

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6557409号
(P6557409)

(45) 発行日 令和1年8月7日 (2019. 8. 7)

(24) 登録日 令和1年7月19日 (2019. 7. 19)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 M 11/00 (2006. 01)

A 6 1 M 11/00 3 0 0 Z

A 6 1 M 11/02 (2006. 01)

A 6 1 M 11/02 Z

請求項の数 40 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2018-515190 (P2018-515190)	(73) 特許権者	517421002
(86) (22) 出願日	平成28年6月3日 (2016. 6. 3)		ノボピクシス・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2018-516734 (P2018-516734A)		Novopyxis, Inc.
(43) 公表日	平成30年6月28日 (2018. 6. 28)		アメリカ合衆国、02139 マサチュー
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/035695		セッツ州、ケンブリッジ、メイン・ストリ
(87) 国際公開番号	W02016/196915		ート・ノース 700、ラボ・セントラル
(87) 国際公開日	平成28年12月8日 (2016. 12. 8)		気付け
審査請求日	平成30年1月25日 (2018. 1. 25)		700 Main Street Nor
(31) 優先権主張番号	62/170, 216		th, C/o Lab Central
(32) 優先日	平成27年6月3日 (2015. 6. 3)		, Cambridge, MA 021
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100101890
			弁理士 押野 宏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 流体送達装置および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

流体送達装置において、
ハウジングと、

前記ハウジング内に配された流体気化器であって、流体を受容し、かつ前記流体から液体粒子のエアゾールミストを生成するように構成されている、流体気化器と、

前記流体気化器により生成された前記エアゾールミストを加速させるように構成されたポンプと、

を含み、

前記ハウジングは、前記ハウジング内に形成された出口を有し、前記出口は、前記流体気化器が前記出口を通して前記ハウジングから前記エアゾールミストを噴出することができるように位置づけられており、

前記ポンプは、流体入口ポートおよび流体出口ポートを含み、前記流体入口ポートおよび前記流体出口ポートは、前記ハウジングの前記出口に隣接して位置づけられており、

前記流体入口ポートは、前記エアゾールミストが前記ハウジングの前記出口を通過した後で、前記エアゾールミストを引き込むように構成されており、

前記流体出口ポートは、前記流体気化器により前記ハウジングから噴出された前記エアゾールミストの経路内へと、前記流体出口ポートから前記エアゾールミストを放出するように構成されている、流体送達装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、
前記流体気化器は、圧電変換器を含む、流体送達装置。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、
前記ポンプは、前記流体気化器により生成された前記エアゾールミストの流路を分裂させるように位置づけられた入口ポートを有し、前記エアゾールミストは、前記入口ポートを通じて前記ポンプに引き込まれ得、
前記ポンプは、前記エアゾールミストを前記ポンプから放出するための出口ポートを有する、流体送達装置。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、
前記ポンプは、前記流体気化器により生成された前記液体粒子のサイズを縮小するように構成されている、流体送達装置。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、
前記ポンプは、前記流体気化器により生成された前記液体粒子の平均のサイズを約 10 分の 1 に縮小するように構成されている、流体送達装置。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、
前記ハウジングは、流体保持貯蔵器を有し、
前記流体気化器は、前記流体保持貯蔵器から前記流体を受容するように構成されている、流体送達装置。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の流体送達装置において、
前記ハウジングは、前記流体を前記流体保持貯蔵器内へ送達させるために、前記ハウジングに形成された入口を有する、流体送達装置。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、
前記流体気化器および前記ポンプは、前記エアゾールミストを生成するように構成され、前記エアゾールミストは、前記エアゾールミストが通過する前記ハウジングの前記出口が組織から約 1 c m 離れて位置づけられている場合に、前記組織内に最大 1 c m まで入ることができる、流体送達装置。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、
前記エアゾールミストは、1 マイクロ秒～600 秒の時間規模で組織内に入るように構成されている、流体送達装置。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、
前記ポンプは、前記エアゾールミストを加速させるように構成され、前記流体気化器から現れる前記エアゾールミストは、所与の送達区域上に集中する、流体送達装置。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、
前記流体送達装置は、組織の細胞を切除することなく前記流体を前記組織内に送達するように構成されている、流体送達装置。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、
前記ハウジングの入口内部に取り外し可能に配されたストッパーをさらに含む、流体送達装置。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

10

20

30

40

50

前記ポンプの前記流体入口ポートおよび前記流体出口ポートは、互いに実質的に平行に延び、また、前記ハウジングの前記出口の長さ方向中心軸に対して横方向に延びている、流体送達装置。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の 流体送達装置 において、

前記流体気化器は、流体保持貯蔵器と前記ハウジングに形成された前記出口との間に配されている、流体送達装置。

【請求項 15】

請求項 1 に記載の 流体送達装置 において、

前記ポンプは、隔膜ポンプを含む、流体送達装置。

10

【請求項 16】

請求項 1 に記載の 流体送達装置 において、

前記ポンプは、軸流ファンを含む、流体送達装置。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の 流体送達装置 において、

前記ハウジングは、前記流体気化器および前記ポンプに電子的に連結された起動スイッチを含む、流体送達装置。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の 流体送達装置 において、

前記起動スイッチは、前記流体気化器および前記ポンプを同時に起動するように構成されている、流体送達装置。

20

【請求項 19】

請求項 17 に記載の 流体送達装置 において、

前記ハウジングは、使用者によって把持されるように構成されたハンドル部分と、前記流体気化器および前記ポンプが内部に配された本体部分と、を含む、流体送達装置。

【請求項 20】

請求項 17 に記載の 流体送達装置 において、

前記ハウジングは、前記流体気化器および前記ポンプに電力を供給するための電源を含む、流体送達装置。

【請求項 21】

請求項 20 に記載の 流体送達装置 において、

前記電源は、バッテリーを含む、流体送達装置。

30

【請求項 22】

請求項 1 に記載の 流体送達装置 において、

前記ハウジングに取り外し可能に嵌めることができ、かつ前記流体を前記ハウジングに送達するように構成された、カートリッジをさらに含む、流体送達装置。

【請求項 23】

請求項 22 に記載の 流体送達装置 において、

前記カートリッジは、前記流体に関し、前記ポンプの選択されたポンプスピードおよび前記流体気化器の選択された振動周波数を含む、投薬指示またはタイミング指示のうちの少なくとも 1 つを前記 流体送達装置 に与えるように構成されている、流体送達装置。

40

【請求項 24】

請求項 22 に記載の 流体送達装置 において、

前記 流体送達装置 は、前記カートリッジが前記ハウジングに嵌められない限り、動作できないように構成されている、流体送達装置。

【請求項 25】

請求項 23 に記載の 流体送達装置 において、

前記ハウジングは、起動スイッチを含み、前記起動スイッチは、前記流体気化器および前記ポンプに電子的に連結されており、前記カートリッジの前記投薬指示に従って前記流体気化器および前記ポンプを同時に起動するように構成されている、流体送達装置。

50

【請求項 26】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

前記ハウジング上に配されており、かつ前記流体気化器の周波数と、前記ポンプのポンプスピードおよび装置動作の持続時間のうちの少なくとも 1 つと、を変更するように構成された、コントローラをさらに含む、流体送達装置。

【請求項 27】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

前記ハウジング上に配されており、かつ前記流体送達装置から患者の皮膚までの距離を決定するように構成された、センサをさらに含む、流体送達装置。

【請求項 28】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

前記ハウジング内に配されており、かつ前記流体送達装置の向きを決定するように構成された加速度計およびジャイロ스코ープに電子的に連結されたセンサをさらに含む、流体送達装置。

