) 第 1 の出口ポートが、蓋に形成されているか、又はそれと結合されていること、を除いて、液密ケース 1 2 0 と同様である。

【 0 0 6 3 】

例えば、いくつかの実施形態では、液密ケース 3 2 0 は、中に組織デバイスを封入するように構成された、ハウジング 3 3 0 を含む。ハウジング 3 3 0 は、基部 3 3 1 と、蓋 3 3 2 と、シール 3 3 3 と、を含む。基部、蓋、及び / 又はシールは、成型、印刷、などによって作製することができる。基部は、頂部に開口部を有し、基部は、リム 3 3 4 などのリムを有するように形成されている。蓋は、基部のリムに締結するために、蓋の少なくとも 1 つの側面に、スナップ 3 3 5 などの 1 つ以上のスナップを有するように形成されている。いくつかの実施形態では、蓋は、基部のリムに締結するために、蓋の全ての側面に 1 つ以上のスナップを有するように形成されている。別の実施形態では、スナップは、蓋の各側面に形成されている。更に別の実施形態では、蓋の少なくとも 1 つの側面は、1 つを超えるスナップを有するように形成されている。いくつかの実施形態では、そうでない場合は硬い材料を、柔軟にスナップ留めするために、蓋は、蓋の 1 つ以上のコーナー部に、切り欠き 3 3 6 などの 1 つ以上の切り欠きを有するように形成されている。いくつかの実施形態では、蓋は、コーナー部の各々に切り欠きを有するように形成されている。

10

20

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、シール 3 3 3 を収容するために、溝 3 3 7 などの溝が、リムに沿って形成されている。いくつかの実施形態では、シール 3 3 3 は、印刷によって作製された Oリングである。シールは、基部の溝に配置すること、適所に接着すること、などができる。

【 0 0 6 5 】

いくつかの実施形態では、液密ケース 3 2 0 はまた、第 1 の入口ポート 1 4 0 と、第 2 の入口ポート 1 5 0 と、第 1 の出口ポート 3 6 0 などの少なくとも 1 つの出口ポートと、を含む。第 1 の入口ポート及び第 2 の入口ポートは、基部 3 3 1 の一部分、例えば、基部の底部に形成されているか、又は基部 3 3 1 の一部分と結合されている。液密ケース 1 2 0 と同様に、いくつかの実施形態では、液密ケース 3 2 0 の第 1 の入口ポート、第 2 の入口ポート、又は第 1 及び第 2 の入口ポートの各々は、チューピングを容易にするために、基部の一部分の外側に形成された有刺外側コネクタを含む。いくつかの実施形態では、むき出しにされた内側コネクタ 1 4 3 などの有刺内側コネクタはまた、組織デバイスへのチューピング及び直接接続を容易にするために、基部の一部分の内側に形成されている。

30

【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、第 1 の出口ポート 3 6 0 は、蓋 3 3 2 に形成されているか、又は蓋 3 3 2 と結合されている。第 1 の入口ポート 1 4 0 と同様に、いくつかの実施形態では、第 1 の出口ポート 3 6 0 は、チューピングを容易にするために、蓋 3 3 2 の外側に形成された、有刺外側コネクタ 3 6 1 などの有刺外側コネクタを含む。いくつかの実施形態では、むき出しにされた内側コネクタ 3 6 3 などの有刺内側コネクタはまた、組織デバイスへのチューピング及び直接接続を容易にするために、蓋 3 3 2 の内側に形成されている。有刺内側及び外側コネクタは、液密ケースの内側の構成要素から外部チューピングの運動を分離させる。

40

【 0 0 6 7 】

いくつかの実施形態では、液密ケース 1 2 0 と同様に、いくつかの実施形態では、液密ケース 3 2 0 の 3 棘 Y ジョイントは、例えば成型又は印刷などによって、基部 3 3 1 の一部分(例えば、底部)を有するようにモノリシックに形成されている。代替的な一実施形態では、3 棘 Y ジョイントは、例えば成型又は印刷などによって、別個の部品として作製されて、基部 3 3 1 の一部分と結合されている。更なる代替の実施形態では、第 1 又は第

50

2の入口ポートは、棘ではなくシースとともに、第1の出口ポート160と同様の方法で構築される。

【0068】

いくつかの実施形態では、液密ケース（例えば、ケース120、ケース220、ケース320）は、実質的に直方形又は立方形の形状であるように例解されているが、これらの形状は、非限定的な例であることに留意されたい。液密ケースは、組織デバイスの用途及び/又は形状/サイズ/機能に応じて、任意の好適な形状及びサイズを有することができる。例えば、基部（例えば、基部131、基部231、基部331）は、実質的に立方形、円筒形、球形、ドーム形、などの形状を有することができる。同様に、蓋（例えば、蓋132、蓋232、蓋332）及びシール（例えば、シール133、シール233、シール333）は、基部と結合するために、実質的に長方形、円形、などの形状を有することができる。いくつかの実施形態では、基部は、第1の多角形状を含み、蓋は、第1の多角形状とは異なる第2の多角形状を含む。

10

【0069】

したがって、システム（例えば、システム100、システム200、システム300）は、組織デバイスの用途及び/又は形状/サイズ/機能に応じて、任意の好適な形状及びサイズを有することができる。システムは、例えばラットなどの小型動物に埋め込むために、小型に構成することができる。システムは、例えばブタなどの大型動物に埋め込むために、大型に構成することができる。システムの他の非限定的な例としては、心臓血管新生左心室筋パッチ、耳、骨、顔面移植、四肢、指、及び腎臓が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0070】

図16を参照すると、灌流試験が例解されている。灌流試験は、組み立てられたシステムを通じた任意の漏れを評価し、チューブとポートとの間の安全な接続を確認するために行われる。図にはシステム100が示されているが、灌流試験は、システム200、システム300、又は同様のシステムに関して形成することができることに留意されたい。例えば顕微鏡検査によって、灌流試験の前に組織デバイスの内側チャネルの印刷解像度が評価される。組織デバイスの全てのチャネルが開かれて灌流可能であることを確認した後、組み立てられたシステムを通して、特定の流量（例えば、192ml/分の流量）で、ある期間（例えば、1時間）にわたって、流れ（例えば、100mlの1xPBS）を灌流させて、漏れ率が評価される。

30

【0071】

したがって、いくつかの実施形態では、組織デバイスは、細胞の培養を容易にするスポンジ又はメッシュを含む。例えば、いくつかの実施形態では、インサートのスポンジは、例えばブタの真皮から調製された、タイプ1のコラーゲンスポンジである。いくつかの実施形態では、組織デバイスは、円筒状ゲルフォームなどのゲルフォームを含む。いくつかの実施形態では、組織デバイスは、Pfizer（New York City, New York）によって提供されるようなゲルフォームである。それでも、いくつかの実施形態では、組織デバイスは、ゼラチンがコーティングされている。例えば、いくつかの実施形態では、組織は、約2%のゼラチン、約1.5%のゼラチン、約1%のゼラチン、約0.5%のゼラチン、約0.35%のゼラチン、約0.2%のゼラチン、約0.1%のゼラチン、又は約0.05%のゼラチンでコーティングされる。

