

(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2015-507604

(P2015-507604A)

(43) 公表日 平成27年3月12日 (2015.3.12)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 35/12 (2015.01)	A 6 1 K 35/12	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	4 C 0 8 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2014-541404 (P2014-541404)	(71) 出願人	510004206
(86) (22) 出願日	平成24年11月13日 (2012.11.13)		リジェネレイティブ サイエンスズ、
(85) 翻訳文提出日	平成26年6月18日 (2014.6.18)		エルエルシー
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/064802		アメリカ合衆国 コロラド 80021,
(87) 国際公開番号	W02013/074507		ブルームフィールド, サミット プー
(87) 国際公開日	平成25年5月23日 (2013.5.23)		ルバード 403 스위트 201
(31) 優先権主張番号	61/559,293	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成23年11月14日 (2011.11.14)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 懸濁粒子送達システムおよび方法

(57) 【要約】

実施形態は、粒子送達デバイスおよびシステム、ならびに粒子を部位に送達する方法を含む。デバイスおよびシステムの実施形態は、粒子懸濁液を一時的に貯蔵して送達するためのシリンジであり得る、懸濁液貯留部を含む。粒子送達デバイスはまた、懸濁液貯留部が貯留部軸に対して、またはその周囲で、回転するか、または別様に移動させられることを可能にする、機械的連結または他の構造も含む。懸濁液貯留部の回転または他の移動は、粒子貯蔵、流送、および送達プロセス中に、懸濁液中の粒子を維持するための手段を提供する。

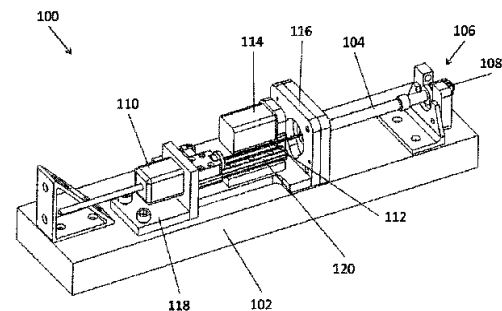


Fig. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

プラットフォームと、
懸濁液貯留部と、

前記懸濁液貯留部が前記プラットフォームに対して貯留部軸の周囲で回転することを可能にする、前記プラットフォームへの前記懸濁液貯留部の取付を提供する、機械的連結と

、
前記懸濁液貯留部が前記貯留部軸の周囲で回転している間に、前記懸濁液貯留部に対するブランジャの移動が、前記懸濁液貯留部から排出される前記懸濁液貯留部内の粒子の懸濁液を提供するように、前記懸濁液貯留部と動作可能に関連付けられる、ブランジャとを備える、粒子送達デバイス。

10

【請求項 2】

モータが前記懸濁液貯留部の回転を提供するように、前記懸濁液貯留部に動作可能に接続されるモータをさらに備える、請求項 1 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 3】

線形アクチュエータが、前記懸濁液貯留部に対する前記ブランジャの移動を提供するように、前記ブランジャと動作可能に関連付けられる線形アクチュエータをさらに備える、請求項 1 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 4】

前記懸濁液貯留部の出口ポートを非回転導管と動作可能に接続する、回転継手をさらに備える、請求項 1 に記載の粒子送達デバイス。

20

【請求項 5】

1 つ以上の支持剤を収納するための 1 つ以上の補助貯留部をさらに備え、各補助貯留部は、それを通して流体が前記補助貯留部から放出され得る、出口を備える、請求項 1 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 6】

補助貯留部と動作可能に連結され、前記補助貯留部からの支持剤の排出を提供する、補助線形アクチュエータをさらに備える、請求項 5 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 7】

前記懸濁液貯留部内の前記粒子の懸濁液、および前記補助貯留部内の前記支持剤が、混合チャンバからの送達前に前記混合チャンバの中で混合されるように、前記懸濁液貯留部および少なくとも 1 つの補助貯留部と流体連通している、混合チャンバをさらに備える、請求項 6 に記載の粒子送達デバイス。

30

【請求項 8】

前記懸濁液貯留部内の前記粒子の懸濁液は、治療的に容認可能な溶液中に間葉系幹細胞を含む、請求項 1 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 9】

前記懸濁液貯留部の回転速度は、前記懸濁液貯留部内の流体懸濁液内の粒子のほぼ均質な分布を提供する速度に制御される、請求項 1 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 10】

前記懸濁液貯留部の回転速度は、前記貯留部の外壁の内面に向かった前記懸濁液内の他の粒子よりも大きい比重を有する、前記懸濁液内の粒子の一部を押し進めるのに十分な回転速度である、前記懸濁液貯留部の回転を提供する速度に制御される、請求項 1 に記載の粒子送達デバイス。

40

【請求項 11】

前記モータが前記懸濁液貯留部を回転させる速度を制御するためのコントローラをさらに備える、請求項 2 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 12】

前記コントローラは、前記懸濁液貯留部の断続的な回転を提供する、請求項 11 に記載の粒子送達デバイス。

50

【請求項 13】

圧力センサをさらに備え、前記コントローラは、前記懸濁液貯留部内の圧力の制御を提供する、請求項 11 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 14】

前記コントローラは、前記懸濁液が前記懸濁液貯留部から放出される速度の制御を提供する、請求項 11 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 15】

前記コントローラは、前記懸濁液貯留部からの懸濁液の断続的な排出を提供する、請求項 14 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 16】

前記コントローラ、モータ、および機械的連結は、前記懸濁液貯留部の震盪または振動を提供する、請求項 11 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 17】

前記コントローラは、前記粒子の懸濁液が前記懸濁液貯留部から排出される速度の制御を提供する、請求項 11 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 18】

前記コントローラは、前記懸濁液貯留部から排出される前記粒子の懸濁液が支持剤と混合させられる速度の制御を提供する、請求項 11 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 19】

送達貯留部から下流に提供される送達導管から、前記懸濁液貯留部から放出される前記粒子の懸濁液を一掃するための手段をさらに備える、請求項 1 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 20】

前記一掃するための手段は、前記送達導管と流体連通している加圧ガス源を備える、請求項 19 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 21】

前記送達貯留部または前記加圧ガス源に選択的に接続される前記送達導管を提供する、前記懸濁液貯留部からの出口と動作可能に関連付けられる弁をさらに備える、請求項 20 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 22】

廃ガス導管を通して前記送達導管と流体連通している廃ガス貯留部をさらに備える、請求項 21 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 23】

前記送達導管と選択的に流体連通している廃ガス出口をさらに備え、前記廃ガス出口は、廃ガス弁で選択的に開放されてもよい、請求項 21 に記載の粒子送達デバイス。

【請求項 24】

貯留部から送達するための懸濁液中の粒子を維持する方法であって、粒子送達デバイスを提供するステップであって、前記粒子送達デバイスは、

プラットフォームと、

懸濁液貯留部と、

前記懸濁液貯留部が前記プラットフォームに対して貯留部軸の周囲で回転することを可能にする、前記プラットフォームへの前記懸濁液貯留部の取付を提供する、機械的連結と、

前記懸濁液貯留部が前記貯留部軸の周囲で回転している間に、前記懸濁液貯留部に対するブランジャの移動が、前記懸濁液貯留部から排出される前記懸濁液貯留部内の粒子の懸濁液を提供するように、前記懸濁液貯留部と動作可能に関連付けられる、ブランジャとを備える、ステップと、

前記懸濁液中の粒子が前記懸濁液貯留部内で分散させられるように、選択された回転速度で前記懸濁液貯留部を回転させるステップと、

前記懸濁液貯留部から流体懸濁液を送達するステップと

10

20

30

40

50

を含む、方法。

【請求項 25】

少なくとも 1 つの支持剤を収納する、少なくとも 1 つの補助貯留部を提供するステップと、

選択された比率で、前記補助貯留部からの前記支持剤を、前記懸濁液貯留部からの前記懸濁液中の粒子と組み合わせるステップと、

前記デバイスから前記組み合わせられた支持剤および懸濁液中の粒子を送達するステップと

をさらに含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

10

前記懸濁液中の粒子は、治療的に容認可能な溶液に懸濁された間葉系幹細胞である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

前記間葉系幹細胞は、少なくとも 1×10^6 個の細胞 / ml の濃度で前記懸濁液中に存在する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記間葉系幹細胞は、少なくとも 1×10^7 個の細胞 / ml の濃度で前記懸濁液中に存在する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

コントローラで制御される速度で前記懸濁液貯留部から前記流体懸濁液を送達するステップをさらに含む、請求項 24 に記載の方法。

20

【請求項 30】

断続的な間隔で前記懸濁液貯留部から前記流体懸濁液を送達するステップをさらに含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

コントローラで制御される圧力で前記懸濁液貯留部から前記流体懸濁液を送達するステップをさらに含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 32】

加圧ガスで前記懸濁液貯留部から下流の導管から懸濁液を一掃するステップをさらに含む、請求項 24 に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書で開示される実施形態は、治療目的で患者に懸濁粒子を送達するためのデバイス、システム、および方法を含む。

【背景技術】

【0002】

幹細胞は、医療業界で多くの研究および論議の標的になっている。幹細胞は、分裂して自ら再生することが可能であり、より特殊な細胞に分化することが可能である。治療ツールとして幹細胞を貴重にするのは、この再生および分化の両方を行う能力である。幹細胞研究は、それを必要としている患者における種々の臓器および組織の修復および / または再生を含む、医療業界でのこれらの細胞のいくつかの可能な有用性を識別してきた。

40

【0003】

この観点から、幹細胞治療学には、臓器および組織移植の現行の必要性を制限する可能性があり、いくつかの病状および症状における治療の可能性を提供する。これらの病状および症状は、パーキンソン病、糖尿病、関節炎、軟骨および骨量の減少または損傷、および脊髄損傷を含む。

【0004】

50

幹細胞治療学は、自家または非自家細胞に基づることができ、いずれか一方の状況では、細胞は、概して、患者の体内での使用前に拡張および濃縮される。例えば、O s i r i s 治療学は、成人ドナーの骨髓吸引物に由来する非自家幹細胞を利用する。採取された幹細胞は、患者で使用される細胞集団を提供するように、精製されて生体外培養される。

【 0 0 0 5 】

それを必要としている患者に有益な成果を提供する、これらの細胞の有意な能力を考慮すると、幹細胞の操作および送達に有用な組成物、方法、およびデバイスが必要とされる。これは、特に、有用性を促進するために大量に必要とされる幹細胞の一種であるが、また、操作後により低い生存能力を示す傾向がある細胞の一種でもあり、これらの操作および送達手技中にそれらが接触する任意の表面に接着または付着する傾向があり、細胞生存の損失および細胞数の損失をもたらす細胞でもある、間葉系幹細胞 (M S C) に関連する。

10

【 0 0 0 6 】

修復を必要としている領域の中への幹細胞の経皮的送達は、種々の要因に依存している。細胞を患者に送達するための従来の経皮的方法は、一定の速度で薬剤を送達するように設計されたが、いかなる幹細胞特有の問題も克服または対処するように設計されなかった、従来のシリンジポンプを利用する。例えば、シリンジポンプは、溶液中または安定乳剤中に溶解させられた薬剤を送達するように設計されていた。幹細胞は、これらの従来のシリンジポンプが使用されるときに懸濁液から溢流する傾向があり、いったん懸濁液から出ると、細胞は、シリンジ表面、管類、送達針の壁、および他の表面を含むが、それらに限定されない、利用可能な表面に接着または付着する。シリンジポンプ注射中の細胞の損失は、幹細胞治療の全体的な成果にとって不利である。加えて、注射速度および針サイズもまた、部分的に送達手技に関与する剪断力により、幹細胞生存に影響を及ぼす傾向がある。最終的に、従来の送達方法は、末梢血管を遮断し、それによって、集塊細胞の有用性の損失に加えて、受容対象の安全上の懸念をもたらし得る、凝集塊または群を形成する細胞を危険にさらす。