【請求項 29】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

少なくとも約 500 ダルトンの分子量を有する薬剤を含む流体をさらに含む、流体送達装置。

【請求項 30】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

少なくとも約 800 ダルトンの分子量を有する薬剤を含む流体をさらに含む、流体送達装置。

【請求項 31】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

化粧品に許容可能な局所用担体を含む流体をさらに含む、流体送達装置。

【請求項 32】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

油 - 水エマルジョンを含む流体をさらに含む、流体送達装置。

【請求項 33】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

DNA、たんぱく質、ウイルス、ファージ、細菌、RNA、mRNA、miRNA、アプタマー、安定 RNA、iRNA、siRNA、化学物質、小分子、およびプラスミドのうちの少なくとも 1 つを含む流体をさらに含む、流体送達装置。

【請求項 34】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

吸入、目への送達、耳内送達、直腸送達、経口送達、および膣送達のうちの少なくとも 1 つのために構成された、蒸発した流体をさらに含む、流体送達装置。

【請求項 35】

請求項 1 に記載の流体送達装置において、

細胞内送達、核内送達、組織内送達、植物内送達、ポリマー送達、およびたんぱく質構造送達のうちの少なくとも 1 つのために構成された、蒸発した流体をさらに含む、流体送達装置。

【請求項 36】

流体送達装置において、

ハウジングと、

前記ハウジング内部に配された流体気化器であって、流体を受容するように、かつ慣性が優位を占める流体様式を前記流体中に作り出すことによって前記流体から個々の合体していない液滴のエアゾールミストを生成するように、構成されている、流体気化器と、

前記ハウジング内部に配されており、前記エアゾールミストを加速させるように構成された、加速システムと、

10

20

30

40

50

を含み、

前記ハウジングは、前記ハウジング内に形成された出口を有し、前記出口は、前記流体気化器が前記出口を通して前記ハウジングから前記エアゾールミストを噴出することができるように位置づけられており、

前記加速システムは、流体入口ポートおよび流体出口ポートを含み、前記流体入口ポートおよび前記流体出口ポートは、前記ハウジングの前記出口に隣接して位置づけられており、

前記流体入口ポートは、前記エアゾールミストが前記ハウジングの前記出口を通過した後で、前記エアゾールミストを引き込むように構成されており、

前記流体出口ポートは、前記流体気化器により前記ハウジングから噴出された前記エアゾールミストの経路内へと、前記流体出口ポートから前記エアゾールミストを放出するように構成されている、流体送達装置。

10

【請求項 37】

請求項 36 に記載の流体送達装置において、

前記流体送達装置は、1 以上のウェーバー数を有する蒸発した流体を噴出するように構成されている、流体送達装置。

【請求項 38】

請求項 36 に記載の流体送達装置において、

さらに、前記流体送達装置は、1 ~ 100 の範囲のウェーバー数を有する蒸発した流体を噴出するように構成されている、流体送達装置。

20

【請求項 39】

請求項 36 に記載の流体送達装置において、

前記流体送達装置は、10 ~ 50 の範囲のウェーバー数を有する蒸発した流体を噴出するように構成されている、流体送達装置。

【請求項 40】

流体送達装置において、

ハウジングと、

前記ハウジング内の流体保持貯蔵器と、

前記ハウジング内部に配されており、前記流体保持貯蔵器から流体を受容するように、かつ前記流体から液体粒子のエアゾールミストを生成するように構成された、圧電変換器であって、前記ハウジングは、前記ハウジングに形成された出口を有し、前記出口は、前記圧電変換器が前記出口を通じて前記ハウジングから前記エアゾールミストを噴出することができるように位置づけられている、圧電変換器と、

30

前記ハウジングの前記出口に隣接して位置づけられた入口ポートおよび出口ポートを有するポンプであって、前記入口ポートは、前記ハウジングの前記出口から噴出された前記エアゾールミストを前記ポンプに引き込むように構成され、前記出口ポートは、前記圧電変換器により前記ハウジングから噴出された前記エアゾールミストの経路内へと、前記出口ポートから前記エアゾールミストを放出するように構成されている、ポンプと、

を含む、流体送達装置。

【発明の詳細な説明】

40

【開示の内容】

【0001】

〔関連出願〕

本出願は、米国特許法第 119 条 (e) の下、参照により全体として本明細書に組み込まれる 2015 年 6 月 3 日出願の米国仮特許出願第 62 / 170 , 216 号の優先権の利益を主張するものである。

【0002】

〔分野〕

細胞を含有する表面に流体を送達するための方法、システム、および装置を提供する。

【0003】

50

〔背景〕

患者の組織中への分子の局所的送達ならびに細胞中への物質のトランスフェクションおよび／または導入のための流体送達は、既存のテクノロジーの制約を受ける。薬品を含有する流体を患者内部の局所的地点に送達することは、抗生物質の局所的送達、糖尿病の治療、種々の遺伝性疾患、新しいがん治療、および化粧品用途の数の拡大など、さまざまな処置のための重要な流体送達方法である。具体的には、経皮的送達とは、患者の皮膚を横断することで薬品を送達することを指す。一例として、抗生物質の経皮的送達は、好ましくは、皮膚および軟組織の感染症を治療するのに使用される。この局所的治療は、従来の経口および／または静脈内送達メカニズムが効果的でないか、または理想的とは言えない場合、あるいは異なる送達装置および方法の組み合わせを一緒に使用して送達結果を改善することができる場合に、特に重要となり得る。プラスミドまたはベクターなどの大分子を、皮膚細胞内など、局所的表面上の細胞内に送達することも重要となり得る。

10

【0004】

局所的送達のために経皮的送達アプローチを使用することは、皮下注射よりも優れている。皮下注射は、痛い場合があり、針の再利用もしくは誤用による感染症のリスクがあり得、また、医療廃棄物を生じるためである。

【0005】

経皮的送達へのアプローチはいくつかあり、それぞれ、特定の適用に対する有効性の点で、変動する。経皮的パッチは、皮膚の外層に直接貼ることができる。しかしながら、これらのパッチは、わずか約10 μmの厚さの角質層に浸透するにすぎない。よって、分子の大部分は、角質層を横断することができない。皮膚と直接接触するための要件により、感染症のリスクもある。

20

【0006】

他のアプローチには、化学的促進剤の使用およびイオン導入法が含まれる。別のアプローチは、超音波の使用である。電気穿孔法、または電圧パルスの使用も、経皮的送達に使用されてきた。マイクロニードルも経皮的送達に使用されており、これは、角質層を物理的に貫通することで、小分子が患者の皮膚の障壁を横断できるようにする、非常に短い針からなるものである。マイクロニードルは、皮膚層にミクロンサイズの穴を作って小分子用の開口部を作ることによって、皮膚透過性を高める。しかしながら、これらのアプローチはすべて、皮膚を刺激する可能性があり、多くのものが、広範に使用するには高価すぎる。

30

【0007】

したがって、薬品を送達するための現行のアプローチは不適切であり、容易に投与され得、かつ／または、できるだけ皮膚刺激および痛みを生じない形で、組織への薬品の局所送達をもたらすための装置および方法が、依然として必要とされている。

【0008】

DNA、RNA、プラスミド、およびたんぱく質を含むがこれらに限定されない、ある範囲の分子を細胞にトランスフェクトするための流体送達方法は、やはり現在の制約を受ける。細胞内への送達は、遺伝子療法に、また、CRISPR編集方法と共に使用されるのに、極めて重要である。物質を細胞内に導入するための標準的アプローチには、電圧を細胞膜全体に印加して、物質を入らせる孔を作る電気穿孔法、リボソームの送達を用いる化学的トランスフェクション試薬（リポフェクタミンなど）の使用、マイクロインジェクション、および細胞透過性ペプチド（CPP）の使用が含まれる。

40

【0009】

これらの方法の大半は、細胞へのショックにより、かなりの細胞死をもたらす。いくつかの事例では、電気穿孔法または化学的トランスフェクションは、周囲環境に敏感で、かつ標準的な送達方法により細胞死する傾向がある細胞のいくつかのサブセットには適合性がない。有効で毒性のない送達は、特に、大量にはない細胞（CAR-T療法のため患者から単離され、遺伝子をトランスフェクトされるT細胞集団など）における課題である。これらの事例では、毒性が高い方法は、遺伝子改変細胞による治療の効き目に深刻な影響