40

【0072】

したがって、いくつかの実施形態では、システムを通して培養培地を流すために、液密ケースが利用される。いくつかの実施形態では、複数の細胞がそれぞれの組織デバイス内で二次元的に培養される（例えば、組織デバイスのインサートの膜上で培養される）。いくつかの実施形態では、複数の細胞がそれぞれの組織デバイス内で三次元的に培養される（例えば、複数の細胞が、組織デバイス内に埋め込まれる、及び/又は液密ケースのヒドロゲル内に含まれる、例えば、懸架される）。

【0073】

50

いくつかの実施形態では、組織デバイスは、約 3.1 ミリメートル (mm) の長さ (例えば、y 軸長さ)、約 1.1.4 mm の幅 (例えば、x 軸長さ)、及び約 1.1 mm の高さ (例えば、z 軸深さ) を含む。

【0074】

更に、図 17 ~ 図 27 を参照すると、いくつかの実施形態では、本発明は、液密ケース及び/又は組織デバイスを通る流れを制御するための装置を提供する。いくつかの実施形態では、装置は、1 つ以上のプロセッサ、1 つ以上のプロセッサに結合されたメモリ、並びにメモリ及び 1 つ以上のプロセッサに結合されたコントローラを含むか、それらと電子通信する。

【0075】

いくつかの実施形態では、システム内の媒体の流れは、毎分約 150 マイクロリットル ($\mu\text{L}/\text{分}$)、約 200 $\mu\text{L}/\text{分}$ 、約 250 $\mu\text{L}/\text{分}$ 、約 300 $\mu\text{L}/\text{分}$ 、約 350 $\mu\text{L}/\text{分}$ 、約 400 $\mu\text{L}/\text{分}$ 、約 450 $\mu\text{L}/\text{分}$ 、約 500 $\mu\text{L}/\text{分}$ 、約 550 $\mu\text{L}/\text{分}$ 、約 600 $\mu\text{L}/\text{分}$ 、約 650 $\mu\text{L}/\text{分}$ 、又は約 700 $\mu\text{L}/\text{分}$ の流量で行われる。概して、システム内の媒体の流れは、細胞に損傷を与えることなく、十分な栄養分及び廃棄物の除去がシステムの細胞に提供されるように、器官内の流体の流れを模倣した流量で行われる。

【0076】

いくつかの実施形態では、装置は、例えばコントローラによって提供された 1 つ以上の命令に基づいて、液密ケース及び/又は組織デバイスを通る流体の流れを促進するように構成されたポンプを含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、本発明のシステム及び方法は、最大で複数のポンプ (例えば、4 つのポンプ、8 つのポンプ、12 個のポンプ、16 個のヘパリンポンプ、20 個のポンプ、25 個のポンプ、など) のためのホルダ、コレクタマニホールド、出口チュービングコネクタ、又はそれらの組み合わせを含む、ヘパリン送達システム (HDS) として知られているような装置を提供する。いくつかの実施形態では、ホルダは、マニホールドを有する基部と、ポンプを固定するためのスナップ蓋と、を含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、本発明のシステム及び装置の製造は、ポンプ針と噛み合うマニホールドチャネル及び孔のために必要とされ得る、より高い解像度を使用する。しかしながら、本発明は、これに限定されない。

【0079】

いくつかの実施形態では、装置は、できる限り軽量 (例えば、低質量) になるように構成されるが、それでも、装置の剛性が十分であることを確実にするように構成されている。

【0080】

いくつかの実施形態では、本発明のシステム及び装置は、針が装置の噛み合う孔に嵌合することを可能にするように構成されている。

【0081】

組織デバイスは、ブロックであるように例解されているが、これは、例を簡略化するためのものであることに留意されたい。組織デバイスは、任意の好適な形状、サイズ、及び構造を有する。例えば、いくつかの実施形態では、組織デバイスは、円筒、球、ドーム、又は他の形状から選択される。例示的なデバイスは、約 5 mm ~ 10 mm、10 mm ~ 20 mm、20 mm ~ 30 mm、30 ~ 40 mm、40 mm 超、50 mm 超、60 mm 超、70 mm 超、80 mm 超、90 mm 超、100 mm 超、又はそれ以上の寸法を有する。いくつかの実施形態では、組織デバイスは、約 70 mm の第 1 の寸法、約 50 mm の第 2 の寸法、約 35 mm の第 3 の寸法、の寸法を有する。

【0082】

例示的な組織デバイスは、概して、チャネルネットワーク 112 などの 1 つ以上のチャ

10

20

30

40

50

ネルネットワークを含む。組織デバイスは、1つ、2つ、3つ、4つ、又は任意の好適な数のチャンネルネットワークを含むことができることに留意されたい。また、各チャンネルネットワークが、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、又は6つ超のレベルの分岐を含むことができるが、各分岐は、を二股に分けることができるが、必須ではないことにも留意されたい。更に、チャンネルネットワーク（複数可）が、例解される実施形態と同じに、同様に、又は異なって構造化することができることに留意されたい。例えば、いくつかの実施形態では、組織デバイスは、第1のチャンネルネットワークが第2のチャンネルネットワークと流体連通する、2つ以上のネットワークを含む。第1のチャンネルネットワークは、液密ケースを通して、第1の複数の生細胞を受容するように構成され、第2のチャンネルネットワークは、液密ケースを通して、第2の複数の生細胞を受容するように構成されている。いくつかの実施形態では、組織デバイスは、第3のチャンネルネットワークと流体連通する第1のチャンネルネットワークを含み、第2のチャンネルネットワークは、第1のチャンネルネットワークと第2のチャンネルネットワークとの間に介在して形成されている（例えば、第1のチャンネルネットワークは、第2のチャンネルネットワークをバイパスする、など）。

10

【0083】

いくつかの実施形態では、組織デバイスは、ポジティブモールドを使用して形成され、それによって、第1のチャンネルネットワークと第2のチャンネルネットワークとの間にボイドを形成する。いくつかの実施形態では、この形成は、ネガティブモールドによって組織デバイスを形成し、それによって、組織デバイスの第1のチャンネルネットワークと第2のチャンネルネットワークとの間にボイドを形成する。しかしながら、本開示は、これに限定されない。

20

【0084】

いくつかの実施形態では、組織デバイスは、生体模倣ネットワーク、生体模倣構造体、生体模倣デバイス、血管ネットワークデバイス、埋め込み可能なリピングデバイス、などである。例えば、いくつかの実施形態では、組織デバイスは、そこを通る動脈血流を刺激するデバイスである。例えば、いくつかの実施形態では、組織デバイスは、Murrayの法則を満たすように構成され、この法則は、組織デバイスの分岐チャンネルの直径を最適化する際のツールである。例えば、組織デバイスの最小直径チャンネルの前の各先行チャンネルは、流入直径と流出直径との比の生物学的観察に基づく、Murrayの法則から導出される所定の係数だけ増加する直径を有する。Murrayの法則は、

30

【数1】

$$D_o^3 = \sum_{i=1}^n D_i^3$$

を決定し、式中、 D_o は、上流の親チャンネルの直径であり、 n は、下流の子チャンネルの数であり、 D_i は、 i 番目の子チャンネルの直径である。しかしながら、本開示は、これに限定されない。