20

【 0 0 0 7 】

先述の送達問題はまた、幹細胞以外の生物学的治療学の懸念でもあり得る。例えば、経時的に懸濁液から溢流する傾向がある成分を用いる任意の治療学は、従来の送達技術を通して送達された場合に、その活性のうちの少なくとも一部を損失する危険にさらされている。これは、特に、送達プロセスが数分以上かかる場合に関連性がある。例えば、低速注入を介した粒子状ステロイドの送達は、一貫した結果を達成するために均等な分布を必要とする。

30

【 0 0 0 8 】

これらの送達関連問題のうちの 1 つ以上を克服するための必要性が当技術分野にある。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

本明細書で開示される実施形態による粒子送達デバイスは、粒子懸濁液を一時的に貯蔵して送達するためのシリンジ (本明細書では懸濁液シリンジ) または他の類似貯留部であり得る、懸濁液貯留部を含む。粒子送達デバイスはまた、懸濁液貯留部が貯留部軸に対して、またはその周囲で、回転するか、または別様に移動させられることを可能にする、機械的連結または他の構造も含む。懸濁液貯留部の回転または他の移動は、粒子貯蔵、流送、および送達プロセス中に、懸濁液中の粒子を維持するための手段を提供する。

40

【 0 0 1 0 】

一実施形態では、モータ、機械的連結、ならびに好適な継手および軸受が、懸濁液貯留部の軸の周囲で貯留部の単一方向回転を提供してもよい。代替として、本デバイスは、 1 つ以上の軸の周囲での揺動回転、断続的な回転、振動、震盪、または懸濁液中で粒子を維持するように設計されている他の移動を提供してもよい。したがって、開示される実施形態は、粒子を実質的に懸濁液中にとどまらせるように懸濁液貯留部を操作するが、損傷に

50

よる回避可能な粒子の損失を引き起こすことなく、そのようにする。例えば、本明細書で開示される実施形態は、操作されていない容器またはシリンジの中で懸濁されていない類似細胞と比較したときに、実質的に生存能力のある状態で懸濁液中の細胞を維持することに特に適している。いくつかの側面では、粒子は、シリンジの回転軸の周囲で粒子を均等に分布させるのに十分な回転速度を使用して、懸濁させられる。他の実施形態では、回転速度は、粒子を濁液貯留部内でより大きいおよび小さい密度の領域に分化させるように選択される。懸濁液貯留部が特定の目標を達成するための適切な回転速度の選択は、粒子の種類、およびその中で粒子が懸濁させられる流体に依存している。軸方向分布の力学は、あらゆる目的で参照することにより本明細書に組み込まれる、Robertson GO, Kornfeld DM, Fowles WW, Particle orbits in a rotating liquid, Journal of Fluid Mechanics, 2006; 229 (-1): 555で説明されている。

10

【0011】

代替的なデバイスの実施形態では、付加的な容器、シリンジ、または貯留部が提供され、患者への支持剤の送達を促進するように貯留部と関連付けられる。支持剤は、典型的には、患者にとって特定の有益性を促進するように粒子懸濁液と協調して作用する、流体、材料、または物質である。支持剤は、懸濁液貯留部からの懸濁微粒子の流出と患者への懸濁液の送達点との間の点で、粒子状懸濁液の中へ混合することができる。支持剤は、患者への懸濁液の送達の前、間、または後に送達することができる。多くの場合において、支持剤は、患者の有益性のために、懸濁微粒子と併せて作用する。選択された実施形態では、1つまたは複数の支持剤が、粒子送達デバイスと統合される1つ以上の補助貯留部から提供される。

20

【0012】

粒子送達デバイスのいくつかの実施形態は、1つの方向へのプランジャの線形変位が、貯留部から外への懸濁流体の放出を引き起こし、反対方向への線形変位が、流体が貯留部に引き込まれることを可能にするように、懸濁液貯留部を支持するためのプラットフォームと、プランジャとを含む。懸濁液貯留部線形アクチュエータは、第1の端部で懸濁液貯留部プランジャに係合するように構成される、従動シャフトを操作するために使用されてもよく、アクチュエータは、プランジャに線形変位を提供する。従動シャフトの第1の端部はまた、以下でさらに詳細に論議されるように、プランジャの線形変位およびプランジャとの軸方向回転を促進するように構成されてもよい。一実施形態では、懸濁液貯留部マニピレータが、シリンジ貯留部に係合し、シリンジに軸方向回転を導入するように構成される、浮動歯車を操作する。そのような実施形態では、貯留部およびプランジャの両方は、シリンジの縦軸の周囲でともに回転する。代替として、懸濁液貯留部線形アクチュエータおよび懸濁液貯留部マニピレータまたは回転子は、相互から独立して作用することができる。選択された実施形態では、懸濁液貯留部の回転を提供する、線形アクチュエータおよびモータは、ステッピングモータである。

30

【0013】

粒子送達デバイスの実施形態は、随意に、1つ以上の典型的には回転しない補助貯留部またはシリンジを含むことができる。1つ以上の補助貯留部またはシリンジは、開示される実施形態の論議を促進するように、以下では単数形で参照される。しかしながら、粒子送達デバイスは、任意の好適な数の補助貯留部またはシリンジを伴って実装されてもよいことに留意することが重要である。補助貯留部は、懸濁微粒子と組み合わせた支持剤の送達のためのプランジャまたは類似機構を含む。補助貯留部またはシリンジは、可能性として、デバイスプラットフォーム上の懸濁液貯留部と隣り合った関係において、デバイスプラットフォームに接続されてもよい。しかしながら、懸濁液貯留部と異なり、補助貯留部は、概して、非回転様式でプラットフォームに固定だけされる必要があり、補助貯留部からの支持剤の排出のために、補助貯留部プランジャの線形作動を可能にする。

40

【0014】

典型的には、補助貯留部の中に保持される、またはそこから排出される流体は、懸濁液

50

シリンジの中の懸濁微粒子の治療作用を促進するか、または懸濁粒子の送達を促進する。例えば、支持剤は、カルシウム、トロンピン、凝固剤、抗凝固剤、成長因子、希釈剤、生物学的足場材料、および同等物を含むことができるが、それらに限定されない。補助貯留部は、（懸濁粒子の送達前、間、または後に）患者の標的部位に直接、または患者の標的部位に到達する前に懸濁粒子および支持剤を所定の比率で組み合わせることができる混合チャンバまたは管の中の粒子懸濁液自体に、支持剤を提供することが可能である。

【0015】

一実施形態では、補助貯留部のブランジャの線形変位は、貯留部から外へ支持剤の変位を引き起こす。同様に、反対方向への線形変位は、支持剤が貯留部に引き込まれることを可能にする。第1の端部で補助貯留部ブランジャに係合するように構成される、従動シャフトを操作する、補助貯留部線形アクチュエータを実装することができ、アクチュエータは、ブランジャに線形変位を提供することが可能である。補助貯留部および任意の関連線形アクチュエータは、粒子送達デバイスプラットフォーム上で支持されてもよい。懸濁液貯留部および補助貯留部は、プラットフォーム上で同一の相対的ブランジャ/貯留部整合を有する、実質的に平行な整合で配置または保持することができる。代替として、他の構成も、本開示の範囲内である。他の実施形態は、第2のプラットフォーム、または支持シリンジ用のユーザ駆動型配列を含んでもよく、例えば、ユーザが、補助貯留部/シリンジを保持し、支持剤をデバイスから放出されている懸濁液中の粒子と組み合わせるようにブランジャを手動で作動させてもよい。

【0016】

本明細書で説明されるデバイスの実施形態は、流体に懸濁させられ得る、任意の種類の微粒子物質の送達を促進するために使用されてもよい。開示されたデバイスの実施形態を用いた送達に好適である代表的な懸濁液は、 1×10^6 個の細胞/mlまたは 1×10^7 個の細胞/mlを含むが、それらに限定されない、任意の選択された細胞濃度で、懸濁液貯留部の中に位置する間葉系幹細胞(MSC)を含むが、それに限定されない。補助貯留部は、（例えば）MSCと組み合わせるための自家10%血小板溶解物溶液を含み得る。任意の好適な組成物の送達パラメータは、それを必要としている患者に放出されるまで、所望の濃度で懸濁されたMSCまたは他の粒子を保つという目標を伴って、以下でさらに詳細に論議されるように、ユーザによって制御することができる。

【0017】

付加的な流体または治療薬が必要である場合、付加的な補助貯留部または補助シリンジを、プラットフォーム上で支持するか、またはデバイスと別様に関連付けることができると理解されたい。加えて、必要とされる場合、1つ以上の付加的な典型的には回転する懸濁液貯留部を、送達デバイス上に含むことができる。したがって、例えば、本明細書で説明されるような送達デバイスは、1つ、2つ、または3つ以上の懸濁液貯留部と、ゼロ、1つ、2つ、または3つ以上の補助貯留部とを含み得る。

【0018】

粒子送達デバイスの実施形態はまた、懸濁液貯留部と患者との間の送達導管が非回転式のままである一方で、懸濁液貯留部が軸の周囲で回転することを可能にする、懸濁液貯留部の出口ポートに動作可能に取り付けられたルアーロック回転継手または「回転アイソレータ」等の回転継手を含んでもよい。したがって、回転継手は、安定した非回転出口点を維持しながら、懸濁液貯留部の回転自由度を提供するように位置付けられてもよい。

【0019】

粒子送達デバイスの代替実施形態は、懸濁液貯留部から残留内容物を一掃するためのシリンジ死容積パーージ機構を含む。完全に作動させられた懸濁液貯留部、すなわち、ブランジャが貯留部筒の中へ完全に押下されたデバイスは、任意の回転継手、導管、および針のように、死容積を含むであろう。貯留部、回転継手、導管、および針の全死容積は、最初に流送された懸濁組成物の30%ほども高くあり得る。したがって、一実施形態では、懸濁液貯留部ブランジャが貯留部の中へ完全に押下されたとき、CO₂または他の好適なガスを運ぶことが可能な滅菌25G針（または他の好適なサイズの針）が、ブランジャのゴ

10

20

30

40

50

ムストッパに到達して、それを穿刺するまで、プランジャの遠位端に挿入される。次いで、針を介して加圧ガスをシリンジ貯留部に挿入し、死容積中の残りの治療懸濁液を一掃するために使用することができる。挿入されるガスの量は、懸濁液を患者に送達するために使用される導管を通して微粒子懸濁液を一掃またはパージするために十分であるべきである。いくつかの実施形態では、デバイスオペレータは、懸濁液貯留部の中の全ての微粒子懸濁液が、パージガスを停止させる前に患者に送達されることを検証するように要求され得る。懸濁液貯留部、回転継手、導管、および針から死容積を除去するために必要とされる圧力は、効果的な送達を可能にするように十分であるが、懸濁液粒子に損傷を引き起こすほど高くなるべきではない。懸濁液シリンジを浄化するための他の実施形態は、シリンジプランジャシールを崩壊させ、懸濁液シリンジ貯留部の中へCO₂または別のガスを入れるために圧力を使用することを含む。次いで、死容積組成物が導管および針を通して患者に移動させられるまで、圧力が上昇させられてもよい。代替として、CO₂または別のガスが、懸濁液貯留部における、またはそこから下流の任意の点で、適切な弁を通してシステムに挿入されてもよい。