50

を及ぼす。

【0010】

大分子は、これらの方法のいずれかを用いて患者の細胞内に局所的に送達することができない。遺伝子を患者の細胞内にトランスフェクトするのにしばしばウイルスが用いられるが、このアプローチには制約があり、いくつかの外的な効果をもたらすことがある。

【0011】

例えばサーチャツールとして、もしくは治療環境において、さまざまな環境で使用される、さまざまな種類の分子を細胞株内に送達するための、より穏やかで、より効果的な局所的アプローチが必要とされている。よって、本開示は、流体をより効果的に送達するための方法、システム、および装置を提供する。

10

【0012】

〔概要〕

流体送達装置を使用するための、さまざまな方法および装置を提供する。

【0013】

一実施形態では、ハウジングを含む流体送達装置が提供される。流体気化器が、ハウジング内に配されており、流体を受容するように、かつその流体から液体粒子のエアゾールミストを生成するように構成されている。流体気化器により生成されたエアゾールミストを加速させるように構成されたポンプも設けられている。

【0014】

流体送達装置は、さまざまな形で変化し得る。例えば、流体気化器は、圧電変換器を含み得る。別の実施例では、ポンプは、流体気化器により生成されたエアゾールミストの流路を分裂させるように位置づけられた入口ポートを有してよく、エアゾールミストは、入口ポートを通じてポンプに引き込まれ得る。ポンプは、エアゾールミストをポンプから放出するための出口ポートも有し得る。さらに別の実施例では、ハウジングは、流体を流体保持貯蔵器内へ送達させるために、ハウジングに形成された入口を有し得る。別の実施例では、ポンプは、流体気化器により生成された液体粒子のサイズを縮小するように構成され得る。さらに別の実施例では、ポンプは、流体気化器により生成された液体粒子の平均のサイズを約10分の1に縮小するように構成され得る。一実施形態では、ハウジングは、流体保持貯蔵器を有してよく、流体気化器は、貯蔵器から流体を受容するように構成され得る。別の実施形態では、流体気化器およびポンプは、エアゾールミストを生じるように構成され得、このエアゾールミストは、エアゾールミストが通過するハウジングの出口が組織表面から約1cm離れて位置づけられている場合に、組織内に最大1cmまで入ることができる。組織または組織表面は、細胞、または細胞を含有する表面を含み得る。別の実施例では、エアゾールミストは、1マイクロ秒～600秒の時間規模で組織または細胞の中に入るように構成され得る。さらに別の実施例では、ポンプは、エアゾールミストを加速させるように構成されてよく、流体気化器から現れるエアゾールミストは、所与の送達区域上に集中する。

20

30

【0015】

一実施形態では、装置は、組織の細胞を切除することなく流体を組織内に送達するように構成され得る。一実施例では、装置は、ハウジングの入口内部に取り外し可能に配されたストッパーを含み得る。別の実施例では、ハウジングは、ハウジング内に形成された出口を有してよく、この出口は、流体気化器がこの出口を通してハウジングからエアゾールミストを噴出することができるように位置づけられている。さらに別の実施例では、ポンプは、エアゾールミストがハウジングの出口を通過した後で、エアゾールミストを引き込み、加速させるように構成され得る。さらに別の実施例では、ポンプは、流体入口ポートおよび流体出口ポートを含んでよく、流体入口ポートおよび流体出口ポートは、ハウジングの出口に隣接して位置づけられている。さらに別の実施例では、ポンプの流体入口ポートおよび流体出口ポートは、互いに実質的に平行に延びてよく、また、ハウジングの出口の長さ方向中心軸に対して横方向に延びてよい。別の実施例では、流体気化器は、貯蔵器とハウジングに形成された出口との間に配され得る。

40

50

【0016】

一実施形態では、ポンプは、隔膜ポンプを含み得る。別の実施形態では、ポンプは、軸流ファンを含み得る。さらに別の実施形態では、ハウジングは、流体気化器および/またはポンプに電子的に連結された起動スイッチを含み得る。さらに別の実施形態では、起動スイッチは、流体気化器およびポンプを同時に起動するように構成され得る。さらに別の実施形態では、ハウジングは、使用者によって把持されるように構成されたハンドル部分と、流体気化器およびポンプが内部に配された本体部分と、を含み得る。一実施例では、ハウジングは、流体気化器およびポンプに電力を供給するための電源を含み得る。別の実施例では、電源は、バッテリーを含み得る。さらに別の実施例では、装置は、ハウジングに取り外し可能に嵌めることができ、かつ流体をハウジングに送達するように構成された、カートリッジを含み得る。さらに別の実施例では、カートリッジは、流体に関し、ポンプの選択されたポンプスピードおよび流体気化器の選択された振動周波数を含む、投薬指示および/またはタイミング指示を装置に与えるように構成され得る。さらに別の実施例では、装置は、カートリッジがハウジングに嵌められない限り、動作できないように構成され得る。さらに別の実施例では、ハウジングは、起動スイッチを含んでよく、起動スイッチは、流体気化器およびポンプに電子的に連結されており、カートリッジの投薬指示に従って流体気化器およびポンプを同時に起動するように構成され得る。

10

【0017】

別の実施例では、装置は、ハウジング上に配されており、かつ流体気化器の周波数およびポンプのポンプスピードならびに/または装置動作の持続時間を変更するように構成された、コントローラを含み得る。別の実施例では、装置は、ハウジング上に配されており、かつ装置から患者の皮膚までの距離を決定するように構成された、センサを含み得る。さらに別の実施例では、装置は、ハウジング内に配されており、かつ装置の向きを決定するように構成された加速度計およびジャイロ스코ープに電子的に連結されたセンサを含み得る。さらに別の実施例では、装置は、流体を含んでよく、この流体は、少なくとも約500ダルトンの分子量を有する薬剤を含む。さらに別の実施例では、装置は、最大で約800ダルトンの分子量を有する薬剤を含む流体を含み得る。なおさらに別の実施例では、装置は、少なくとも約800ダルトンの分子量を有する薬剤を含む流体を含み得る。一実施形態では、装置は、化粧品に許容可能な局所用担体を含み得る。別の実施形態では、装置は、油-水エマルジョンを含む流体を含み得る。さらに別の実施形態では、装置は、DNA、たんぱく質、ウイルス、ファージ、細菌、RNA、mRNA、miRNA、アプタマー、安定RNA、iRNA、siRNA、化学物質、小分子、およびプラスミドのうちの少なくとも1つを含む流体を含み得る。さらに別の実施形態では、装置は、吸入、経口送達、目への送達(ocular delivery)、耳内送達、直腸送達、および膣送達のうちの少なくとも1つのために構成された、蒸発した流体を含み得る。さらに別の実施形態では、装置は、細胞内送達、核内送達、および組織内送達のうちの少なくとも1つのために構成され得る、蒸発した流体を含み得る。別の実施形態では、装置は、植物内送達(intra-plant delivery)、ポリマー送達、およびたんぱく質構造送達のうちの少なくとも1つのために構成された、蒸発した流体を含み得る。

20

30

【0018】

別の態様では、ハウジングを含む流体送達装置が提供される。流体気化器は、ハウジング内部に配されており、流体を受容するように、かつ慣性が優位を占める流体様式(fluid regime)を流体中に作り出すことによって流体から個々の合体していない液滴のエアゾールミストを生成するように、構成されている。装置は、ハウジング内部に配されており、エアゾールミストを加速させるように構成された、加速システムも含む。

40

【0019】

装置はさまざまな形で変化し得る。例えば、装置は、1以上であるか、または、約1~100の範囲であり、より好ましくは約10~50の範囲である、ウェーバー数を有する蒸発した流体を噴出するように構成され得る。