【0085】

いくつかの実施形態では、組織デバイスは、肝臓デバイスである。いくつかの実施形態では、組織デバイスは、各々の全体が全ての目的のために参照により本明細書に組み込まれる、米国特許出願公開第2015/0366651号、米国特許出願公開第2019/0358367号、米国特許出願公開第2018/0236134号、及び米国特許出願公開第2021/0071145号のうちのいずれかに記載された、生体模倣ネットワーク、生体模倣構造体、生体模倣デバイス、血管ネットワークデバイス、又は埋め込み可能なリピングデバイスと同じ又は同様である。

40

【0086】

図17を参照すると、いくつかの実施形態では、装置は、最大16個のヘパリンポンプのためのホルダと、1つのコレクタマニホールドと、1つの出口チュービングコネクタと、を含む。ホルダは、マニホールドを収める基部と、ポンプを固定するためのスナップ蓋

50

と、を含む。いくつかの実施形態では、出口は、1 / 16 インチの壁厚を有する 1 / 8 インチの ID (よって、1 / 4 インチの外径 (OD)) のチュービングに接続する。図 17 には、複数のポンプのうちの 16 個のポンプを含む装置が例解されている。しかしながら、本開示は、これに限定されない。

【0087】

図 18 を参照すると、いくつかの実施形態では、装置は、閾値剛性、閾値針嵌合、閾値スナップ嵌合、又はそれらの組み合わせを満たす。例えば、いくつかの実施形態では、閾値スナップ嵌合は、装置の結合がきついか、十分であるか、緩んでいるかを考慮する。いくつかの実施形態では、装置は、金属針の孔の閾値 ID (例えば、寸法閾値)、複数のポンプに設置される表面の曲率及び公差閾値、基部及び / 若しくは蓋の剛性閾値、孔の直径閾値、出口の剛性閾値、側面ブレース支持体の剛性閾値、厚さ閾値、(例えば、ポンプの追加の支持及び保護のための)円周バンド閾値、又はそれらの組み合わせを満たす。図 18 には、複数のポンプのうちの 25 個のポンプを含む装置が例解されている。

【0088】

図 19 を参照すると、いくつかの実施形態では、装置は、装置の第 2 の部分 (例えば、ホルダ基部部分) に結合するように構成されている第 1 の部分 (例えば、蓋部分) を含む。いくつかの実施形態では、第 1 の部分は、例えば片持ちスナップ嵌合閉鎖機構を通して、第 2 の部分にスナップ嵌合結合するように構成されている。いくつかの実施形態では、それぞれの片持ちスナップ嵌合閉鎖機構は、装置の第 1 の部分の 2 つ以上の側面に配設されている。

【0089】

図 20 を参照すると、いくつかの実施形態では、装置は、装置の第 1 の部分を受容するように構成された第 2 の部分を含む。いくつかの実施形態では、第 2 の部分は、基部として構成されている。いくつかの実施形態では、第 2 の部分は、装置の第 1 の部分の対応するスナップ嵌合機構を受容するように構成された 1 つ以上のスナップ嵌合接続部を含む。いくつかの実施形態では、第 2 の部分は、1 つ以上のヘパリンポンプ針のための 1 つ以上の入口を含む。いくつかの実施形態では、第 2 の部分は、ポンプ表面に設置するための湾曲面を含む。いくつかの実施形態では、第 2 の部分は、ヘパリン出口チュービング接続部を含む。

【0090】

図 21 及び図 22 を参照すると、いくつかの実施形態では、装置は、マニホールドを含む。いくつかの実施形態では、マニホールドは、第 2 の部分の構成要素である。例えば、いくつかの実施形態では、マニホールド及び第 2 の部分は、三次元モノリシックデバイスを形成する。いくつかの実施形態では、マニホールドは、複数のポンプに結合されたコレクタである。いくつかの実施形態では、マニホールドは、第 2 の部分に収められている。いくつかの実施形態では、マニホールドは、ポンプ針と噛み合うための複数の孔を含み、出口チュービング接続部において終端する。いくつかの実施形態では、マニホールドは、針先端部の下方 0.5 mm にある、1 ミリメートル (mm) 四方のコレクタチャネルを含む。いくつかの実施形態では、出口チュービング接続部は、内径 (ID) 1 / 8 インチのチュービング用である。いくつかの実施形態では、各ポンプは、媒体の均一な流量を提供する (例えば、一定の圧力勾配を提供する) ように構成されている。いくつかの実施形態では、各ポンプは、複数のポンプのうちの少なくとも 1 つのポンプと流体連通する。しかしながら、本開示は、これに限定されない。いくつかの実施形態では、それぞれのポンプは、約 100 ミリリットル (mL) / 時、約 300 mL / 時、約 500 mL / 時、約 700 mL / 時、約 900 mL / 時、約 1.5 L / 時、約 2 L / 時、約 5 L / 時、又は約 30 L / 時の速度で、液密ケース及び / 又は組織デバイスに流量を提供するように構成されている。いくつかの実施形態では、それぞれのポンプは、少なくとも約 100 ミリリットル (mL) / 時、少なくとも約 300 mL / 時、少なくとも約 500 mL / 時、少なくとも約 700 mL / 時、少なくとも約 900 mL / 時、少なくとも約 1.5 L / 時、少なくとも約 2 L / 時、少なくとも約 5 L / 時、又は少なくとも約 30 L / 時の速度で、液密ケー

10

20

30

40

50

ス及び/又は組織デバイスに流量を提供するように構成されている。いくつかの実施形態では、それぞれのポンプは、最大約100ミリリットル(mL)/時、最大約300mL/時、最大約500mL/時、最大約700mL/時、最大約900mL/時、最大約1.5L/時、最大約2L/時、最大約5L/時、又は最大約30L/時の速度で、液密ケース及び/又は組織デバイスに流量を提供するように構成されている。

【0091】

図23~図26を参照すると、いくつかの実施形態では、装置は、XY平面の公差、Z平面の公差、最小限の線形の特徴サイズ、最小線形特徴サイズ、又はそれらの組み合わせなどの、1つ以上の寸法閾値を満たすように構成されている。

【0092】

図27を参照すると、組織デバイス110などの組織デバイスと、液密ケース120などの液密ケースと、液密ケース及び/又は組織デバイスを通る流れを制御するための装置と、を含む、システム100が提供されている。

【0093】

その広範な発明概念を逸脱することなく、図示及び説明される例示的な実施形態に変更が行われ得ることが、当業者によって認識されるであろう。本明細書に開示される実施形態及び特許請求の範囲は、それらの適用において、明細書に記載され、図面に例解される構成要素の構造及び配置の詳細に限定されないことを理解されたい。むしろ、説明及び図面は、想定される実施形態の例を提供する。本明細書に開示される実施形態及び特許請求の範囲は、更に、他の実施形態であり得、かつ様々な方法でそれを実施及び実行することができる。