10

20

30

40

50

【0020】

粒子送達デバイスの他の実施形態は、支持シリンジから、懸濁液貯留部からの送達管との接合点までの安定した導管を含む。一実施形態では、接合点は、回転継手に取り付けられた管類および任意の提供された補助貯留部に取り付けられた管類が、T字接合を形成するように交わり、懸濁粒子および支持組成物の複合流が、患者の標的部位に送達するために単一の導管の中へ合流させられる、T字弁または継手である。代替として、回転継手および補助貯留部からの管類は、複合懸濁粒子および支持組成物の送達のための単一の出口を有する、混合チャンバに至るか、またはそれを通ることができる。当業者によって理解され得るように、懸濁液貯留部および任意の支持貯留部の線形作動は、患者への送達前に、懸濁液粒子および支持組成物混合のタイミングおよび比率を制御する。

【0021】

本明細書で開示されるある実施形態は、浮動歯車アセンブリを介して回転運動を懸濁液貯留部に提供するように設計されているモータとして実装される、懸濁液貯留部マニピュレータを含む。典型的には、懸濁液貯留部は、無菌であり、プラットフォームから着脱可能であり、それによって、懸濁液貯留部が可搬性であり、場合によっては、使い捨てであることを可能にする。1つの特定の側面では、懸濁液貯留部は、ガラスまたはプラスチック滅菌シリンジであり、シリンジマニピュレータは、粒子送達デバイスプラットフォーム上でその長軸の周囲でシリンジを回転させるように設計されているモータである。別の実施形態では、モータは、単一の方法への定常回転のために、または前後揺動回転のために設計されている。貯留部マニピュレータから懸濁液貯留部へ回転運動を伝達するための他の手段も、本開示の範囲内である。1つの具体的実施形態では、ギアボックスの中の一連の歯車が、例えば、シリンジの1回転あたり700のモータステップ(70/20の歯車比で1モータ回転において200ステップ、200×70/20)を提供するために利用される。以下でさらに詳細に説明されるように、ギアボックスは、ベルト駆動型、摩擦ベース、または他の回転運動伝達方法と比較して、速度、反復性、および迅速に方向を変更する能力が最大限化されるという点で、シリンジ操作の他の手段よりも利点を提供する。

【0022】

上記で説明されるように、本明細書で開示されるデバイスの実施形態は、送達前および中に懸濁液中の微粒子を維持するように構成される。微粒子が、細胞、例えば、間葉系幹細胞であるとき、送達プロセス中の細胞生存の維持が、主な関心事である。一実施形態では、懸濁細胞は、より高い濃度(ミリリットル毎の細胞数)で細胞を流送することによって、および/または比較的高い回転速度において軸の周囲で貯留部を回転させることによって、懸濁液貯留部中で比較的高い濃度において維持される。

【0023】

開示される実施形態は、システムからの送達の準備ができるまで、懸濁液中の粒子を維持するためのシステムを含む。一実施形態では、本システムまたはデバイスは、上記で詳

述される要素と、コントローラとを備える。コントローラは、回転を提供するモータ、またはシリンジあるいは貯留部に対するシリンジプランジャの移動を提供する線形アクチュエータを含むが、それらに限定されない、本デバイスまたはシステムの能動要素に動作可能に接続されるコンピュータまたは専用マイクロプロセッサを伴って実装されてもよい。コントローラは、任意の所望の注射速度または任意の取得可能な懸濁液濃度で、粒子含有溶液を送達するようにプログラムすることができる。コントローラパラメータは、患者の治療上の必要性のために、適正な時間量にわたって適正な送達速度で、懸濁粒子の送達を促進するように事前に判定されてもよい。既述のように、コントローラパラメータはまた、補助貯留部から送達される組成物に関係する種々の送達パラメータの制御を含んでもよい。補助貯留部の制御は、懸濁粒子組成物の送達と協調した支持剤の事前送達、事後送達、および/または混合送達を含むことができるが、それらに限定されない。

10

【0024】

本発明の実施形態は、1つの患者治療場所から次の場所に粒子送達デバイスを移動させる能力を提供する、可搬性であり得る。可搬性実施形態は、粒子送達デバイスプラットフォーム用の台座または他の類似支持体を含んでもよく、台座は、台座へのデバイスプラットフォームの取付を提供する構造を含む。いくつかの側面では、台座は、便利な移転を提供する車輪またはローラを有する。台座はまた、コントローラが他のデバイス要素から分離しており、それと一体化していない場合に、コントローラの取付または支持のための場所を提供してもよい。

【0025】

可搬性台座を特色とする実施形態はまた、懸濁液貯留部から送達部位までの懸濁粒子の移動距離を短縮するように選択される位置にデバイスプラットフォームを配置するための可変長アームを含んでもよい。可変長アームは、患者に極めて近い物理的場所でデバイスプラットフォームを台座の垂直棒に取り付けるためのアダプタを含んでもよい。粒子送達デバイスから患者までの導管長が、対応して短縮される。いくつかの実施形態では、プラットフォームは、患者の標的部位に隣接して、またはその2フィート以内に配置されてもよい。可変長アームの実施形態は、水平面で回転することもでき、したがって、患者および患者の送達部位に対して異なる垂直場所に本システムを位置付けて、懸濁液貯留部を患者に接続するために要求される送達管の長さを最小限化するために使用することができる。

20

30

【0026】

本発明の実施形態はまた、一時的な貯蔵、より長期間の貯蔵、または懸濁液貯留部から患者への粒子の流送および送達中に、懸濁液中の粒子を維持するための方法も含む。方法の実施形態は、好適な速度で、および好適な濃度において、懸濁液中の物品を維持し、それらを患者に送達するために、本明細書で開示されるシステムおよびデバイスの使用を含む。粒子は、細胞、生物製剤、薬剤系治療薬、不安定な乳剤、ポリマー系治療薬、および同等物を含むことができる。

【0027】

粒子が細胞である実施形態では、本明細書で開示される方法は、細胞生存を助長し、部位に送達される細胞の数を増加させることができる。方法の実施形態は、自然流下の定常状態で懸濁粒子を維持し、それによって、患者への懸濁液の投与前に集塊または他の凝集群を形成する粒子の能力を最小限化する、デバイスまたはシステムを利用してもよい。

40

【0028】

本明細書で開示される種々の方法はまた、懸濁粒子と混合される前、後、またはそれと同時に、支持剤の送達も含む。支持剤は、カルシウム、トロンビン、自家血小板溶解物、および同等物を含むことができるが、それらに限定されない。懸濁粒子および支持剤の送達速度または実際の比率は、事前に判定し、上記で論議される送達のパラメータに入力することができる。本明細書で開示される全ての方法は、完全に、または部分的に、専用デジタルコントローラを使用することによって制御されてもよい。代替として、開示された方法は、完全に、または部分的に、人間のオペレータによって制御されてもよい。

50

【 0 0 2 9 】

本明細書で開示される実施形態を特徴付ける、これらおよび種々の他の特徴ならびに利点は、以下の発明を実施するための形態を読み、添付の請求項を精査することから明白となるであろう。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 0 】

【 図 1 】 図 1 は、本明細書で開示されるような粒子送達デバイスの斜視図である。

【 図 2 】 図 2 は、粒子送達デバイスの代替実施形態の斜視図である。

【 図 3 】 図 3 は、本明細書で開示されるような粒子送達デバイスの斜視図である。

【 図 4 】 図 4 は、浮動歯車アセンブリの斜視図である。

10

【 図 5 】 図 5 は、浮動歯車アセンブリ、貯留部、および回転継手の斜視図である。

【 図 6 】 図 6 は、関連装置を伴う浮動歯車アセンブリ、貯留部、および回転継手の斜視図である。

【 図 7 】 図 7 は、圧力フィードバックを特色とするシステムの実施形態の概略図である。

【 図 8 】 図 8 は、圧力フィードバックを特色とするシステムの実施形態の概略図である。

【 図 9 】 図 9 は、ガスパーズ装置を特色とするシステムの実施形態の概略図である。

【 図 1 0 】 図 1 0 は、ガスパーズ装置および廃ガス収集を特色とするシステムの実施形態の概略図である。

【 図 1 1 】 図 1 1 は、ガスパーズ装置および廃ガス収集を特色とするシステムの実施形態の概略図である。

20

【 図 1 2 A 】 図 1 2 A は、プランジャ進行の完了時の貯留部および関連装置の概略図である。

【 図 1 2 B 】 図 1 2 B は、ガスパーズ針の挿入時の図 1 2 A の装置の概略図である。

【 図 1 2 C 】 図 1 2 B は、ガスパーズ針の挿入およびガスパーズの適用時の図 1 2 A の装置の概略図である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 1 】

特に指示がない限り、本明細書および請求項で使用される、成分、寸法、反応条件等の分量を表す全ての数字は、指示された数から $\pm 10\%$ 変動を提供することに関する用語である、「約」という用語によって全ての場合において修飾されるものとして理解されたい。

30

【 0 0 3 2 】

本明細書および請求項では、単数形の使用は、特に記述がない限り、複数形を含む。加えて、「または」の使用は、特に記述がない限り、「および/または」を意味する。また、「～を含む (including)」という用語、ならびに「含む (includes)」および「含まれる (included)」等の他の形態の使用は、限定的ではない。また、「要素」または「構成要素」等の用語は、特に記述がない限り、1 単位を含む要素および構成要素、ならびに 1 単位よりも多くを含む要素および構成要素の両方を包含する。

【 0 0 3 3 】

40

本明細書で開示される実施形態は、懸濁粒子送達デバイス、患者内の標的部位に粒子を送達するためのシステム

、および患者内の標的部位に粒子を送達するための方法を提供する。

【 0 0 3 4 】

加えて、本明細書で定義されるように、「粒子」とは、送達中に流体に懸濁または少なくとも部分的に懸濁されることを必要とする、患者に送達されるときに有用な小離散単位で存在する任意の微粒子、細胞、または他の物質を指す。本明細書で開示される実施形態とともに使用するための粒子は、細胞、例えば、間葉系幹細胞、造血幹細胞、胚性幹細胞、および同等物、生物製剤、薬剤系治療薬、不安定な乳剤、ポリマー系治療薬、例えば、ポリマーマトリクス、ポリマーアセンブリ、および/または機能性ポリマー、マイクロビ

50

ーズ、マイクロスフェア、および同等物を含む。いくつかの実施形態では、粒子は、シリンジまたは送達管の内部表面領域に接着または付着するであろう細胞、例えば、間葉系幹細胞である。例えば、滅菌リン酸緩衝生理食塩水中の1ミリリットルあたり 1×10^6 から 3×10^7 個の自家間葉系幹細胞の懸濁液は、懸濁液中に粒子（幹細胞）を含む。

【0035】

「懸濁される」という用語は、本明細書では、化学技術分野で一般的に容認されている術語体系と一致する様式で使用され、したがって、流体中で支持されている粒子を表す。懸濁粒子は、経時的に流体から沈殿し、集塊になり、凝集し、またはそうでなければ非懸濁状態になる傾向があることに留意することが重要である。本明細書で開示される実施形態は、懸濁液中の粒子の先述の天然性質を克服することに特異的に向けられている。本明細書で使用されるような「懸濁される」という用語は、部分的に懸濁される、または実質的に懸濁される粒子を含む。場合によっては、「懸濁される」という用語は、目的とする粒子が、懸濁液の貯留部または容器の表面に少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、および100%付着していない、任意の流体を含むことができる。他の実施形態では、「懸濁される」という用語はまた、重力の下で「自然流下」の状態にあり、懸濁流体の流体粘度のみによって減速させられる粒子を指すこともできる。いくつかの実施形態では、「懸濁」粒子は、懸濁液貯留部の回転軸の付近に位置し得る。貯留部またはシリンジの回転軸における粒子凝集とは、貯留部またはシリンジの縦軸に実質的に集中している細胞または他の粒子を指す。