【0020】

50

別の態様では、流体送達装置は、ハウジング内に流体保持貯蔵器を有するハウジングを備える。圧電変換器は、ハウジング内部に配されており、貯蔵器から流体を受容するように、かつその流体から液体粒子のエアゾールミストを生成するように、構成されている。ハウジングは、ハウジングに形成された出口を有し、この出口は、圧電変換器が出口を通じてハウジングからエアゾールミストを噴出することができるように、位置づけられている。ポンプは、ハウジングの出口に隣接して位置づけられた、入口および出口を有する。入口ポートは、ハウジングの出口から噴出されたエアゾールミストをポンプに引き込むように構成され、出口ポートは、圧電変換器によりハウジングから噴出されたエアゾールミストの経路内へと、出口ポートからエアゾールミストを放出するように構成されている。

【0021】

10

別の態様では、ミストを生成する方法が提供され、この方法は、第1のミストを生じる流体気化器に流体を送達することを含む。流体気化器は、第1のミストから第2のミストを生じるポンプへと、このミストを送達する。

【0022】

ミストを生成する方法は、多くの方法で変化し得る。例えば、第2のミストは、第1のミストに比べて、縮小されたサイズを有し得る。別の実施例では、流体気化器は、圧電変換器を含み得る。さらに別の実施例では、流体気化器に流体を送達することは、流体気化器と流体連通している流体保持貯蔵器に流体を送達することを含み得る。さらに別の実施例では、流体は、取り外し可能なカートリッジを用いて流体気化器に送達され得る。さらに別の実施例では、流体気化器により生成された第1のミストの流路は、ポンプの入口ポ

20

【0023】

一実施例では、方法は、ポンプおよび流体気化器それぞれの出口を、組織または細胞などの表面に隣接して位置づけることをさらに含んでよく、ポンプおよび流体気化器から患者の皮膚までの距離は、センサにより検出され得る。さらに別の実施例では、流体は、少なくとも約500ダルトンの分子量を有する薬剤を含み得る。別の実施例では、流体は、最大で約800ダルトンの分子量を有する薬剤を含み得る。さらに別の実施例では、流体は、少なくとも約800ダルトンの分子量を有する薬剤を含み得る。さらに別の実施例では、流体は、化粧品に許容可能な局所用担体を含み得る。なおさらに別の実施例では、流体は、油-水エマルジョンを含み得る。一実施形態では、流体は、流体中に懸濁したDNA、たんぱく質、ウイルス、ファージ、細菌、RNA、mRNA、miRNA、アプタマー、安定RNA、iRNA、siRNA、およびプラスミドのうちの少なくとも1つを含み得る。別の実施形態では、ハウジング上のスイッチを起動することで、吸入、経口送達、目への送達、耳内送達、直腸送達、および膣送達のうちの少なくとも1つのために構成された第1のミストおよび第2のミストを生成することができる。さらに別の実施形態では、ポンプは、流体気化器により生成された第1のミストの粒子の平均のサイズを約10分の1に縮小することができる。さらに別の実施形態では、方法は、第1のミストの流れおよび第2のミストの流れを、目、耳、創傷、やけど、感染症、手術部位、単離細胞、および組織の切片中の複数の細胞から選択された部位に向けることを含み得る。

30

40

【0024】

別の態様では、ミストを作り出す方法が提供され、この方法は、エアゾールをハウジングに導入することと、ハウジングがエアゾールのミストをハウジングの第1の出口から放出するように、ハウジング上のスイッチを起動することと、を含む。ミストは次に、ミストの液滴が衝突しばらばらになるように、ハウジング内のポンプの入口に引き込まれ、ポ

50

ンプの第2の出口によって、ハウジング内の第1の出口からミストの経路内へと放出される。

【0025】

別の態様では、ミストを作り出す方法が提供され、この方法は、エアゾールをハウジングに導入することと、ハウジングがエアゾールのミストをハウジングの第1の出口から放出するように、ハウジング上のスイッチを起動することと、を含む。ミストは次に、ハウジング内部のポンプによって、ポンプから出る排気を用いて、加速される。ミスト中の液滴は、衝突しばらばらになって加速する。

【0026】

本発明は、添付図面と共に理解される以下の詳細な説明により、さらに十分に理解されるであろう。

【0027】

〔詳細な説明〕

本明細書に開示する装置および方法の構造、機能、製造、および使用の原理の全体的な理解を提供するため、特定の例示的な実施形態を説明する。これらの実施形態のうちの1つ以上の実施例が、添付図面に例示されている。本明細書に具体的に記載され、添付図面に例示された装置および方法が非限定的な例示的な実施形態であること、また、本発明の範囲が特許請求の範囲によってのみ定められることを、当業者は理解するであろう。例示的な一実施形態に関連して例示または説明された特徴部は、他の実施形態の特徴部と組み合わせることができる。このような改変および変形は、本発明の範囲に含まれることが意図されている。

【0028】

さらに、本開示では、実施形態の同じような名前の構成要素は、概して同様の特徴部を有するので、特定の実施形態において、同じような名前の構成要素それぞれの各特徴部は、必ずしも十分に詳述しない。さらに、開示されたシステム、装置、および方法の説明に、線形または円形の寸法が使用される範囲で、このような寸法は、このようなシステム、装置、および方法と共に使用され得る形状の種類を制限することを意図していない。当業者は、このような線形および円形の寸法と等価なものが、任意の幾何学的形状について容易に決定され得ることを、認識するであろう。システムおよび装置、ならびにそれらの構成要素のサイズおよび形状は、少なくとも、システムおよび装置が使用される被験者の解剖学的構造、システムおよび装置と共に使用される構成要素のサイズおよび形状、ならびにシステムおよび装置が使用される方法および処置によって左右され得る。

【0029】

一般的に、組織または細胞に浸透すると共に、装置と組織または細胞とを直接接触させる必要なしに、あらゆる組織刺激および/または痛みを最小限に抑えることができる、流体ミストストリームを生じる方法および装置が提供される。例示的な実施形態では、これらの方法および装置は、経皮的な流体送達に使用されるが、流体を体内で組織に塗布する外科的アプローチで使用されてもよい。

【0030】

例示的な実施形態では、ハウジングを有する流体送達装置が提供され、ハウジングは、流体保持貯蔵器と、ハウジング内に配され、貯蔵器から流体を受容し、かつその流体から変形可能な液体粒子のエアゾールミストを生成するように構成された、圧電変換器と、圧電変換器により生成されたエアゾールミストを、中を通してポンプで送るよう構成されたポンプと、を備える。ハウジングのハンドルは、装置を通る流体の流れを引き起こすように起動され得るトリガを有し得る。ハンドルは、使用者が片手でハンドルを把持すると同時にその同じ手の指でトリガを操作することができるようなサイズにされ得る。取り替え可能なバッテリーなどの電源が、ハンドルの内部に位置し得るか、あるいは、ハンドルは、外部電源に接続されるように、プラグもしくはコード、またはこれら2つの任意の組み合わせを含み得る。電源は、装置の本体内に位置してもよい。ハウジングの本体は、入口および出口を有し得る。入口は、注射器またはカートリッジなどの流体供給装置から流

体を受容するように構成され得る。入口は、貯蔵器および圧電変換器の上流にあってよい。出口は、通路を提供するように構成され得、流体は、この通路を通して装置から出ることができる。出口は、ポンプに隣接して位置づけられ得る。例示的な実施形態では、出口から放出された流体は、ポンプに引き込まれ、その後、ポンプから放出され得る。出口およびポンプの具体的な配列は、細胞内に入るよう細胞膜にわたって、または、組織細胞を切除することなく組織に浸透するのに効果的な流体ストリームを作り出すことが分かっている。深く浸透することで、流体は、先行技術の方法と比べて、より長い期間にわたり組織内部にとどまる。この具体的な配列は、先行技術の流体送達装置と比べて、はるかに大きいサイズを有する分子の送達を可能にすることも分かっている。この特定の配列は、さらに、大分子（プラスミドなど）を細胞内に送達することができる。