【0094】

例示的な実施形態の特定の特徴は、特許請求される発明の一部である場合、又は一部でない場合があり、開示される実施形態の様々な特徴は、組み合わせられ得る。したがって、当業者は、本出願及び特許請求の範囲が基づく概念は、本出願に提示される実施形態及び特許請求の範囲のいくつかの目的を実行するための他の構造、方法、及びシステムの設計のための基礎として容易に利用され得ることを認識するであろう。したがって、特許請求の範囲は、かかる均等な構造を含むものとみなされることが重要である。

【0095】

本明細書に具体的に明記されない限り、「a」、「an」、及び「the」という用語は、1つの要素に限定されるものではなく、代わりに、「少なくとも1つ」を意味するものとして読み取られるべきである。「右」、「左」、「頂部」、「底部」、「内側」、「外側」という単語は、参照される図面における方向を示す。

【0096】

実施例1 - 肝細胞の培養

システムの液密ケースは、組織デバイスに収容された複数の肝細胞を含む。媒体の導入に応じて、肝細胞は、血液流出物及び胆汁流出物を生成する。したがって、ポンプは、組織デバイスのチャネルの入口が、血液流出物を受容するように構成され、一方で、チャネルの出口が、胆汁流出物を受容するように構成されるように、液密ケースに結合されている。しかしながら、本開示は、これに限定されない。いくつかの実施形態では、この構成は、それぞれの流出物に関して様々な実験及び決定を導くこと(例えば、それぞれの流出物が後続の細胞を死滅させるか、又は死滅させないかを判断することを)を可能にする。

【0097】

したがって、本開示のシステム、方法、及び装置は、1つ以上の液密ケース内の流れを指向させるための手段を提供する。いくつかの実施形態では、これらの液密ケースは、生体内での細胞培養をシミュレートするために利用される。いくつかの実施形態では、液密ケースは、約1000mm³の体積を有する細胞を培養することができる。

【0098】

本発明の特定の例示的な実施形態の上述の説明は、例示及び説明の目的で提示されたものである。それらは、網羅的であること、又は本発明を開示された形態そのものに限定す

10

20

30

40

50

ることを意図したものではなく、当然ながら、上記の教示に照らして、数多くの修正形態及び変形形態が可能である。例示的な実施形態は、特定の本発明の原理及びそれらの実用的な用途を説明するために選択及び説明されており、それによって、当業者が、本発明の様々な例示的な実施形態、並びに様々な代替形態及び修正形態を作製及び利用することを可能にするものである。本発明の範囲は、本明細書に添付された「特許請求の範囲」及びそれらの均等物によって定義されることが意図されている。