10

20

【0036】

本明細書で定義されるように、「貯留部」とは、粒子懸濁液または支持剤を保持または貯蔵するための任意の適切な器具または容器を指す。本明細書で定義されるように、「貯留部」とは、典型的には、流体を貯蔵および送達するために使用される管または貯留部の中にピストン/プランジャを有する、器具を指す。したがって、1つの一般的な種類の貯留部は、シリンジである。本明細書で開示されるシリンジの実施形態は、サイズが0.5ccから60cc以上に及び得る。あるシリンジの実施形態では、シリンジは、1ccシリンジである。シリンジの実施形態は、無菌、使い捨て、かつ複数の医療市場で容易に入手可能である。1つの代表的で限定的なシリンジの実施形態は、Kendall Monoject 1mLシリンジである。

30

【0037】

本明細書で開示される実施形態は、粒子が、患者への送達中に、懸濁液の中、または実質的に懸濁液の中、または部分的に懸濁液の中にとどまらなければならない、粒子の送達に有用である。本明細書で開示される実施形態はまた、それを必要としている患者への非凝集粒子の送達にも有用である。いくつかの実施形態では、粒子は、粒子懸濁液を形成する流体の適切な量の中の細胞である。ある実施形態は、開示される装置が、懸濁流体内で粒子を実質的に均等に懸濁させるときに、優れた結果を提供する。他の実施形態は、開示される装置が、懸濁液貯留部内の選択された場所で粒子を種々の密度で懸濁させるよう使用されるときに、優れた結果を提供する。例えば、本明細書で開示される装置またはデバイスは、回転中に懸濁液貯留部の軸の周囲で粒子の凝集を引き起こすか、または回避するかのいずれかのために利用されてもよい。懸濁液中の粒子の凝集を引き起こすか、または回避する、開示されるシステムおよびデバイスの先述の能力は、送達中に粒子数の維持を提供し、適切である場合、標的部位への送達中に粒子生存を保つのに役立つ。これは、粒子がプラスチックまたはポリマー表面に接着し得、したがって、懸濁流体とともに標的部位に移動する傾向がないであろう、または細胞が表面から強制的に脱離されたときに剪断力によって損傷され得る、細胞であるときに、特に当てはまる。

40

【0038】

本明細書で開示される実施形態は、それを必要としている患者への懸濁間葉系幹細胞、造血幹細胞、内皮幹細胞、胚性幹細胞、非常に小さい胚様幹細胞、割球様幹細胞、軟骨細

50

胞、骨芽細胞、血小板、生物製剤、薬剤系治療薬、不安定な乳剤、ポリマー系治療薬、マイクロビーズ、およびミクロスフェアの送達に非常に適している。「それを必要としている患者」とは、粒子が、関節内、静脈内、筋肉内、皮下、および同等物で既知の標的部位に送達される、特定の粒子を必要としている患者である。

【0039】

本発明による一実施形態は、可搬性粒子送達デバイスである。粒子流送デバイスは、プラットフォームであって、懸濁液シリンジを支持するプラットフォームと、懸濁液シリンジプランジャアクチュエータと、歯車（または他の類似）アセンブリを介して懸濁液シリンジを操作するための1つ以上の手段と、安定した送達導管、例えば、送達管、または他の類似材料から、懸濁液シリンジの移動を単離するための容易に入手可能な製品ルアーロック回転継手とを有する。プラットフォームは、懸濁液シリンジが常に水平配向で維持されるように設計されてもよい。送達導管は、粒子流送デバイスから離して、懸濁粒子を必要としている患者へ懸濁粒子を導くように設計されている。加えて、本明細書の実施形態は、プラットフォームおよび懸濁液シリンジと動作可能に関連付けられる支持シリンジであって、懸濁粒子の生物学的/治療的側面を促進する支持剤の流送および送達のための支持シリンジを含んでもよい。

10

【0040】

一実施形態では、支持プラットフォームは、その上で懸濁液シリンジの操作、例えば、単一方向回転、前後方向回転等を可能にするように、適切に剛性である任意の材料から作製することができる。いくつかの実施形態では、プラットフォームは、剛性ポリマー、金属、セラミック等から成る。一実施形態では、プラットフォームは、第1の端部および第2の端部を有する、長方形であり、第1の端部は、支持スタンドに動作可能に係合させられる。取付部は、固定することができるか、または可撤性であり得、すなわち、支持体の長さに沿って摺動可能または可撤性であり得、それによって、懸濁液シリンジの水平配向を維持しながら、プラットフォームが床から代替的な高さで位置付けられることを可能にする。

20

【0041】

別の実施形態では、プラットフォームの第1の端部は、4本棒型連結を介して可変長アームに動作可能に取り付けられる。可変長アームは、調整可能であるが、プラットフォームが、常に、地面と実質的に水平または重力と実質的に垂直なままであるように、4本棒型連結を採用する。これは、シリンジの縦軸が常に重力ベクトルと垂直なままであるという点で、有用であり、適正な粒子挙動のために重要である。一実施形態では、可変長アームは、屈曲可能または可撓性アームである。可変長アームは、除去可能にスタンドに取り付けられ、典型的には、除去可能に可搬性スタンドに取り付けられる。

30

【0042】

典型的な懸濁液シリンジの実施形態は、本発明の粒子懸濁液を拘束するための能力を有する。懸濁液シリンジの実施形態は、ピストンまたはプランジャ、および貯留部を有する。シリンジ貯留部は、粒子と貯留部表面との間の摩擦低減のために、ならびに貯留部の中および外へのピストン/プランジャの作動のために、平滑な内面を画定する。典型的な貯留部はまた、貯留部管腔の中への限定された侵入も有する。一実施形態では、貯留部は、滅菌使い捨てシリンジである（非使い捨て滅菌シリンジの実施形態は、本発明の範囲内であると想定されるが、使用の間に滅菌を必要とする）。典型的な貯留部は、0.5から30ミリリットルの液体を拘束することができ、例えば、0.5ccシリンジ、1.0ccシリンジ、2.0ccシリンジ、3.0ccシリンジ等である。

40

【0043】

本発明による粒子は、それを必要としている患者に送達するために流体に懸濁される。流体懸濁液は、典型的には、無菌であり、滅菌PBS溶液中の幹細胞、培地中の幹細胞、栄養溶液中の幹細胞、滅菌溶液中のポリマー系治療薬等を含むことができる。溶液は、患者での所望の使用に適切であるように、適切な付随材料、例えば、薬剤、成長ホルモン等を混入できることに留意されたい。

50

【0044】

また、懸濁液は、自己集合ヒドロゲル溶液に懸濁させることができ、溶液は、第1の温度（送達温度）で低粘度液体懸濁液として保たれ、患者の送達部位への送達時にゲルになることも想定される。光または他の外部から提供されるエネルギーを含む、他の液体からゲルへの遷移誘発物を使用することができる。この実施形態では、送達の部位において形成するときに、細胞がゲル内で比較的均等に分布するであろうという事実（例えば、足場材料内の細胞の均等な分布）が特に有用である。この能力で使用するためのゲル例は、「逆熱ゲル化ゲル」、例えば、PLURONIC・RTMおよびTETRONIC・RTMを含む（両方ともあらゆる目的で参照することにより本明細書に組み込まれる、Phelepset al., PNAS (2010), Vol 107, No 8, p 3323および米国特許第7,156,824号も参照）。

10

【0045】

懸濁粒子の典型的な量は、患者の必要性に応じて、0.5ミリリットルから30ミリリットル、より典型的には、0.5ミリリットルから5ミリリットル、最も典型的には、0.5ミリリットルから1.5ミリリットルの間である。

【0046】

懸濁液シリンジを操作するための典型的な手段は、貯留部の回転のためのモータおよび歯車アセンブリを含む。一実施形態では、モータは、貯留部歯車に連結されたモータ駆動歯車を駆動する。モータ/歯車アセンブリは、単一の回転に最大200の個別ステップを提供する。モータ駆動は、各ステップを256のマイクロステップに電子的に分け、1回転あたり179,200ステップの理論的分解能を提供することができる（シリンジ歯車/駆動歯車比が70/20であることに留意されたい）。

20

【0047】

粒子送達デバイスはまた、貯留部を受容し、その中で貯留部の自由回転を可能にする、懸濁液シリンジ軸受支持体も含む。しかしながら、軸受支持体は、作動中にシリンジの縦軸に沿った側方移動を制限または排除する。例えば、軸受支持体は、プランジャ作動によって提供される直線力に抵抗しながら、シリンジの回転を可能にする。いくつかの実施形態では、軸受支持体は、懸濁液シリンジ貯留部およびルアーロック回転継手と一致して、プラットフォーム上の定位置で保持される。

【0048】

懸濁液シリンジ線形アクチュエータは、シリンジの貯留部/管に沿った、およびそれを通した、アクチュエータによる直線力の効率的な伝達を可能にするようにシリンジのプランジャに連結される。線形アクチュエータは、プランジャ上の直線力および軸方向回転の両方のために、第1の端部でプランジャに係合するように構成される従動シャフトを操作する。駆動シャフトの構成された第1の端部（キャリッジ）は、線形アクチュエータの力が一貫しており、かつ安定していることを確実にするように、懸濁液シリンジプランジャに取り付けられている間にプラットフォームレールに沿って進む。

30

【0049】

粒子送達デバイスの実施形態はまた、送達管または他の導管から懸濁液シリンジ操作を単離するためのルアーロック回転継手も含む。回転継手の実施形態は、懸濁液シリンジの送達端から橋架し、送達管の前の回転移動を吸収する。本明細書で使用するための1つの特定の回転継手は、部品番号EW-06464-95を用いて、Cole Parmerによって製造されている。

40

【0050】

図1は、粒子送達デバイス100の1つの例証的实施形態を示す。粒子送達デバイス100は、懸濁液貯留部104を支持するように十分大きい表面積を提供するプラットフォーム102と、ルアーロック回転継手アセンブリ108を含み得る回転継手106とを含む。ルアーロック回転継手108は、懸濁液貯留部104を非回転送達管（図示せず）に接続するために使用されてもよい。送達管の移動が、粒子送達デバイス100と患者の標的部位との間の投与点における引張または牽引につながり得るため、ルアーロック回転継

50

手アセンブリ 108 または他の回転継手は、(回転懸濁液貯留部に対して)比較的静止した位置で送達管を維持するように機能する。粒子送達デバイス 100 はまた、所定の制御可能な粒子送達速度を提供するように、ドライバシャフト 112 または他の好適な手段を介して、力を懸濁液貯留部 104 と関連付けられるピストンまたはプランジャに印加する、懸濁液貯留部線形アクチュエータ 110 を含んでもよい。線形作動の任意の好適な手段が、本開示の範囲内であるが、1つのそのような線形アクチュエータは、Haydon Kerk 21 F4U-2.5 ENG である。