10

【0031】

図1～図4は、装置1の一実施形態を示し、装置1は、概して、ハンドル11と、ハンドルから延びる本体12と、を有するハウジング10を含む。例示されたハウジング10は、（図4で分かるように）上部10tおよび下部10bの2つの部品から形成され、これらは、互いに嵌合してハウジング10を形成し、ハウジング内部に内部空洞を画定している。ハウジング10は、把持するためのハンドル部分11と、ハンドル11から延びる本体部分12と、を含む。ハウジング10は、プラスチックまたは金属など、任意の剛性材料で作られ得る。例示されたハウジング10は、受台15内に設置されているのが図示されている。受台15は、ハウジング10が中に置かれる受容基部として例示されているが、受台15は、ハウジング10を収容することのできる任意の構造体であってよいことを、当業者は認識するであろう。例えば、受台15は、垂直な構造体、他の装置もしくは設備に取り付けられた構造体、および/または使用者に固定可能な構造体（ベルトに固定可能な構造体など）であってよい。受台15は、ハウジング10を定位置に固定する特徴部など、他の特徴部を含むこともできる。これらは、例えば、クリップ、クランプ、磁気保持具（magnetic holdings）、ストラップ、またはハウジング10と共に動作可能な任意の他の固定機構を含み得る。受台15は、ハウジング10に、またはハウジング10内部の電源に電力を供給するように動作可能な、充電または出力機構をさらに含み得る。例えば、受台15は、ケーブル、ワイヤ、コイル、または装置に電力を供給するか、もしくは充電するための任意の他の機構を含み得る。受台15は、プラスチック、金属、またはハウジング10を保持することのできる生地など、任意の剛性または軟性材料で作られ得る。他の実施形態では、ハウジングは、受台を使用せずに支柱なしで立つように設計され得る。

20

30

【0032】

例示されたハウジング10のハンドル11は、近位端部11pと、遠位端部11dと、を有する。ハンドル11は、概ね円筒形で細長い形状であるが、ハンドル11は、ピストルグリップ、ペンシルグリップ、ハサミのグリップ、または任意の他の構成など、使用者が片手でハンドルを握ることができる任意の形状またはサイズを有することができる。さらに図示するように、ハンドル11は、トリガ13を含む。例示されたトリガ13は、下部10bのハウジング下部表面上に位置するが、トリガ13は、装置1上の任意の場所、例えば、ハンドル11の上部もしくは下部、または本体12の上部もしくは下部、またはそれらの任意の側面、に位置づけられ得る。トリガ13の起動は、ハウジング内部でポンプ40および圧電変換器30を起動するのに有効であるが、トリガ13を解放することで、ポンプ40および圧電変換器30の使用が終わる。例示されたトリガ13はポンプ40および圧電変換器30を起動するが、トリガ13の起動は、装置のさまざまな異なる機能および/またはプロセスを起動させることができることを、当業者は認識するであろう。例えば、トリガの起動は、選択可能なポンプスピードならびに/または振動および電圧の周波数それぞれで、ポンプおよび/または圧電変換器の起動を引き起こすことができる。例示されたトリガ13は、（図4および図6で分かるように）ボタンカバー13c、ボタンブラケット13b、およびハウジング10内部の回路基板50に電気的に連結されるスイッチ13sを含む。しかしながら、トリガ13は、ダイヤル、スライド、レバー、ノブ

40

50

、ボタン、タッチスクリーン、またはタッチパネルなど、回路基板 50 に電氣的に連結されることができる、任意のタイプのスイッチであってよい。トリガ 13 は、装置が特定の距離内にあるか、または障壁（例えば、患者の皮膚）に押しつけられた場合に自動的に起動することができる距離センサまたは圧力センサなど、任意のタイプのセンサであってよい。

【0033】

ハンドル 11 の近位端部 11p 内では、（図 4 で分かるように）電源 17 が回路基板 50 に電氣的に連結されている。電源 17 は、（図 6 で分かるように）バッテリーコネクタ 17c を備えた取り替え可能なバッテリー 17b として図示されている。しかしながら、電源 17 は、装置に電力を供給するように構成された任意のものであってよい。例えば、電源 17 は、ハンドルの近位端部 11p から延び、かつコンセントもしくは電源に差し込まれるように構成された、再充電可能なバッテリー、またはコードであってよい。電源 17 は、使用者により取り替え可能であってよい。例えば、ハウジング 10 の上部 10t および下部 10b は、図 4 に示すように分離可能であってよい。または、ハンドルの近位端部 11p は、電源 17 へのアクセスを提供するために取り外し可能なバッテリーカバー（不図示）を含み得る。

【0034】

図 2 に示すように、ハウジングの本体 12 は、流体がハウジング 10 内に送達されるのを可能にするために入口 18 を有する。例示された入口 18 は、その中に設置されたストッパー 14 を有し、ストッパーが取り外された状態で、入口 18 はカートリッジ 21 を受容するように構成され得る。入口 18 は、装置に加えられる流体を受容し、流体は、図 3 で分かるようにハウジング 10 の出口 16 から放出され得る。例示された入口 18 は、約 0.1 mm ~ 約 10 cm の径の円筒形チャネルとして成形されている。例えば、この径は約 1.5 mm であってよい。しかしながら、入口 18 は、流体を受容するため、ならびにストッパー 14 および / もしくはカートリッジ 21 を受容するために必要な任意の形態でサイズ決めされ、かつ / または成形されてよいことを、当業者は認識するであろう。他の形状は、非限定的な例として、立方形の受容チャネル、受容スロット、または受容トレイを含む。例示された出口 16 も、約 0.1 mm ~ 約 10 cm の径の円筒形チャネルとして成形されている。例えば、この径は約 1.5 mm であってよい。しかしながら、やはり、出口 16 は、流体の放出を可能にするのに必要な任意の形態でサイズ決めされ、かつ / または成形されてよいことを、当業者は認識するであろう。図 2 に示すストッパー 14 は、ヘッドおよびプラグを有するが、ストッパーは、コルク、スナップ式のカバー、またはキャップなど、入口 18 を流体密封する任意の形態をとることもできる。

【0035】

カートリッジ 21 は、（図 4 で分かるように）入口 18 内に導入され、その後貯蔵器 20 まで下流に流れる流体を受容することができる。カートリッジ 21 は、1 種類の流体、または物理的障壁もしくは混和しない障壁（例えば、油相）などのさまざまな機構により分離される複数種類の流体を受容することができる。カートリッジ 21 は、装置 1 と相互作用し得る電氣的構成要素も収容することができる。例えば、カートリッジ 21 は、回路基板 50 と直接または無線で相互作用し、かつ、流体の種類に関する指示および / もしくは詳細、投薬情報、分散速度 (dispersal rates)、分散時間、またはカートリッジ 21 内に収容された流体に関する任意の他の詳細を含む信号を回路基板 50 に供給することができる、電氣的構成要素を含み得る。カートリッジ 21 は、カートリッジ 21 から入口 18 および / または貯蔵器 20 への流体の導入を自動制御する、電氣的構成要素、物理的構成要素、または流体構成要素を、カートリッジ 21 自体の中に収容することもできる。例えば、カートリッジ 21 は、特定の流体流量を可能にするように特に成形されるか、またはサイズ決めされてよい。さらに、複数のカートリッジ 21 を一緒に使用して、装置に導入されるべき流体の組み合わせを提供することができる。例示されたカートリッジ 21 は、入口 18 に挿入されるまでカートリッジ 21 から流体が流れるのを防ぐ、密封されたポート 22 も有する。例えば、密封されたポート 22 は、挿入時に入口 18

により穿刺されるゴムもしくはプラスチックのシールを有し得る。別の実施例として、密封されたポート 22 は、入口 18 への挿入を感知し、装置の起動時に流体が流れるのを可能にする、電氣的構成要素を有し得る。カートリッジ 21 は、円筒形の形状を有するものとして例示されているが、可撓性ポーチまたは立方形の構造体など、流体を保持し、かつ入口 18 に導入されることができる、任意の形状を使用することができる。さらに、カートリッジ 21 は、流体を保持することができる任意の材料、例えば、剛性または可撓性のプラスチックまたはガラスで作られてよい。