【 図面 】

【 図 1 】

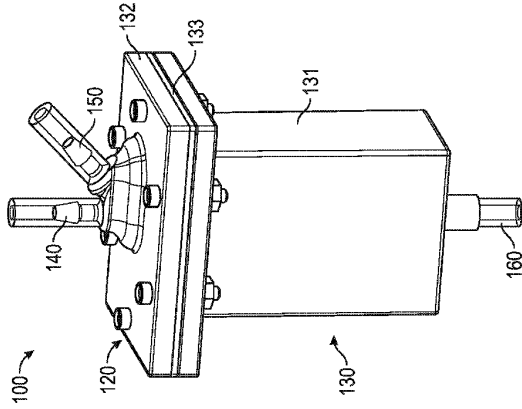


FIG. 1

【 図 2 】

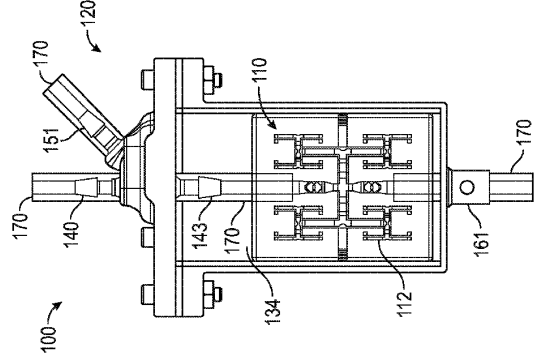


FIG. 2

10

20

【 図 3 】

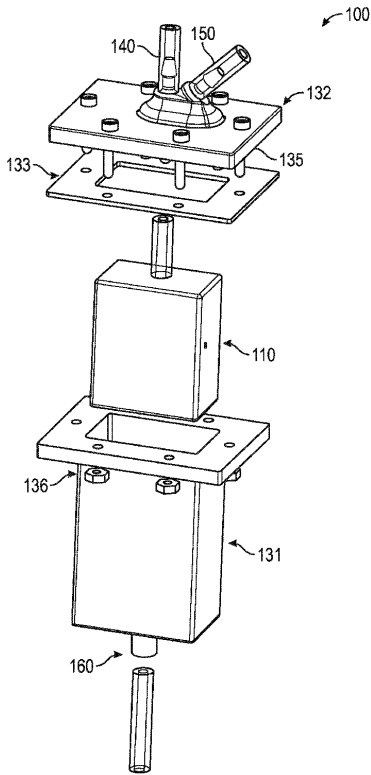


FIG. 3

【 図 4 】

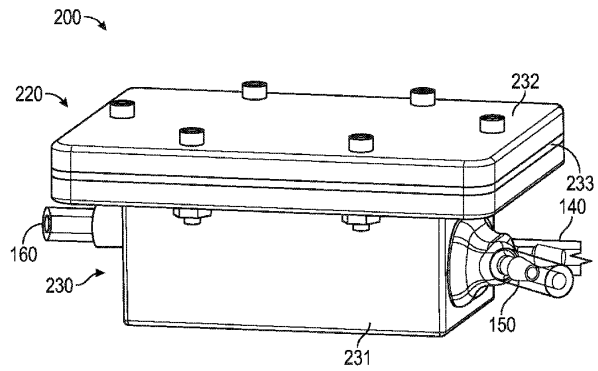


FIG. 4

30

40

50

【 図 5 】

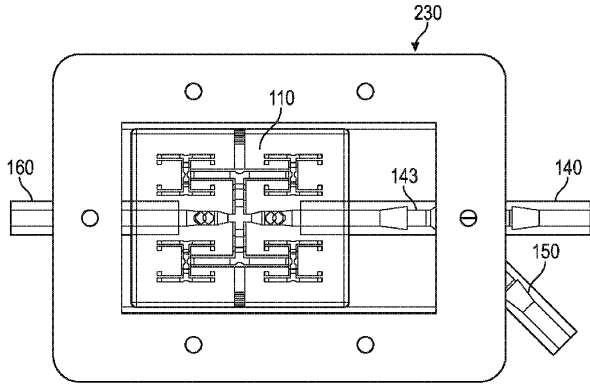


FIG. 5

【 図 6 】

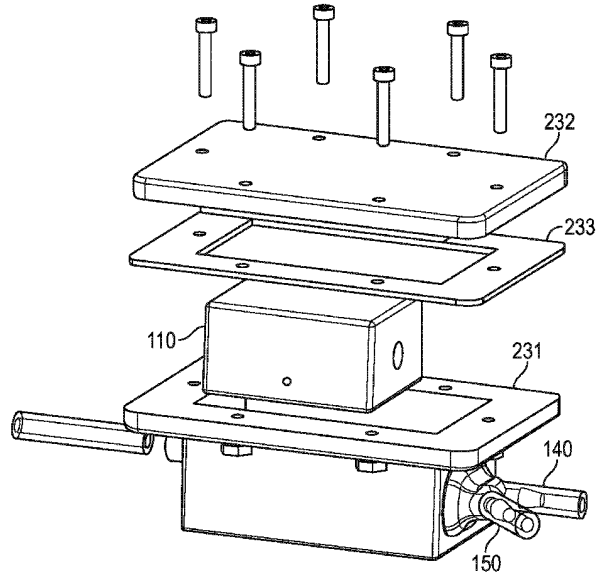


FIG. 6

10

20

【 図 7 】

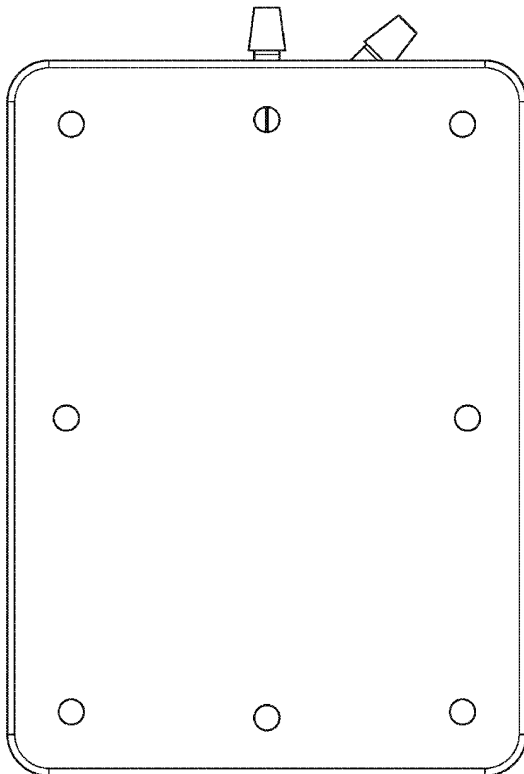


FIG. 7

【 図 8 】

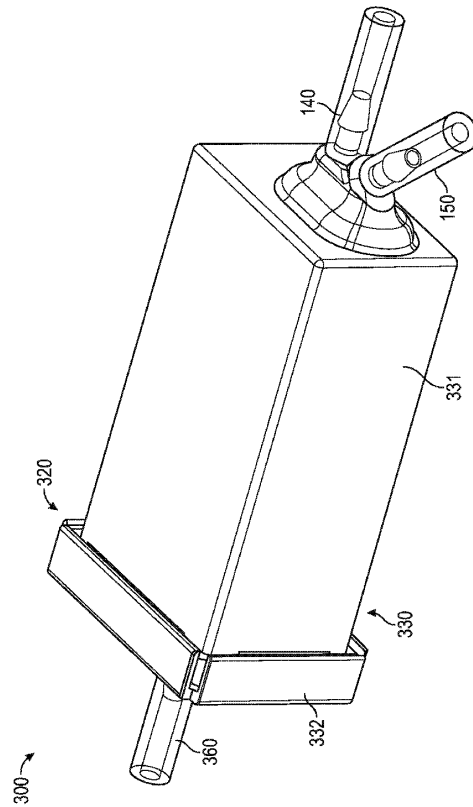


FIG. 8

30

40

50

【 図 9 】

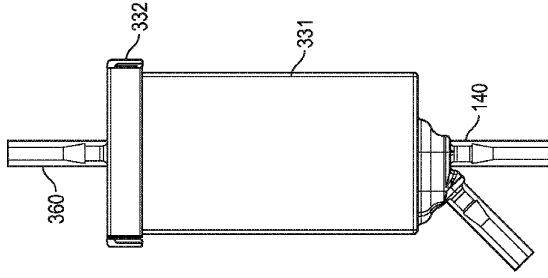


FIG. 9

【 図 10 A 】

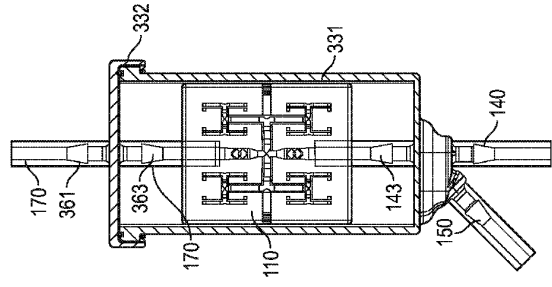


FIG. 10A

10

【 図 10 B 】

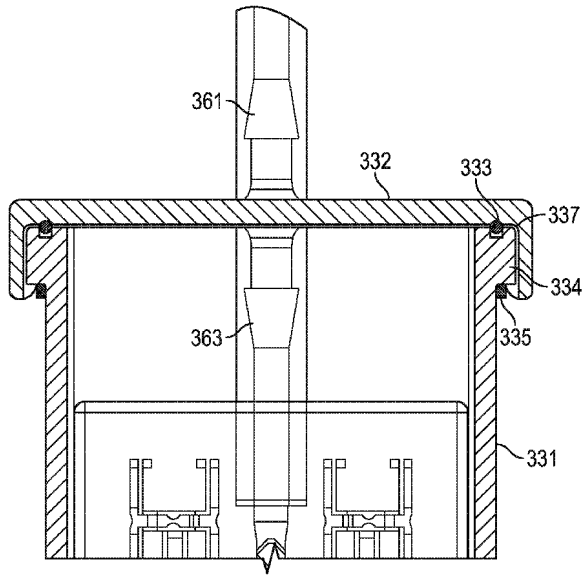
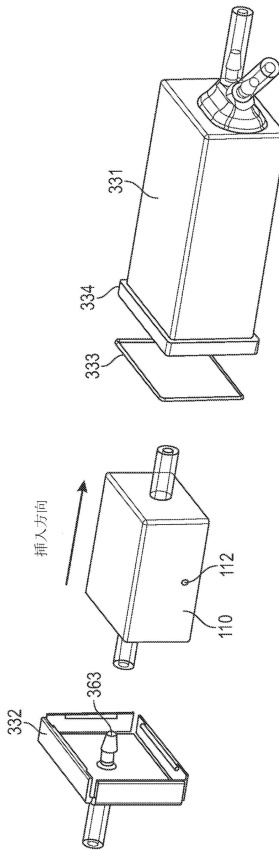