【0051】

本明細書で開示される種々の実施形態は、懸濁液貯留部 104 がプラットフォームに対して貯留部の軸の周囲で回転することを可能にする、プラットフォーム 102 への懸濁液貯留部 104 の取付を提供する機械的連結を含む。したがって、機械的連結は、懸濁液中の粒子を維持するように、本明細書で説明されるような懸濁液貯留部を移動させる。懸濁液貯留部 104 とプラットフォームとの間の機械的連結は、部分的に、好適な歯車装置または別の駆動部、およびモータ 114 (例えば、Lin Engineering 208 ステッピングモータ)を用いて達成することができる。図 1 は、ステッピングモータ 114 によって駆動されるギアボックスアセンブリ 116 の中の浮動貯留部歯車を特色とする。浮動貯留部歯車要素は、以下でさらに詳細に説明される。典型的な実施形態では、浮動貯留部歯車、または懸濁液貯留部 104 とプラットフォーム 102 との間の他の機械的連結は、約 0.01 ~ 5 シリンジまたは貯留部毎秒回転数 (RPS)、より典型的には、0.1 ~ 2 シリンジ RPS を付与するように駆動される。図 1 は、標準取付手段 (例えば、金属支持体 118 を通る金属ねじ)を使用する、プラットフォーム 102 への粒子送達デバイス 100 の要素のそれぞれの取付を示す。ガイドレール 120 は、線形アクチュエータと関連付けられるドライバシャフト 112 および駆動シャフトキャリッジを安定させるために提供される。

【0052】

図 2 は、粒子流送デバイス 200 の代替実施形態の斜視図を示す。図 2 は、可変長アーム 204 の端部に取り付けられたプラットフォーム 202 を示す。アーム 204 へのプラットフォーム 202 の取付は、水平面内でデバイス 200 全体の半径方向移動を可能にし、従来の 4 本棒連結を介して達成することができる。4 本棒連結は、以下でさらに詳細に論議されるように、プラットフォーム 202 および重力が相互と実質的に垂直であることを確実にする。

【0053】

図 2 はまた、ステッピングモータであり得るモータ 208 から懸濁液貯留部 206 に回転エネルギーを伝達するための代替的な機械的連結も示す。図 2 の実施形態では、懸濁液貯留部が半径方向軸受 212 および 214 によって支持され、それによって、回転を可能にしている間に、摩擦を介して回転エネルギーを懸濁液貯留部 206 に伝達するために、ベルト駆動部 210 が利用される。

【0054】

図 2 はまた、懸濁液貯留部プランジャを作動させるための線形アクチュエータ 218 と関連付けられるドライバシャフト 216 の代替的な適応も図示する。図 2 の実施形態では、線形アクチュエータ 218 は、プラットフォームレール 222 に沿ってキャリッジ 220 を移動させる。キャリッジ 220 の線形作動は、貯留部プランジャの制御された押下、したがって、懸濁液中で維持された粒子の制御された排出をもたらす。

【0055】

図 3 は、粒子送達デバイス 300 の代替実施形態を示す。懸濁液貯留部 302 および補助貯留部 304 は、プラットフォーム 306 上で相互と実質的に平行に整合させられる。上述のように、粒子送達デバイス 300 は、随意に、特定の動作上の必要性を満たすように、複数の補助貯留部および複数の懸濁液貯留部を伴って実装されてもよい。各貯留部 302、304 は、図 3 の実施形態ではシリンジを伴って実装され、線形アクチュエータと関連付けられる。具体的には、懸濁液貯留部アクチュエータ 308 および補助貯留部アク

チュエータ 310 である。各アクチュエータ 308 および 310 は、それぞれ、従動シャフト 312、314 を操作する。従動シャフトは、それぞれ、懸濁液貯留部キャリッジ 316 および補助貯留部キャリッジ 318 への取付のために適合される。上述のように、懸濁液貯留部キャリッジ 316 は、懸濁液貯留部プランジャハンドル 320 と連動し、補助貯留部キャリッジ 318 は、補助貯留部プランジャハンドル 322 と連動する。選択された実施形態では、キャリッジは、それに取り付けられたプランジャハンドル形状の受容器 324 および 326 を有してもよい。キャリッジは、従動シャフトによって作動させられる。各キャリッジは、それぞれ、レール支持体 328 および 330 に沿って摺動する。懸濁液貯留部 302 は、本明細書で説明されるように使用中に回転させられることを想起することが重要である。したがって、懸濁液貯留部プランジャと相互作用する受容器 324 は、プランジャおよび線形アクチュエータ駆動シャフトの軸方向整合を確保するようにプランジャハンドルを受容するための陥凹が提供されてもよい。さらに、受容器 324 は、受容器 324 がプランジャの自由回転を可能にすることを確実にする、軸受または他の構造が提供されてもよい。

10

20

30

40

50

【0056】

図 3 はまた、懸濁液貯留部の回転を提供するステッピングモータ 332、および懸濁液貯留部の支持を提供する（ギアボックス 334 内の）浮動歯車アセンブリも示す。以下でさらに詳細に説明されるように、浮動歯車アセンブリは、懸濁液貯留部 302 の回転を可能にするが、線形アクチュエータ 308 によって生成される直線力に対抗する、軸受を提供する。

【0057】

図 4 は、モータから懸濁液貯留部にエネルギーを平行移動させるための浮動シリンジ歯車および関連装置を特色とする、浮動歯車アセンブリ 400 の一実施形態を図示する。浮動シリンジ歯車 402 は、懸濁液貯留部モータ駆動歯車 404 および 2 つの遊び歯車 406 によって幾何学的に拘束される。懸濁液シリンジモータ駆動歯車 404 は、モータシャフト（図示せず）、それによって、懸濁液シリンジステッピングモータに直接連結されてもよい。

【0058】

図 5 は、近位端で浮動歯車 502 によって、遠位端で回転継手 504 によって支持される、懸濁液貯留部 500 の詳細斜視図を提供する。回転継手 504 の一実施形態は、任意の方向への平行移動または任意の軸に沿った回転から回転継手 504 の静止した半分を幾何学的に固定する、係止ピン 508 とともに、ルアーロック継手台 506 を含む。懸濁液貯留部 500 の回転は、回転継手 504 内の表面間の回転によって可能にされる。

【0059】

図 6 は、加えて、上記で説明される、歯車アセンブリ 600、懸濁液貯留部 602、ならびにルアーロック継手 604 および台 606 を示す。浮動シリンジ歯車 608 は、ステッピングモータ 614 に取り付けられた 2 つの遊び歯車 610 および駆動歯車 612 によって、側方平行移動に対して固定され、拘束される。浮動シリンジ歯車は、図 6 の実施形態では従来のシリンジを伴って実装される、シリンジ型懸濁液貯留部 602 の指タブ 616 の外形に合致する、歯車の回転中心またはその付近で圧延されるか、または別様に形成される外形を有する。使用中に、懸濁液貯留部 602 は、懸濁液シリンジ指タブが歯車の合致外形に係合するまでプランジャが浮動シリンジ歯車 608 を通過する状態で、排出側から浮動シリンジ歯車 608 内の開口部に挿入される。次いで、回転継手 604 は、台 606 の中へ固定される。台 606 は、回転継手が回転中に任意の方向への側方変位から保護されていることを確実にする。

【0060】

本明細書で開示される浮動歯車の実施形態は、特に、懸濁液貯留部の正確な回転速度の制御に関して、従来技術の回転技術と比べて有意な改良を提供する。これは、懸濁液貯留部の回転速度、速度、またはパターンが、厳密な治療および生物学的要件に基づくことを考慮し、典型的な懸濁液シリンジの実施形態が、0.5 ~ 3 cc のサイズ範囲内である可

能性が高いことを考慮すると、特に重要である。したがって、モータ、例えば、本明細書で説明されるステッピングモータは、正確な回転精度を提供するように、選択された歯車および駆動電子機器を伴って有利に実装することができる。非限定的実施例では、1回転あたり200ステップを提供するステッピングモータは、256マイクロステップを提供する駆動電子機器と組み合わせられてもよく、理論的分解能を達成するように70/20を提供するギアボックスは、1回転あたり179,200ステップである。

【0061】

本明細書で説明されるように、種々のデバイスの実施形態は、送達前および中に懸濁液中の微粒子を維持するように構成される。微粒子が、細胞、例えば、間葉系幹細胞であるとき、送達プロセス中の細胞生存の維持が、主な関心事である。一実施形態では、懸濁細胞は、より高い濃度（ミリリットル毎の細胞数）で細胞を流送することによって、および/または比較的高い回転速度において軸の周囲で貯留部を回転させることによって、懸濁液貯留部中で比較的高い濃度において維持される。一実施形態では、流体力学的凝集を達成するために必要とされる懸濁液貯留部の毎秒回転数（RPS）は、0.01RPSよりも大きい。他の実施形態では、回転速度は、0.1RPS、0.15RPS、0.2RPS、0.3RPS、0.4RPS、0.5RPS、0.6RPS、0.7RPS、0.8RPS、0.9RPS、1RPS、2RPS、または1から2RPSの間の速度であってもよい。別の実施形態では、懸濁液貯留部は、少なくとも 10×10^6 個の細胞/ml、少なくとも 15×10^6 個の細胞/ml、場合によっては、少なくとも 20×10^6 個の細胞/ml、他の場合においては、少なくとも 25×10^6 個の細胞/mlの流送細胞濃度と併せて選択された速度で回転させられる。

10

20

【0062】

本明細書で開示される実施形態は、ユーザに利用可能である任意の種類のコントローラインターフェースを伴って実装されてもよい。懸濁液貯留部線形アクチュエータの速度および位置、懸濁液シリンジ回転モータ速度および回転範囲、および補助貯留部線形アクチュエータのパラメータを設定および変更するための手段を含む、種々の制御側面をインターフェース上に含むことができる。一実施形態では、懸濁液貯留部回転モータの設定は、シリンジ貯留部の壁から離れた方向への懸濁液中の粒子の半径方向平行移動を誘発するように、シリンジのサイズおよび種類ならびに粒子の種類に対するものである。コントローラの代替実施形態は、患者の脈拍、温度、運動、または他の関連パラメータを監視するための側面を含んでもよい。

30

【0063】

ある実施形態は、圧力フィードバックを制御システムに提供する、力変換器または他の要素を含む。例えば、図7に示されるように、1つの構成は、プランジャ近位端704と、それを押下する線形アクチュエータ708の接触面706との間に位置する、力変換器702を含む。力の測定値は、貯留部の内径、流体の粘度、プランジャ・貯留部摩擦等のシステムパラメータが、力の測定値を貯留部712内の圧力値に変換するために使用される、システムコントローラ710の中へ送給される。次いで、システムコントローラ710は、貯留部712内の一定の圧力、したがって、患者716に送達されている流体、懸濁液、または他の材料を維持するように、線形アクチュエータ708の進行速度を自律的に修正してもよい。パラメータおよび所望の圧力は、上述のような制御インターフェース、例えば、グラフィカルユーザインターフェース714を介して調整されてもよい。超過圧力アラームもまた、グラフィカルユーザインターフェース714上で表示されてもよく、システムパラメータは、種々のアラーム条件に従ってシステムコントローラ710内で調整されてもよい。

40

【0064】

圧力ベースのフィードバックおよび制御を伴う代替実施形態が、図8に示されている。図8の構成では、圧力変換器702が、貯留部712と直接流体連通している。圧力の測定値が、上記で説明されるようにシステムコントローラ710の中へ送給される。システムコントローラ710は、貯留部712内の一定の圧力、したがって、患者716に送達

50

されている流体を維持するように、線形アクチュエータ 708 の進行速度を修正する。圧力パラメータおよび所望の圧力は、グラフィカルユーザインターフェース 714 を介して調整されてもよい。超過圧力アラームもまた、グラフィカルユーザインターフェース 714 上で表示されてもよく、システムパラメータは、種々のアラーム条件に従ってシステムコントローラ 710 内で調整されてもよい。