【0036】

例示された装置は、入口と流体連通している貯蔵器をさらに含む。貯蔵器は、入口を通じて装置に加えられる流体を受容することができる、装置のハウジング内の流体保持チャンバであってよい。貯蔵器は、入口およびカートリッジの下流、かつ圧電変換器の上流にある。貯蔵器が図示されているが、装置は、貯蔵器を含まなくてもよく、代わりに、カートリッジが貯蔵器を形成することができる。カートリッジは、圧電変換器への装置の流体ストリーム内に直接流体を導入することができる。

【0037】

他の実施形態では、装置またはその一部は、1 回限りの使用として設計されてよく、かつ/または使い捨てであってよい。流体は、使用中および/または直前の使用中に、貯蔵器の中に、貯蔵器を収容する装置の一部の中に、かつ/または装置の流体ストリームにつながるポートおよび/もしくはチャンネルの中に、導入され得る。

【0038】

図 7 および図 8 で分かるように、貯蔵器 20 は、圧電変換器 30 につながる実質的に 90° の角度がついた曲がり角を有する、実質的に L 字型の円筒形状のチャンバの形態である。しかしながら、当業者には認識されるであろうが、貯蔵器 20 は、立方形の構造など、流体を保持することができる任意の形状および/または容積を有し得る。貯蔵器の容積は変化してもよく、一実施形態では、約 1 μ L ~ 500 mL であってよい。

【0039】

前述のとおり、圧電変換器は、貯蔵器の下流、かつハウジングの出口の上流に位置する。圧電変換器は、貯蔵器と流体連通していて、流体は、重力によって、または、ポンプ、毛管現象、電磁力、真空吸引、電気泳動、吸い上げ、もしくは電気浸透流の使用を通じるなど、流体の流れを引き起こすことができる任意の他の方法によって、貯蔵器から圧電変換器に流れる。接触の際、圧電変換器は、流体を液体粒子のエアゾールミストの形態の流体液滴へと分離するように構成されている。流体液滴は、圧電変換器内で互いに衝突し、互いから分離することができ、液滴サイズをさらに縮小する。圧電変換器から放出される際、流体液滴は、流体、任意の出口状況、スプレーの方向、および流体液滴が圧電変換器において生成される際の振動の周波数など、さまざまな要因に応じて、(層流と乱流との間の) 遷移流様式、または急速な液滴合体および/もしくはさらなる液滴崩壊を引き起こし得る乱流様式で流れる。層流様式は、層間の分裂がない、平行な層での流れを特徴とする流動様式であり、乱流様式は、無秩序な特性変化を特徴とする流動様式である。装置は圧電変換器に関連して記載されているが、金属、セラミック、または導電性隔膜など、エアゾールミストを生じるために流体の液滴への分離を引き起こすように構成された任意の構成要素が使用され得ることを、当業者は認識するであろう。

【0040】

図 4 ~ 図 6 に例示されるように、圧電変換器 30 は、貯蔵器 20 から下流に、かつ出口 16 から上流に設けられる。圧電変換器 30 は、ねじ 32 によって貯蔵器 20 に連結され、圧電変換器 30 と貯蔵器 20 との間の通路は、O リング 33 で密封されている。圧電変換器 30 は、図 9 および図 10 でさらに詳細に示す圧電板 31 を有し、圧電板 31 は、流体の液滴への分離を駆動するため、また、流体から液体粒子のエアゾールミストを生成するために、超音波周波数で振動および/または発振することができる。変換器は、例えば、Homidics によって製造され得る。しかしながら、他の変換器を使用してもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

圧電変換器 30 は、回路基板 50 に電氣的に連結され、トリガ 13 が起動すると起動され得る。圧電板 31 の振動の周波数は、流体のより大きな分離、またはより小さい分離を引き起こすように変化し得る。圧電板の振動の周波数は、例えば、1 kHz ~ 10 MHz で変化し得る。圧電変換器 30 に印加される電圧も変化してよい。電圧は圧電変換器に応じて変化し得るが、電圧は、例えば、- 30 ~ 30 V であってよい。振動の周波数および / または電圧は、手動または自動で変化し得る。例えば、周波数および / または電圧は、回路基板 50 に直接もしくは無線で連結され、制御基板 50 に信号を送信することができるコントローラ (不図示) の使用を通じて手動で、または、カートリッジ 21 からの信号に基づいて自動で、変化し得る。コントローラは、ハウジング 10 上に位置づけられるか、もしくはハウジング 10 とは別個のダイヤル、ノブ、パネル、または一連のボタンなど、振動の周波数に対する制御を与えるのに必要な任意の形態をとることができる。コントローラは、装置 1 を制御するか、または送達の時間を調節するために、予め設定されたプログラムを含むこともできる。

10

【 0 0 4 2 】

圧電変換器 30 は、圧電板 31 から出口 16 を通じて流体液滴を放出する。圧電変換器により生成される流体液滴のストリームのサイズは、流体および圧電変換器に応じて変化する。例えば、これらのストリームは、容積が約 1 μ L ~ 約 10 mL の範囲のマイクロストリームであってよい。ここでは圧電変換器 30 は出口 16 を通じて流体液滴を放出するが、圧電変換器 30 は、ハウジング 10 内部に流体液滴を放出することもできる。放出の方向および / もしくは力、ならびに / または流体の滴のサイズは、例えば、振動の周波数および / または電圧を変化させることによって、変化し得る。

20

【 0 0 4 3 】

ハウジングから放出されると、流体液滴は、ポンプ、または液滴を遷移流様式もしくは乱流様式にすることによって流体液滴を加圧しかつ / もしくはばらばらにする能力を提供する同様の構成要素と、相互作用することができる。ポンプは、装置のハウジング内部に置かれ得る。しかしながら、ポンプは、流体液滴と相互作用し得る限り、どこに置かれてもよい。ポンプは、ポンプ入口とポンプ出口と、を有し得る。ポンプ入口は、ハウジングの出口から流れる流体と相互作用するように位置づけられ得る。ポンプ入口は、流体液滴をポンプに引き込むことができる。流体の約 10 ~ 90 % の範囲の量の流体が、ポンプに引き込まれてよく、ポンプの力は、排気流によって直接ポンプに引き込まれないエアゾールを加速させ得る。流体液滴は、ポンプのポンプ作用および / またはポンプの排気流を通じて加速され得る。ポンプは、例えば、ポンプの流体経路を通じて液滴を引き寄せることによって、および、例えば、ポンプの排気によって、加速度をさらに増大させ、流体液滴のサイズを縮小することができる。例えば、ポンプ内の流体液滴は、より速いスピードまで加速され得、互いと衝突し続け、液滴サイズをさらに縮小することができる。次に、ポンプは、ポンプ出口を通じて流体液滴を放出することができる。ポンプ出口は、ポンプから放出された流体液滴がハウジングの出口から放出された流体液滴と相互作用するように位置づけられ得る。2 つの放出された流体液滴のストリームは、互いに影響を及ぼし、衝突し、横断し、相互作用し、かつ / または分裂させることができる。この相互作用により、流体液滴は、さらにサイズが縮小され、さらなる速度が与えられ得る。この相互作用により、層流および乱流の両方の特性を有する遷移流も生成され得る。流体液滴は、ポンプから離れて加速して、患者の組織または細胞の膜に衝突することができる。この衝突により、さらに液滴のサイズが縮小され得る。その結果、流体液滴は、組織を通過することができる。流体液滴は、組織を通過する際にそれら本来の機能を保持することができ、そのため、機能性流体液滴が患者の組織深くに投与される。圧電変換器とポンプとの両方を組み合わせて使用することで、流体液滴は、流体液滴が組織に衝突した際に、例えば約 10 分の 1 以上に、サイズが著しく縮小され、速いスピードで加速されることができる。