FIG. 10B

【 図 11 】



20

30

40

50

【 1 2 】

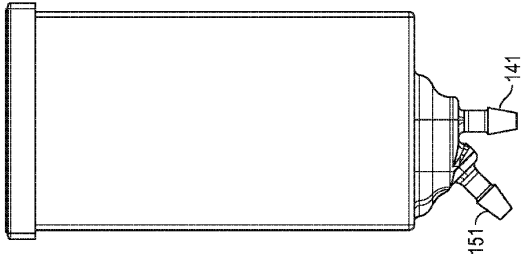


FIG. 12

【 1 3 】

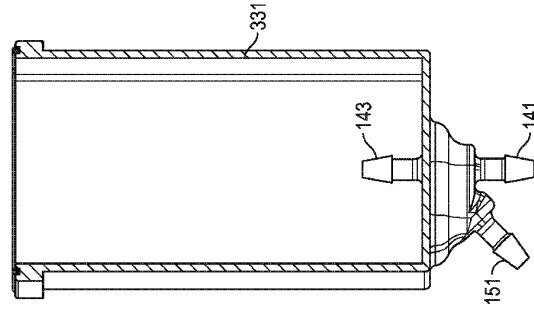


FIG. 13

10

【 1 4 】

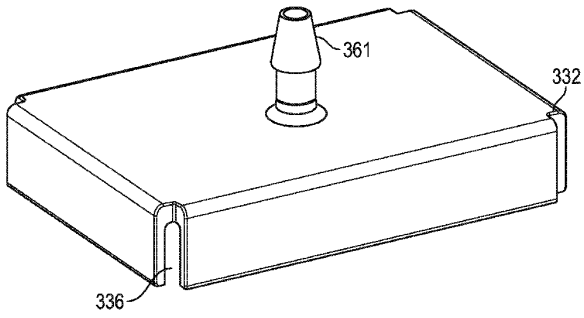


FIG. 14

【 1 5 】

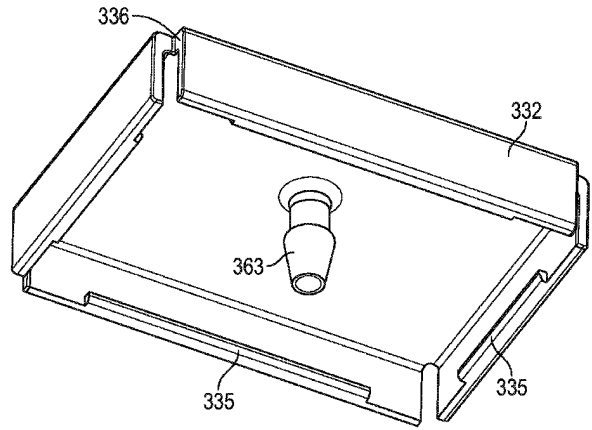


FIG. 15

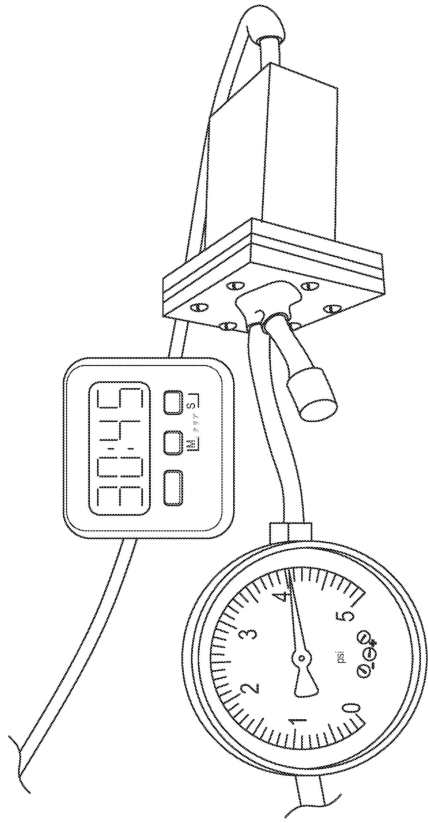
20

30

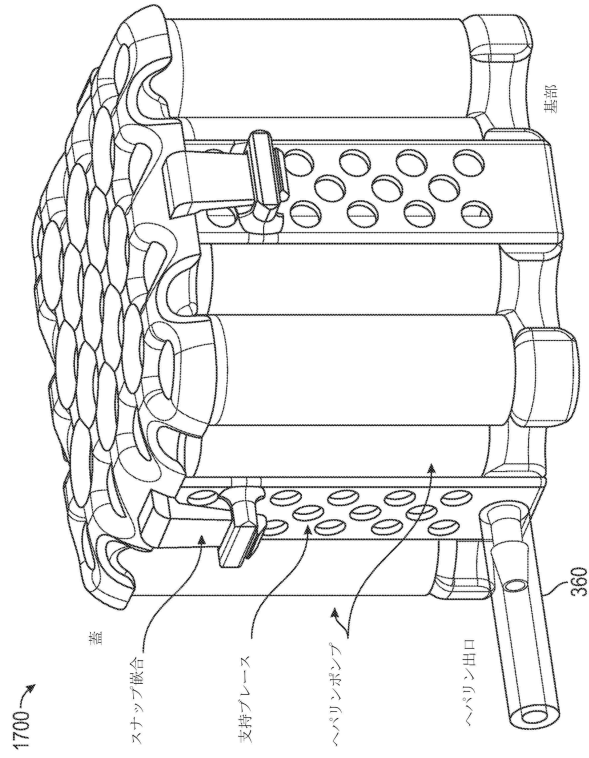
40

50

【 図 1 6 】



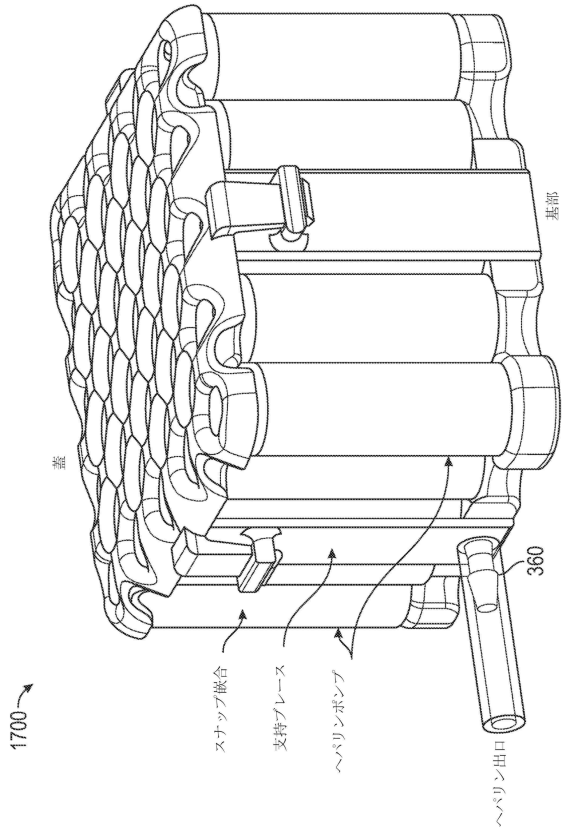
【 図 1 7 】



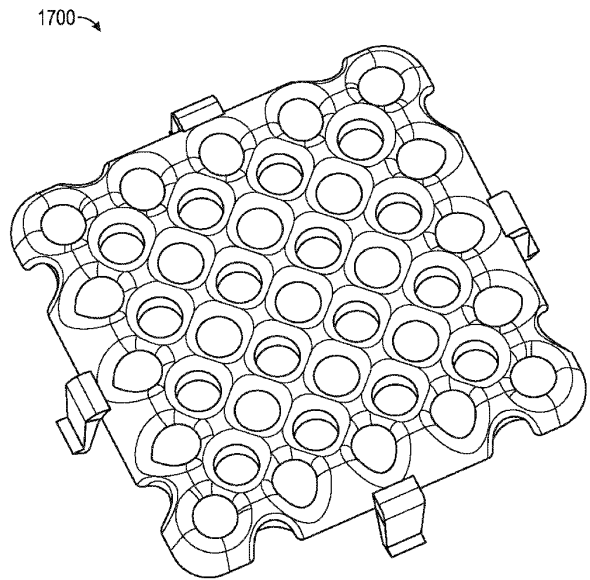
10

20

【 図 1 8 】



【 図 1 9 】



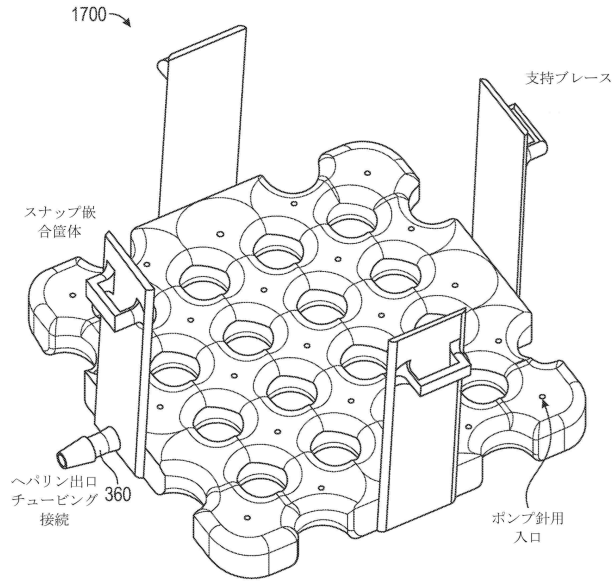
30

40

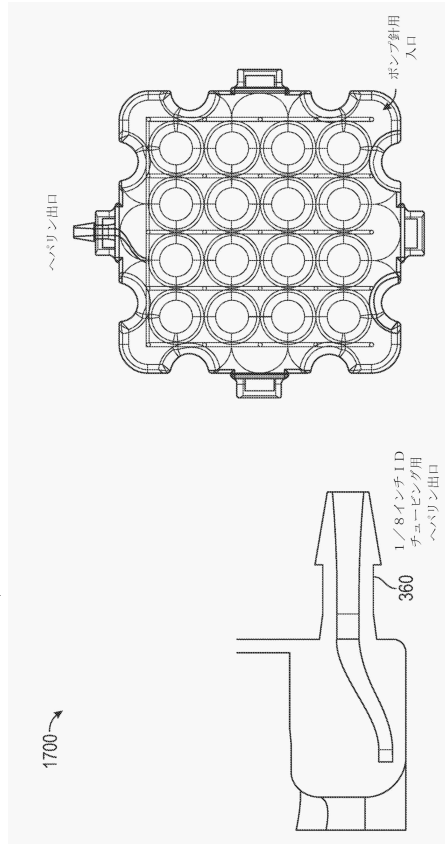
FIG. 19

50

【 図 2 0 】



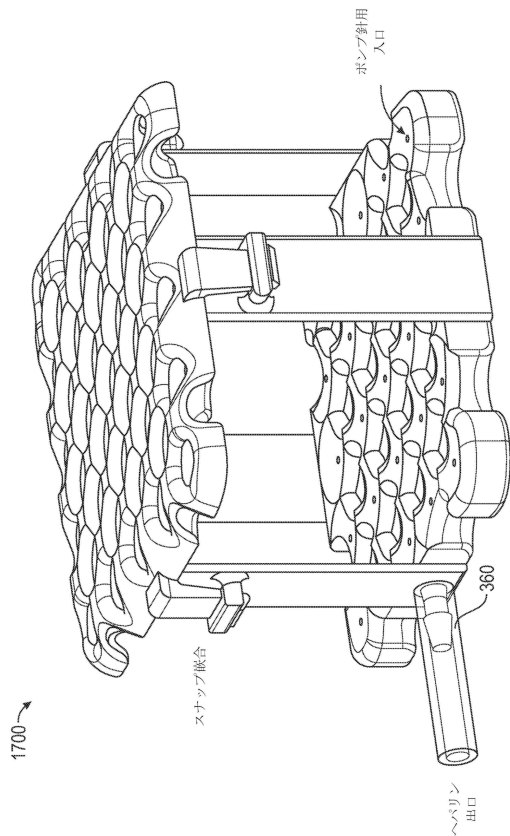
【 図 2 1 】



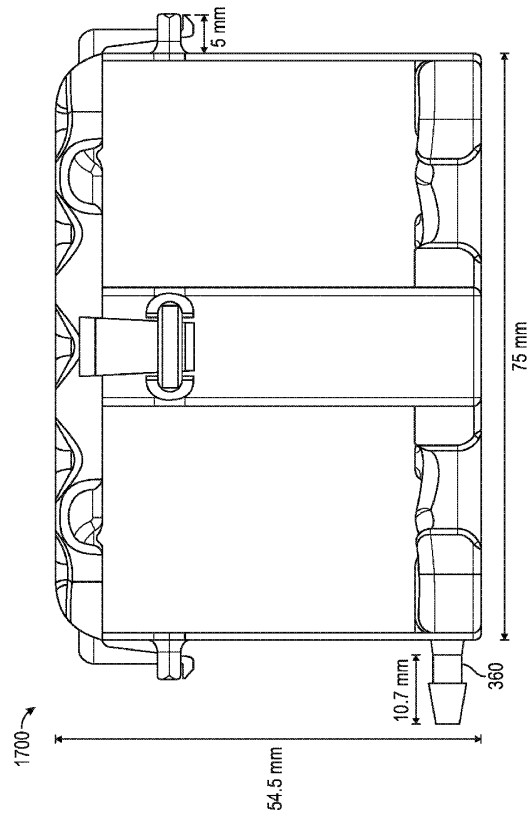
10

20

【 図 2 2 】



【 図 2 3 】



30

40

50

【 図 2 4 】

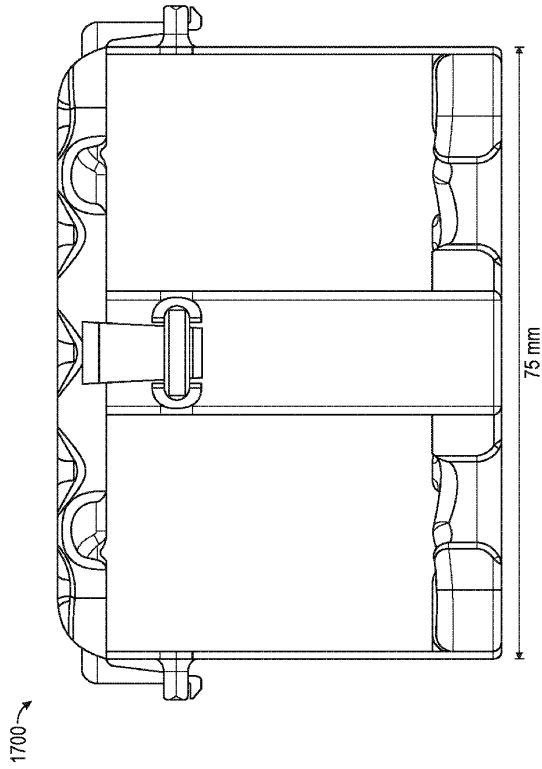
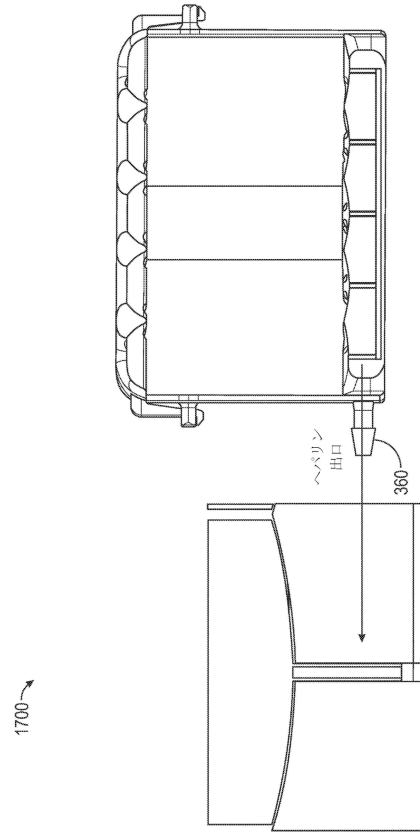


FIG. 24

【 図 2 5 】



10

20

【 図 2 6 】

S L A、標準及び高解像度の公差

特徴	標準解像度	高解像度
公差、XY平面	最初のインチに対して±0.005 インチが典型的であり、以降は1イ ンチごとに±0.002インチが加 えられる	最初のインチに対して±0.005 インチが典型的であり、以降は1イ ンチごとに±0.002インチが加 えられる
公差、Z平面	最初のインチに対して±0.010 インチが典型的であり、以降は1イ ンチごとに±0.002インチが加 えられる	最初のインチに対して±0.010 インチが典型的であり、以降は1イ ンチごとに±0.002インチが加 えられる
最小線形特徴サイズ	0.030インチ以下ではリスクが あり、0.020インチ以下で は構築されない	0.020インチ以下ではリスクがあ り、0.010インチ以下では構築さ れない
最小径方向特徴サイズ	0.035°	0.030°

【 図 2 7 】

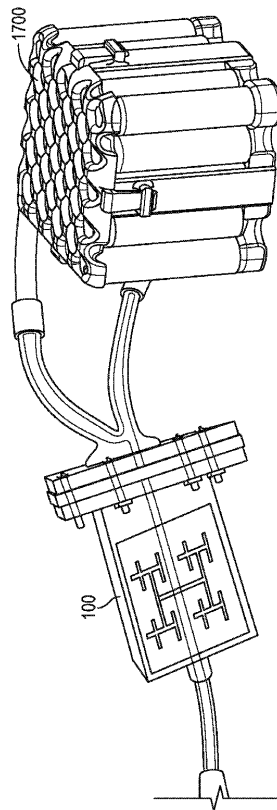


FIG. 27