【0065】

多くの実施形態では、シリンジまたは貯留部プランジャが、完全に押下されたとき、懸濁液および粒子を保持する死容積が、懸濁液貯留部と患者との間に存在する。したがって、死容積は、懸濁液貯留部から下流の回転継手、コネクタ、および針内に存在し得る。ある場合においては、死容積は、最初に流送された懸濁液の量の最大 30% であり得る。選択された実施形態では、懸濁液貯留部、回転継手、導管、および針と関連付けられる死容積から任意の懸濁液または他の注射用物質を一掃するために、流体が使用されてもよい。死容積から懸濁液を一掃するための使用に好適な流体は、滅菌 PBS のような滅菌液体、および医療グレード CO₂ を含むがそれに限定されないガスを含む。さらに、ある場合には、懸濁液または他の注射用物質が貯留部と患者との間で費やす時間を最小限化することが望ましい。経過時間を最小限化することは、例えば、生細胞が患者の関節に注射されている場合に特に重要である。以下で開示される、ある実施形態は、経過時間を最小限化する、死空間を取り除く、または両方のための装置および方法を提供する。

【0066】

図 9 - 11 で図示される一実施形態では、懸濁液の分量全体よりも少ない懸濁液または細胞のパケットが、選択された間隔で貯留部から放出される。シリンジ貯留部から出た後に、懸濁液は、3 方向弁を通して進む。3 方向弁の 1 つの構成は、シリンジ貯留部と流体連通するように、デバイスから患者までの接続管を提供する。いったん所定量の懸濁液がプランジャアクチュエータの力によって弁本体を通過すると、3 方向弁は、滅菌医療ガスの加圧源と流体連通して送達管を接続するように切り替えられる。弁が位置を切り替えるのと同時またはほぼ同時に、プランジャアクチュエータの線形進行が停止させられる。次いで、加圧ガスは、送達管を下って患者の注射部位、典型的には、関節の中へ、この少量の懸濁液を進めさせるために必要な力を提供する。滅菌医療ガスの圧力は、溶液がシリンジプランジャの影響を受けている管類を通して進んでいる場合よりも速い線形速度で、懸濁液内の個々の粒子が進むように選択される。いったん少量の懸濁液が送達管の全長を進み、注射針の遠位端から流出することによって患者に流入すると、接続管がもう一度、シリンジ貯留部と流体連通し、全ての懸濁液が送達されるまで注射プロセスが反復し得るように、3 方向弁は、その元の構成に戻される。

【0067】

注射の全体的な時間は、プランジャアクチュエータがシリンジ貯留部から送達管の中へ懸濁液を押し出す速度によって、懸濁液の個々のパケットがガス圧力によって駆動されるにつれて送達管を下って進む速度によって、制御される。個々の細胞パケットが、注射針、または注射針の遠位開口部にごく接近しているいずれかの他の類似場所に到達するまで、第 1 の速度で接続管を下って進み、次いで、接続管および注射針の最終距離が、第 2 の速度で個々の細胞パケットによって進まれるように、制御方式をさらに精緻化することができる。この実施形態では、該第 1 の速度は、該第 2 の速度よりも速い。

【0068】

上記で説明されるようなガスバージシステムを特色とする種々の具体的実施形態が、図 9 - 11 に示されている。具体的には、図 9 に示されるように、システムは、貯留部から患者への送達管 904 が貯留部 906 と流体連通するように構成される、3 方向弁 902 を含んでもよい。線形アクチュエータ 908 は、貯留部から患者への送達管 904 の中へ少量の流体を前進させるように、貯留部プランジャ 910 を押下する。次いで、システムコントローラ 912 は、貯留部から患者への送達管 904 が調節ガス圧力供給管 914 と流体連通するように、3 方向弁 902 を切り替える。管 914 の中のガスは、ガス圧力調節器 918 によって提供されるガス圧力に依存する速度で、患者送達部位 916 に向かっ

て貯留部から患者への送達管 904 を下って離散流体パケットを進ませる。いったん離散流体パケットが部位 916 で患者に流入すると、システムコントローラ 912 は、送達管 904 が貯留部 906 と再び流体連通するように 3 方向弁 902 の位置を変更し、線形アクチュエータ 908 は、貯留部プランジャ 910 を押下して別の懸濁液パケットに線形アクチュエータ 908 を管 904 の中へ前進させるように起動される。

【0069】

グラフィカルユーザインターフェース 920 を使用して、(ガス調節器 918 を調整することによって制御されるような)離散流体パケットの進行速度、離散流体パケットの量、および貯留部プランジャの進行速度等の手技パラメータを設定することができる。管類の直径、管類の長さ、および他のパラメータ等の種々のシステムパラメータもまた、種々のパラメータの計算におけるシステムコントローラによる使用のために、GUI と関連付けられるメモリおよび論理に入力することができる。

10

【0070】

過剰に多くのガス、例えば、医療グレード CO₂ を、動物または人間の関節に注射することは、生理学的合併症を引き起こし得ることに留意することが重要である。図 10 で図示される実施形態は、管 904 を介して関節に注射されたガスを抽出する方法を提供する。図 10 の実施形態では、廃ガス貯留部 922 が、廃ガス管 924 を介して関節に接続される。ガス流センサ 926 が、廃ガス管 924 と流体連通している。ガス流センサ 926 からの流量の測定値は、アラーム事象(例えば、「関節内のガス量が最大値を超えている」または類似アラーム)を登録するために、システムコントローラ 912 によって使用される。次いで、システムコントローラ 912 は、手技を修正する、および/またはグラフィカルユーザインターフェース 920 を介してアラーム条件をユーザに通知することができる。

20

【0071】

異なる実施形態では、廃ガス貯留部 922 は、異なる形態を成してもよい。1つの形態では、部位 916 における患者内の正味のガス量の増加がゼロに非常に近いような速度で、廃ガス貯留部 922 の内部容積が増加するような能動システムであってもよい。この容積増加は、線形アクチュエータ 908 およびガス流センサ 926 によって提供される情報を使用して、システムコントローラ 912 によって判定される。

【0072】

他の実施形態では、廃ガス貯留部は、受動容器であってもよく、流量センサ 926 からの情報は、単純に、正味の患者ガス量の増加に関する情報をコントローラに、またはグラフィカルユーザインターフェース 920 を介してユーザに提供するために使用される。

30

【0073】

代替として、図 11 に示されるように、貯留部から患者への送達管 904 が患者に流入する点に追加される廃ガス 3 方向弁 928 等の出口を提供することによって、手技中の患者内の正味のガス量の増加が防止されてもよい。システムコントローラ 912 は、患者送達管 904 を下る離散流体パケットの進行中に、ガスが患者送達部位 916 から離れて弁開口部 930 の外へ送られるように、この弁 928 の位置を制御する。いったん離散流体パケットが廃ガス弁 928 の近位開口部に到達すると、システムコントローラ 912 またはユーザは、離散流体パケットが患者 916 の中へ流入するように、弁 928 の位置を変更する。離散流体パケット全体が弁本体 928 を通過した直後に、システムコントローラ 912 またはユーザは、ガスが開口部 930 を通して患者から離れるように指向されるように、弁の位置を再び変更する。

40

【0074】

図 9 - 11 のガスパーズ実施形態は、全体的な注射速度に影響を及ぼすことなく、注射部位への懸濁液の比較的急速な輸送を促進する。先述の実施形態はまた、死空間の問題も解決する。

【0075】

図 12 A - 12 C は、シリンジ本体または筒の中へのプランジャの完全押下時のシリン

50

ジ型懸濁液貯留部および他のシステム要素から死容積を取り除くための別の実施形態を図示する。図 1 2 A は、懸濁液シリンジ 1 2 0 0 の概略図を示す。シリンジプランジャ 1 2 0 2 は、ゴムストッパ 1 2 0 6 を含む。図 8 A はまた、シリンジプランジャを受容するためのシリンジ本体または筒 1 2 0 4 も示す。図 8 A は、懸濁液貯留部からの懸濁液排出直後の先述の要素を図示する。

【 0 0 7 6 】

いったんシリンジプランジャが、図 8 A に示されるように、線形アクチュエータによってシリンジ本体の中へ完全に押下されると、選択された針 1 2 0 8 は、プランジャ 1 2 0 2 のシャフト構成要素を通過するシャフト通路 1 2 1 0 と整合させられてもよい。次いで、針 1 2 0 8 は、図 1 2 B および 1 2 C に示されるように、シャフトおよびゴムストッパ 1 2 0 6 を通過させられてもよい。次いで、針 1 2 0 8 は、浄化ガスまたは液体源（図示せず）に接続されてもよい。浄化ガスまたは液体源は、加圧供給部、あるいは別個の浄化シリンジまたはポンプから提供されるガスまたは液体であり得る。例えば、針は、医療グレード CO_2 源に接続されてもよい。図 1 2 C に示されるように、次いで、シリンジ、回転継手、針、および送達導管から患者内の標的部位へ懸濁液の残留量を押し進めるように、パージガス 1 2 1 2 の制御された量が、死容積の中へ針を通過させられてもよい。

10

【 0 0 7 7 】

代替的な浄化実施形態（図示せず）では、シリンジ本体 / プランジャは、空気圧がプランジャシャフトとシリンジ本体との間の完全押下空間に挿入されることを可能にするように適合される。十分な量の空気圧を受容すると、シリンジプランジャは、死容積の中へ屈曲し、拘束空間から死容積空間の中へ空気圧を入れるであろう。空気圧は、以前の実施形態のように、死容積を通して、およびそこから外へ組成物を押し進めるように作用するであろう。いったん圧力が拘束空間内で軽減されると、プランジャは、その通例の形状を成すであろう。

20

【 0 0 7 8 】

接続ライン内の死空間の問題を解決することへの別のアプローチは、単純に、手技の一部として、滅菌空気または流体で充填された第 2 のシリンジを医師のトレイ上の標準アイテムとして提供することである。懸濁液の制御された注射の完了後、オペレータは、シリンジと回転継手の近位側との間の界面において空の貯留部を除去し、滅菌空気または流体で充填された「パージシリンジ」を取り付ける。この空気または流体は、死空間内に含有された残留懸濁液を患者に押し込む。

30

【 0 0 7 9 】

上述のように、懸濁液シリンジおよび 1 つ以上の支持シリンジからの懸濁粒子および支持剤の随意的な並行作動は、それを必要としている患者への粒子および支持剤の協調した治療または生物学的送達を可能にする。支持剤との懸濁粒子の作動および排出は、物質を患者に送達するために使用される送達管の中で組み合わせることができ、または送達導管に沿った粒子送達デバイスと患者との間の混合チャンバの中で混合させることができる。支持剤は、カルシウム、トロンビン、凝固剤、成長因子、抗凝固剤、希釈剤、生物学的足場材料、血小板溶解物、サイトカイン、鎮痛剤、抗生物質、および同等物であり得る。

40

【 0 0 8 0 】

本発明による実施形態は、粒子流送デバイスと、粒子流送デバイスコントローラ（本明細書では「コントローラ」）とを備える、システムを含む。本発明の実施形態はまた、それを必要としている患者に懸濁粒子を送達するための方法も含む。本発明のシステムおよび方法は、以下でさらに詳細に説明される。

【 0 0 8 1 】

本発明によるシステムの実施形態は、粒子流送デバイスから、それを必要としている患者へ、すなわち、患者への粒子の投与部位への懸濁粒子の送達を可能にするために必要とされる、粒子流送デバイス、コントローラ、および導管または他の管類を含む。したがって、システムの実施形態は、送達管、針、カテーテル、および他の支持装置を含んでもよい。