30

40

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、軸流ファン (不図示) などのファンを、ポンプの代わりに、

50

または、ポンプに加えて使用して、乱流を生じることができる。例えば、ファンは、ポンプの下流に置かれてよく、ポンプを出る流体液滴は、ファンに引き込まれて追加の乱流環境を作り出し、組織に到達する前に流体液滴間でのさらなる衝突を可能にすることができる。そのような他の流体分裂要素を、ポンプの代わりに、またはポンプに加えて使用して、衝突時に流体液滴サイズを縮小し、現れる流体ミストのさらなる集中を促進し得ることを当業者は認識するであろう。

【 0 0 4 5 】

図 1 1 および図 1 2 に例示されるように、ポンプ 4 0 は、圧電変換器 3 0 に隣接して置かれている。ポンプ 4 0 は、内側空洞が中に形成されたハウジングの形態である。図 6 を参照すると、ポンプ振動ジャケット 4 3 が、ポンプ 4 0 の振動を低減させるために、ハウジングの周囲に配され得る。図 1 1 および図 1 2 にさらに示すように、ポンプ 4 0 は、ポンプ入口 4 1 およびポンプ出口 4 2 を含み、ポンプ入口 4 1 およびポンプ出口 4 2 は、ポンプ 4 0 の空洞と流体連通しており、圧電板 3 1 およびハウジング 1 0 の出口 1 6 からの流体液滴の流れに影響を及ぼすように位置づけられている。具体的には、例示されたポンプ入口 4 1 およびポンプ出口 4 2 は、互いから距離をおいて位置づけられており、互いに実質的に平行に延びる中心軸を有している。ポンプ入口 4 1 およびポンプ出口 4 2 はそれぞれ、ハウジング 1 0 の出口 1 6 から出る流体の流れの経路内へと、ポンプ 4 0 から延びる。ポンプ入口 4 1 およびポンプ出口 4 2 は共に、図 1 2 に例示されるように、ハウジング 1 0 の出口 1 6 の軸と 9 0 ° 未満の角度を形成している。さまざまな実施形態では、ポンプ入口 4 1 およびポンプ出口 4 2 と、ハウジング 1 0 の出口 1 6 の軸との角度は、ポンプ入口 4 1 およびポンプ出口 4 2 が圧電板 3 1 およびハウジング 1 0 の出口 1 6 からの流体液滴の流れに影響を及ぼし得る限り、例えば約 6 0 ° ~ 約 9 0 ° で変化し得る。

【 0 0 4 6 】

ポンプ入口 4 1 およびポンプ出口 4 2 の構成は変化し得る。例示された実施形態では、ポンプ入口 4 1 は円筒形チャネルとして成形される。一実施形態では、ポンプ入口 4 1 は、約 0 . 1 m m ~ 約 1 0 c m の内径を有する。例えば、この径は約 1 . 5 m m であってよい。ポンプ入口 4 1 は、ポンプと共に動作し、流体液滴を引き込むのに必要な任意の形態でサイズ決めされ、かつ / または成形され得ることを、当業者は認識するであろう。例示されたポンプ出口 4 2 も、円筒形チャネルとして成形され、ポンプ出口 4 2 は、同様に、変化する径を有し得る。一実施形態では、この径は約 0 . 1 m m ~ 約 1 0 c m であってよい。例えば、この径は約 1 . 5 m m であってよい。ポンプ入口 4 1 と同様、ポンプ出口 4 2 は、ポンプ、および放出されるべき流体の量に応じて、サイズおよび / または形状が変化してよい。

【 0 0 4 7 】

ポンプ 4 0 も、その中を通る流体の流れを促進するためにさまざまな構成を有し得る。図 1 1 に示すように、例示されたポンプ 4 0 は、空気式隔膜ポンプである。隔膜ポンプの非限定的な一例は、Gardner Denver の Thomas により提供される 3 0 1 3 V D / 0 , 7 / E / D C 隔膜ポンプである。使用中、流体液滴は、ポンプ 4 0 内部で加速される。ポンプ 4 0 のポンプスピードおよび / または圧力を変えることは、流体液滴のスピードおよび / またはサイズおよび / または放出方向に影響を及ぼし得る。ポンプ 4 0 が、回転翼型ポンプまたは容積型ポンプなど、流体液滴のサイズを縮小し、かつ / または圧電変換器および / もしくはハウジングの出口からの流体液滴の流れに影響を及ぼすことができる、任意のポンプであってよいことを、当業者は認識するであろう。

【 0 0 4 8 】

ポンプ 4 0 は、回路基板 5 0 に電氣的に連結されており、トリガ 1 3 が起動すると起動され得る。ポンプスピードおよび / またはポンプ圧力は、手動または自動で変化し得る。例えば、このスピードおよび / または圧力は、回路基板 5 0 に直接もしくは無線で連結され、制御基板 5 0 に信号を送信することができるコントローラ (不図示) の使用を通じて手動で、または、カートリッジ 2 1 からの信号に基づいて自動で、変化し得る。コントローラは、圧電変換器 3 0 と同じコントローラであってよいか、あるいは、別個のコントロ

ーラであってよい。コントローラは、ハウジング 10 上に位置づけられるか、もしくはハウジング 10 とは別個のダイヤル、ノブ、パネル、または一連のボタンなど、ポンプスピードおよび/またはポンプ圧力に対する制御を与えるのに必要な任意の形態をとることができる。

【0049】

前述のとおり、使用中、ポンプ 40 は、ポンプ出口 42 から流体液滴を放出する。流体液滴の放出の方向および/または力は、例えば、ポンプスピードおよび/またはポンプ圧力を変化させることによって、変化し得る。流体液滴は、ハウジングの出口 16 から流れるスプレー出力中へ逆流し、流体スプレー出力は、分子の送達またはトランスフェクションのため、患者の組織を通過するか、または細胞の中に入る。流体は、任意の分子量の任意の流体からなることができる。圧電変換器とポンプとの組み合わせは、例えば 1 cm 以上の深さまで組織の中に入るサイズを有する流体のミストまたはストリームを生じるのに有効であることが分かっている。その結果、より高い分子量を有する流体が使用され得、組織中に浸透する。例示的な実施形態では、流体は、約 500 ダルトン以上の分子量を有する。流体の分子量は、約 500 ダルトン～約 800 ダルトンであってもよい。分子量は、800 ダルトン超、または 500 ダルトン未満であってもよい。装置 1 を通過した後、得られる流体液滴は、サブミクロンの範囲であり、皮膚の毛穴（約 3 μm ）を通過して浸透することができる。放出後の流体液滴のフローストリーム（flow stream）の速度および幅は、使用される流体、および圧電変換器、およびポンプ、および径が約 0.1～5 cm で変化し得る出口のサイズに応じて、変化し得る。しかしながら、速度は、例えば、0.1～0.2 L/秒であってよく、スプレー出力の幅は、例えば、約 1 cm であってよい。

【0050】

特定の例示的な実施形態では、流体は、創傷を治療するのに使用される薬物である。例えば、流体は、任意の抗生物質、例えば、セフトロリンなど、皮膚および軟組織の感染症を治療するための抗生物質であってよい。セフトロリンのような抗生物質などの流体の機能性は、流体が流体液滴へと変換されて患者の組織を通過する際に維持され得る。さらに、装置 1 は、皮膚および軟組織の感染症の治療など、さまざまな経皮的送達目的に使用され得るが、流体は、例えば切開外科技術（open surgical techniques）、内視鏡技術、または腹腔鏡技術により、体内組織に送達され得ることを、当業者は認識するであろう。他の実施形態では、装置は、鼻腔内に流体を送達するように構成され得る。さまざまな実施形態では、流体は、吸入、経口送達、目への送達、耳内送達、直腸送達、および膣送達のうちの少なくとも 1 つのために構成された、蒸発した流体であってよい。蒸発した流体は、耳または目のうちの少なくとも 1 つへ送達されるように構成され得る。蒸発した流体は、送達のために細胞および/または細胞層および/または組織層および/または植物細胞層を収容するプレート、ウェル、または他の表面上に送達され得る。