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C12M3/00	A61F2/02 C12M1/12 C12N5/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C12M C12N A61F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 833 559 B1 (CYTOTHERAPEUTICS INC [US]) 4 October 2001 (2001-10-04) paragraphs [0001], [0002], [0017], [0019], [0020], [0026], [0041], [0048], [0055]; figure 1	2, 6-8, 12, 18, 20 1-20
Y	WO 2013/176106 A1 (YSEC COMPANY LTD [JP]; UNIV NIIGATA [JP]) 28 November 2013 (2013-11-28) pages 1-5; figures	1-20
Y	US 2015/366651 A1 (HOGANSON DAVID M [US] ET AL) 24 December 2015 (2015-12-24) paragraphs [0003], [0007], [0009]; figures	1-20
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
1 August 2023	09/08/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Böhm, Ingo	

10

20

30

40

3

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/48541 A1 (UNIV PITTSBURGH [US]; UNIV CARNEGIE MELLON [US]) 30 September 1999 (1999-09-30) pages 9-12	1, 2, 20
A	EP 3 480 290 A1 (SANPLATEC CORP LTD [JP]) 8 May 2019 (2019-05-08) paragraphs [0015] - [0022]	1, 2, 20

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/066139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0833559	B1	04-10-2001	AT 206278 T 15-10-2001
			AU 715040 B2 13-01-2000
			CA 2222612 A1 12-12-1996
			DE 69615683 T2 30-01-2003
			DK 0833559 T3 28-01-2002
			EP 0833559 A1 08-04-1998
			ES 2164246 T3 16-02-2002
			JP 3955094 B2 08-08-2007
			JP H11506786 A 15-06-1999
			US 5681740 A 28-10-1997
			WO 9639027 A1 12-12-1996
WO 2013176106	A1	28-11-2013	JP 5545689 B2 09-07-2014
			JP WO2013176106 A1 14-01-2016
			WO 2013176106 A1 28-11-2013
US 2015366651	A1	24-12-2015	DK 3473093 T3 01-02-2021