50

【0082】

本システムの実施形態はさらに、患者に隣接する、より具体的には、患者内の投与の標的部位に隣接する位置に、粒子流送デバイスを位置付けるための粒子流送デバイスに取り付けられた可変長アームを備えることができる。可変長アームは、粒子流送デバイスを患者内の標的部位と流体的に接続するために必要とされる、導管の長さを制限するように提供される。一実施形態では、患者標的部位は、膝であり、可変長アームは、患者の膝に隣接して粒子流送デバイスを設置するように位置付けられる。次いで、導管の長さは、2つのアイテムを接続する必要な長さのみを提供するように調整されてもよい。

【0083】

システムの実施形態は、コントローラを含んでもよい。コントローラは、懸濁液中の粒子を効果的に維持するように粒子流送デバイスを指図または制御するためのコンピュータおよび同等物を含むことができる。したがって、コントローラは、シリンジ操作の種類、シリンジ回転の速度、シリンジアクチュエータが従事する前の時間量、シリンジアクチュエータが直線的に変位させられる速度、および他の動作パラメータを制御してもよい。いくつかの側面では、コントローラは、粒子の送達パラメータを制御するとともに、懸濁液中の粒子を維持するための手段を制御する能力をユーザに提供する、コンピュータである。一実施例では、コントローラは、標的送達部位への粒子の送達のために、所定の時間量にわたって回転軸の周囲で懸濁液シリンジを着実に回転させるように構成される。この実施形態でのコントローラはまた、直線的に懸濁液シリンジまたは貯留部ブランジャを作動させて懸濁液を分注し、それによって、微粒子懸濁液の均一な分布を提供するように構成される。いくつかの実施形態では、送達を開始される前に粒子が均一に懸濁されることを確実にするように、ブランジャによる線形移動の前に懸濁液シリンジが回転させられている間に、所定の時間量が経過する。

【0084】

本システムのいくつかの実施形態はさらに、粒子流送デバイスおよびコントローラに係合して支持する、可搬性スタンドまたは台座を備える。可搬性スタンドは、本発明の粒子流送デバイス、本発明のコントローラ、および本発明の調整可能アームの実施形態を他の患者に移動させ、それによって、本明細書のシステムが患者に移動させられることを可能にし、患者がシステムに移動させられることを可能にしないための能力を提供する。スタンドは、粒子送達デバイスが患者に隣接して操作されることを可能にし、懸濁液中の粒子を維持するための手段が動作中であるときに過剰な不安定性を可能にしないほど十分安定していなければならない。いくつかの実施形態では、可搬性スタンドは、車輪または他のローラを有する。

【0085】

本発明の実施形態は、それを必要としている患者に懸濁粒子を送達するための方法を含む。1つの特定の方法では、本明細書で説明されるシステムは、細胞系治療薬または生物製剤を必要としている患者に懸濁細胞を送達するために使用される。細胞は、置換または再生手技に必要とされる幹細胞であり得、場合によっては、間葉系幹細胞である。方法はまた、懸濁粒子の活性を促進するために必要な支持剤の送達を含んでもよい。

【0086】

方法は、懸濁粒子の送達を必要としている患者を識別することを含む。次いで、静脈内送達、患者上の部位（内部または外部）への直接送達、インプラントへの送達、または他の送達方略を含むが、それらに限定されない、どのような種類の送達が特定の患者に必要とされるかに関して、判定が行われる。開示された方法はまた、患者の必要性を満たすために必要とされる粒子の種類および数を判定することを含んでもよい。一実施形態では、支持剤が、懸濁粒子の活性を促進するように提供される。

【0087】

一実施形態では、所定の濃度の懸濁粒子が、懸濁液シリンジの中に流送される。別の実施形態では、所定の量および濃度の支持剤が、支持シリンジの中に流送され、粒子懸濁液のための適切な回転速度および方向が識別される。本明細書で開示される方法はまた、所

定の時間量にわたって粒子懸濁液を患者に送達することを含む。いったん粒子懸濁液、随意に、支持剤の送達が達成されると、付加的な粒子懸濁液送達が必要とされるかどうかに関して、判定が行われる。

【実施例】

【0088】

以下の実施例は、例証目的のみで提供され、本発明の範囲を限定することを目的としていない。

(実施例1) 粒子送達システムを利用したMSC送達

【0089】

細胞生存および数を検査し、従来の細胞送達技法を使用して送達された細胞生存および細胞数と結果を比較するために、1つの装置の実施形態を使用した。以下の実施例は、それを必要としている患者への細胞の流送および送達のために本発明を使用することの有用性の証拠を提供する。

10

【0090】

間葉系幹細胞を単離し、生体外で拡張させた。細胞を採取し、 5×10^6 個のMSC/mlにおいて滅菌PBS中で濃縮した。細胞の全量を、本明細書で開示されるような装置を介した流送および送達のための部分と、回転しない機械的貯留部の回転側面を有する同一のデバイス(以降では、「対照」と呼ばれる)からの流送および送達のための部分の2つの部分に分離した。各部分は、送達管の同一の長さを通して送達された。

20

【0091】

細胞を、(a)本デバイスを通して、および対照を通して、即時に流送および送達するか、または(b)送達前に開示される装置上で30分間回転させ、あるいは送達前に対照デバイス上で30分間放置させるかの両方を行った。送達管から流出した細胞が、生存能力および細胞数の分析のために細胞分別機を介して分析された。

【0092】

時間0で開示される装置から流出した細胞、および対照から流出した細胞は、総数および生存能力の類似パターンを提供した。しかしながら、30分の時間で対照から流出した細胞は、時間0の対照と比較して、細胞死および損失の増加を示した。対照に反して、細胞懸濁の開示された方法を特色とする装置は、時間0のデータで見られるように、類似する数および生存能力の結果を示し続けた。先述のデータは、開示される実施形態を用いて、細胞を懸濁させ、送達管を通して送達する能力が、エンドユーザに有意な有益性を提供し、従来の技術と比較して、より多くの生存細胞が提供されることを示す。

30

(実施例2) 時間0での高生存能力送達のための針サイズおよび回転速度

【0093】

実施例1で実質的に説明されるように、間葉系幹細胞を採取して調製した。細胞は、50歳の女性または61歳の男性のいずれか一方に由来した。PRP中の 2.3×10^6 個の細胞/mlを、開示される実施形態に類似する装置の中へ流送し、シリンジからの流出時(時間0)に生存能力について検査した。種々のシリンジ回転速度(0~0.04回転/秒(RPS))およびシリンジ針サイズ(22g、25g、および27g)を、時間0での細胞生存への影響について検査した。加えて、PRP中の 2×10^6 個の細胞/mlを、検査装置の中へ流送し、また、シリンジからの流出時(時間0)に生存能力について検査した。0および0.02RPSの2つのシリンジ回転速度、ならびに3つの針ゲージサイズ(22g、25g、および27g)を検査した。任意のシリンジポンプ回転、針サイズで、細胞生存の減少は観察されなかった。

40

【0094】

実施例2は、最大0.04RPSのシリンジ回転速度が、($2 \sim 2.3 \times 10^6$ 個の細胞/mlの細胞濃度において)時間0での細胞生存に最小限の影響を及ぼすか、または全く影響を及ぼさないことを示す。細胞生存への影響は、シリンジ針ゲージが22であろうと、25であろうと、または27であろうと、類似する。

(実施例3) 高細胞濃度が懸濁細胞の生存能力を向上させる

50

【0095】

50歳の女性、56歳の女性、または61歳の男性のいずれか一方から、実施例1で説明されるように間葉系幹細胞を取得した。各患者からの細胞を、時間0において2つの濃度条件下で生存能力について検査した。濃縮細胞の各サンプルを、検査装置の中へ流送し、放置したままにさせるか、または0.02RPSで回転させた。

【0096】

50歳の女性からの細胞は、より高い細胞濃度であるときの時間0で検査されたときに、はるかに向上した生存率を示した。具体的には、シリンジの中へ流送する前に、細胞が 20×10^6 個の細胞/mlまで濃縮されたとき、細胞は、 2.3×10^6 個の細胞/mlで濃縮された細胞と比較して、有意に向上した生存率を示した。より高い濃度で流送された、 5×10^6 個の細胞/mlおよび 15×10^6 個の細胞/mlでの56歳の女性からの細胞生存は、より低い細胞濃度で流送された同一の細胞と比較して、有意に高い生存率を示した。細胞生存は、0.02RPSのシリンジ回転による影響を受けなかった。61歳の男性からの細胞生存は、細胞が 2×10^6 個の細胞/mlまたは 20×10^6 個の細胞/mlのいずれか一方まで濃縮されたときに、時間0で検査された。細胞は、0.02RPSで回転させられたか、検査デバイスの中で固定したままにされたかのいずれかであった。より高い濃度で濃縮された細胞は、より低い細胞濃度で流送された細胞と比較して、予想外により高い生存能力を示した。

【0097】

実施例3でのデータは、より低い濃度での細胞、すなわち、約 2×10^6 個の細胞/mlと比較したときに、 15×10^6 個の細胞/ml以上のより高い濃度での細胞が、より良好であることを示す。細胞生存は、0.02RPSのシリンジ回転によって、時間0で減退させられなかった。

【0098】

実施例3は、患者への間葉系幹細胞の送達中のより高い細胞濃度が、より低い細胞濃度での同様に処理された細胞と比較して、細胞の全体的な生存能力を向上させることを例証する。この実施例でのデータは、本発明のシリンジの実施形態の中へのより高い細胞濃度(15×10^6 個の細胞/ml以上)の流送が、より低い細胞濃度と比較して、向上した生存能力を提供するという点で意外である。

【0099】

種々の実施形態の説明が、例証および説明の目的で提示されているが、包括的、または開示される形態への本発明の限定となることを目的としていない。多くの修正および変形例が、当業者に明白となるであろう。説明され、図で示される実施形態は、本発明の原理、実用的な用途を最も良く説明するため、および当業者が、考慮される特定の用途に適しているような種々の修正を伴う種々の実施形態について本発明を理解することを可能にするために、選択され、説明された。本明細書の全ての参照、特許、または科学雑誌は、あらゆる目的で参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0100】

本開示の種々の実施形態はまた、各従属請求項が、先行従属請求項のそれぞれの制限を組み込む複数の従属請求項、ならびに独立請求項であるかのように、請求項に記載される種々の要素の順列を含むこともできる。そのような順列は、明白に本開示の範囲内である。

【図 1】

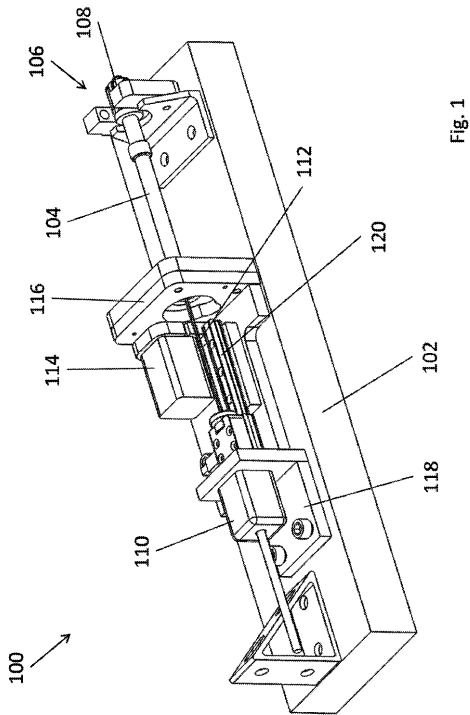


Fig. 1

【図 2】

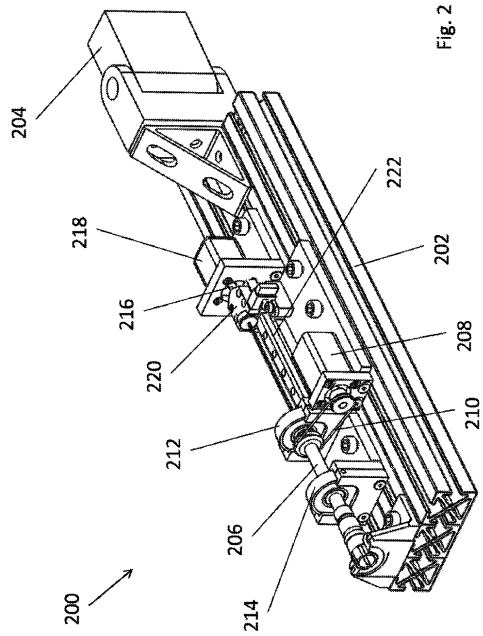


Fig. 2

【図 3】

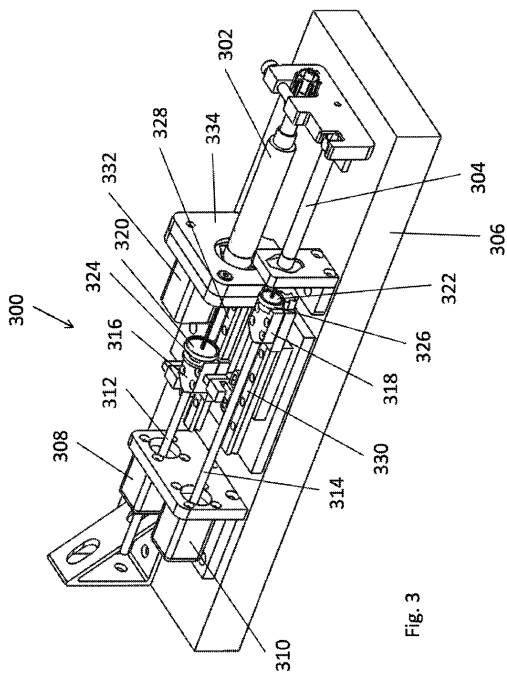


Fig. 3

【図 4】

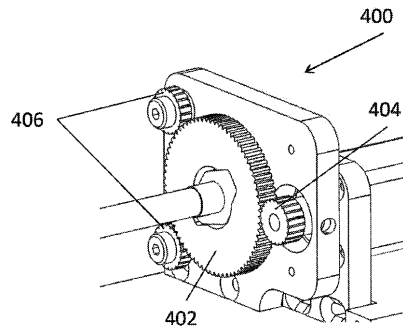


Fig. 4

【図 5】

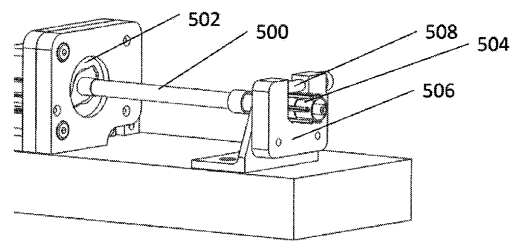


Fig. 5

【図 6】

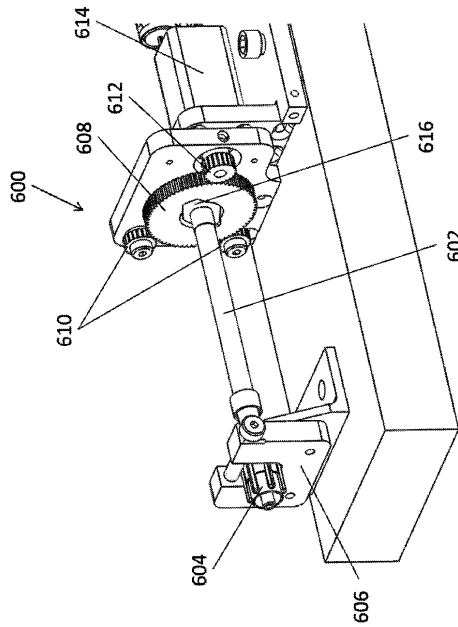


Fig. 6

【図 7】

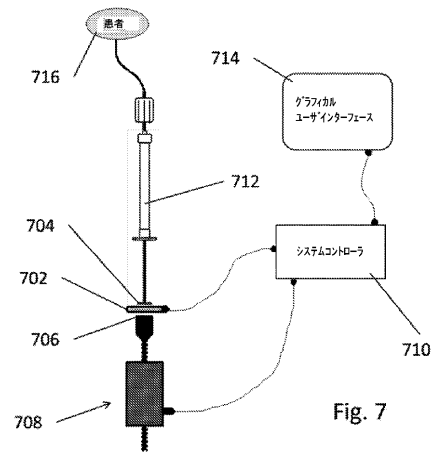


Fig. 7

【図 8】

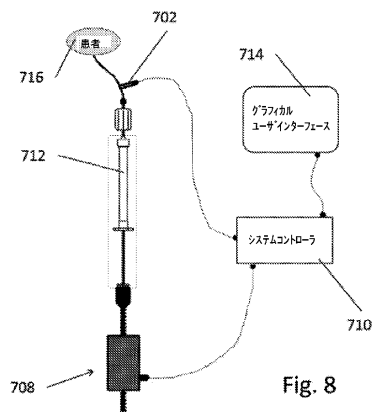


Fig. 8

【図 9】

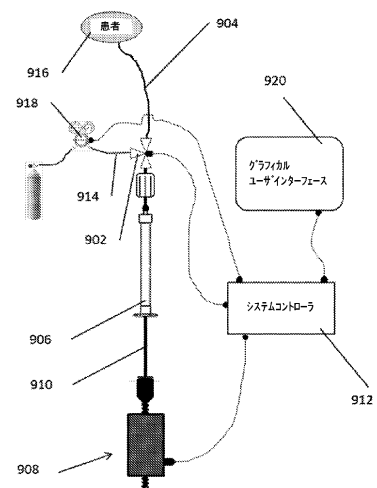


Fig. 9

【図 10】

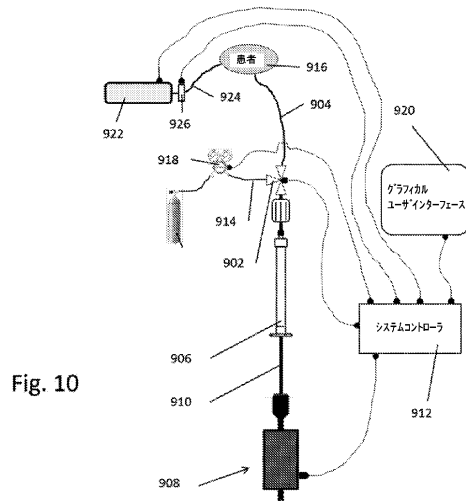


Fig. 10

【図 11】

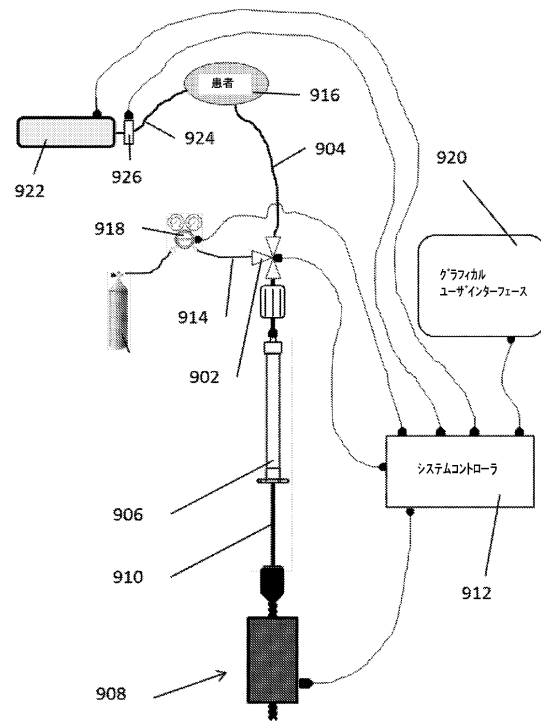


Fig. 11

【図 12 A】

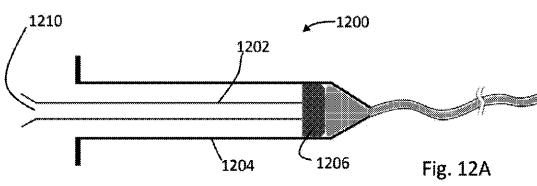


Fig. 12A

【図 12 B】

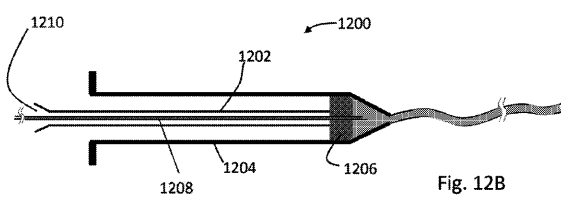


Fig. 12B

【図 12 C】

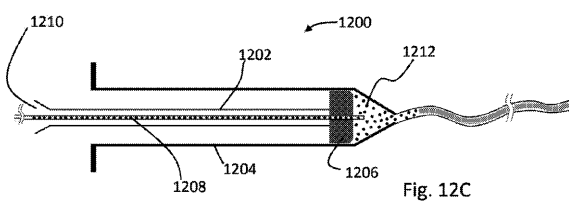


Fig. 12C

【国際調査報告】

61400750026



PCT/US2012/064802 22.02.2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US 12/64802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61M 5/30 (2012.01) USPC - 604/68 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) USPC - 604/68 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 604/68, 58, 70, 71, 72 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, JPAB, EPAB); Google Search Terms: Drug delivery device mesenchymal stem cells plunger pressure gas chamber reservoir rotate base platform motor mixer controller pressure sensor area volume catheter translation rate dosage gel suspension		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	7,156,824 B2 (Rosenman) 06 Mar 2008 (06.03.2008), entire document especially Abstract, col 4, in 55 to col 5, in 15, col 3, in 38-45, col 4, in 35-45, col 6, in 5-15 and col 3, in 28-55; Fig. 5	1-32
Y	US 2010/0331790 A1 (Plumpra) 30 Dec 2010 (30.12.2010), entire document especially Abstract, para [0085], [0091], [0073]-[0074], [0104], [0072] and [0078]	1-32
Y	US 2010/0226903 A1 (Morris et al.) 09 Sep 2010 (09.09.2010), entire document especially Abstract, para [0043]-[0044]	8, 11-18 and 26-31
Y	US 2008/0294096 A1 (Uber et al.) 27 Nov 2008 (27.11.2008), entire document especially Abstract, para [0006], [0229] and [0231]	22-23
A	US 2008/0058763 A1 (Boland et al.) 06 Mar 2008 (06.03.2008), entire document	1-32
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 January 2013 (03.01.2013)		Date of mailing of the international search report 22 FEB 2013
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT USP: 571-272-7774 09.12.2014

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 センテノ, クリストファー ジェイ.

アメリカ合衆国 コロラド 80021, ブルームフィールド, サミット プールバード 403, スイート 201, リジェネレイティブ サイエンシーズ, エルエルシー 気付

(72)発明者 リーチ, ブライアン

アメリカ合衆国 コロラド 80021, ブルームフィールド, サミット プールバード 403, スイート 201, リジェネレイティブ サイエンシーズ, エルエルシー 気付

Fターム(参考) 4C076 AA22 AA95 BB11 FF63 FF68

4C087 BB63 CA04 MA23 MA66 NA13 ZA15 ZA96 ZB11 ZB22 ZC35