			EP 2154955 A2 24-02-2010
			EP 3192369 A1 19-07-2017
			EP 3473093 A1 24-04-2019
			ES 2614436 T3 31-05-2017
			ES 2859575 T3 04-10-2021
			JP 6715137 B2 01-07-2020
			JP 2010523268 A 15-07-2010
			JP 2014237003 A 18-12-2014
			JP 2017038935 A 23-02-2017
			US 2010234678 A1 16-09-2010
			US 2010274353 A1 28-10-2010
			US 2014081384 A1 20-03-2014
			US 2015366651 A1 24-12-2015
			US 2018256312 A1 13-09-2018
WO 2008127732 A2 23-10-2008			
WO 9948541	A1	30-09-1999	US 6143293 A 07-11-2000
			WO 9948541 A1 30-09-1999
EP 3480290	A1	08-05-2019	EP 3480290 A1 08-05-2019
			JP 6816894 B2 20-01-2021
			JP WO2018003073 A1 18-04-2019
			US 2019225926 A1 25-07-2019
			WO 2018003073 A1 04-01-2018

10

20

30

40

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

- (72)発明者 ハンコック, マシュー ジェームズ
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 19317 チャッツ フォード ウィルミントン - ウェスト
チェスター パイク 285
- (72)発明者 リーバサル, タイラー
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 19317 チャッツ フォード ウィルミントン - ウェスト
チェスター パイク 285
- (72)発明者 マトソン, ニコール
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 19317 チャッツ フォード ウィルミントン - ウェスト
チェスター パイク 285
- (72)発明者 ネヴィル, クレイグ
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 19317 チャッツ フォード ウィルミントン - ウェスト
チェスター パイク 285
- (72)発明者 サハキャンツ, タテビック
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 19317 チャッツ フォード ウィルミントン - ウェスト
チェスター パイク 285
- (72)発明者 ヴァカンティ, ジョセフ フィリップ
アメリカ合衆国, ペンシルベニア州 19317 チャッツ フォード ウィルミントン - ウェスト
チェスター パイク 285

Fターム(参考) 4B029 AA08 AA27 BB11 DG06 DG10