【0051】

流体は、化粧品に許容可能な局所用担体であってよい。例えば、化粧品に許容可能な局所用担体は、以下の 5 種類：湿潤剤、乳化剤、皮膚軟化薬、保水剤、芳香剤のうちの 1 つ以上から選択された成分を含み得る。ある実施形態では、化粧品に許容可能な局所用担体は、前述した種類うちの 2 つ以上からの成分、例えばそれらの種類のうちの少なくとも 3 つ以上からの成分、を含む。いくつかの実施形態では、化粧品に許容可能な局所用担体は、水、乳化剤、および皮膚軟化薬を含む。化粧品に許容可能な局所用担体は、溶液、懸濁液、マイクロエマルジョンおよびナノエマルジョンなどのエマルジョン、ゲル、固体、ならびにリポソームであってよい。

【0052】

いくつかの実施形態では、流体は、油-水エマルジョンを含み得る。流体は、DNA、たんぱく質、ウイルス、ファージ、細菌、RNA、mRNA、miRNA、アプタマー、安定 RNA、iRNA、siRNA、およびプラスミドのうちの少なくとも 1 つを含むこ

ともできる。装置および流体は、遺伝子編集および／または遺伝子送達などの、C R I S P R操作および／または適用に使用されるように構成されてもよい。

【0053】

前述のとおり、装置1は、回路基板を含む。回路基板は、電源、トリガ、ポンプ、カートリッジ、および／または圧電変換器に連結され得る。回路基板は、電源、スイッチ、ポンプ、カートリッジ、および／または圧電変換器と、直接または無線で相互作用し得る。例えば、回路基板は、電源に電氣的に連結されてよく、また、ポンプおよび圧電変換器に電力を供給することができる。回路基板は、例えば使用者によるトリガの作動を示す、信号をトリガから受信することができる。回路基板は、ポンプおよび圧電変換器に対して信号を送受信することができる。例えば、回路基板は、圧電変換器およびポンプを起動および／または停止させる信号を送信することができる。回路基板は、圧電変換器の振動の周波数および／または電圧、ならびにポンプのポンプスピードおよび／または圧力など、圧電変換器およびポンプの機能性または状態に関する信号を送受信することもできる。回路基板はさらに、例えば、流体の種類に関する指示および詳細、投薬情報、分散速度、および分散時間に関する信号を、カートリッジに送信し、かつ／またはカートリッジから受信することができる。回路基板は、次に、カートリッジに送信され、かつ／もしくはカートリッジから受信された信号に関する信号を、ポンプおよび／もしくは圧電変換器に送信し、かつ／またはポンプおよび／もしくは圧電変換器から受信することができる。カートリッジの挿入および／またはトリガの起動は、回路基板、ポンプ、および／もしくは圧電変換器からの信号、ならびに／またはこれらへの信号を誘発し得る。回路基板は、さらに、例えば装置の動作および状態に関する信号を、コントローラ（不図示）に送信し、かつ／またはコントローラ（不図示）から受信することができる。コントローラは、ポンプおよび圧電変換器の機能性を制御し得るコントローラと同じコントローラであっても、異なるコントローラであってもよい。回路基板は、投薬、ポンプスピード、圧電変換器の振動の周波数および／もしくは電圧の調節のため、またはリアルタイムのフィードバックを用いた装置動作の任意の他の態様のため、統合型無線テクノロジーを用いて、外部器具またはオペレータに対し信号を送受信することができる。

【0054】

図4～図6に例示されるように、回路基板50は、基板の近位端部50p上の電源17と、基板の遠位端部50d上の圧電変換器30およびポンプ40との間に連結されており、トリガ13が電源17と圧電変換器30およびポンプ40との間に連結されている。しかしながら、回路基板50は、回路基板50を電源17、圧電変換器30、およびポンプ40に連結することができる、ハウジング10内部またはハウジング10上の任意の場所に置かれてよいことを、当業者は認識するであろう。トリガ13が起動されると、回路基板50が圧電変換器30およびポンプ40を起動し、トリガ13が停止すると、回路基板50が圧電変換器30およびポンプ40を停止させる。

【0055】

いくつかの実施形態では、トリガ13の起動は、回路基板50からの、予めプログラムされた反応を引き起こし得る。例えば、カートリッジ21は、装置に挿入され得る。挿入されると、カートリッジ21は、カートリッジ21に収容された流体に関する投薬指示を含む指示信号を回路基板50に送信することができる。指示信号に基づいて、回路基板50は、ポンプ40および圧電変換器30に信号を送信して、投与されるべき流体に適切なポンプスピードおよび振動の周波数を与えることができる。トリガ13の起動時、回路基板50は、与えられた指示信号に従って流体の投与を引き起こし得る。回路基板50は、圧電変換器30だけ、またはポンプ40だけを起動するように構成されることもできる。

【0056】

さらに、装置は、装置の動きおよび／または向きおよび／または組織もしくは他の存在（プレート上もしくはウェル内の細胞など）からの距離を検出するためのセンサをさらに備えていてよい。センサは、回路基板および／またはコントローラ（不図示）に、直接かつ／または無線で信号を送信することができる。回路基板および／またはコントローラは

10

20

30

40

50

、その後、受信信号に基づいて装置の機能性を変化させることができる。例えば、図 1 3 に例示されるように、向き信号を回路基板 5 0 および / または別個のコントローラに送信して装置の向きを判断することができるように、ジャイロスコープ 6 0 および加速度計 6 1 が、ハウジング 1 0 の内部または上に設けられ得る。ジャイロスコープ 6 0 および加速度計 6 1 は、ハウジング 1 0 の内部または上の任意の場所に位置してよい。回路基板 5 0 および / またはコントローラは、例えば、装置が流体の送達に適した向きになるまで装置を停止するか、または装置の向きに基づいて流量、ポンプスピード、および振動の周波数を変化させることによって、向き信号を受信し、使用することができる。

【 0 0 5 7 】

別の実施例として、装置は、ハウジング 1 0 上の任意の場所に位置づけられた距離センサ 6 2 を含み得る。距離センサは、装置の、患者の組織からの距離を検出することができる、また、距離信号を回路基板 5 0 および / またはコントローラに送信することができる。回路基板 5 0 および / またはコントローラは、装置が流体の送達に適した範囲内にくるまで装置を停止させることによって、距離信号を受信し、使用することができる。距離センサは、カートリッジと相互作用するように構成されてもよい。

【 0 0 5 8 】

ハウジング 1 0 上の任意の場所に連結され、流体の滴の投与前、投与中、および / または投与後に組織を乾かすことができる、ファン 6 3 など、さらなる構成要素が、装置に加えられ得る。流体および / または患者の組織を加熱および / または冷却することができる、冷却および / または加熱システム 6 4 が、ハウジング 1 0 の内部および / または上に設けられ得る。

【 0 0 5 9 】

紫外線 (U V) 光、白色光、またはハロゲンが、圧電変換器 3 0 から放出された後、ポンプ 4 0 から放出された後、および / または出口 1 6 から放出された後の流体液滴をゲル化するために提供され得る。例えば、シャッターおよび U V L E D 6 5 が、(図 1 3 に示すように) 回路基板 5 0 に連結されてよく、流体液滴がポンプ 4 0 から放出される際に可変の持続時間にわたり流体液滴を U V 光に暴露することができる。シャッターおよび U V L E D は、ハウジング 1 0 の内部または上の任意の場所に設置され得る。別の実施例では、L E D ライトが、目標の送達部位を照らすために含まれ得る。さらに、その部位への血液循環を増大させることを含むさまざまな目的のため、または抗菌使用のために、青色光または赤色光が加えられ得る。

【 0 0 6 0 】

電流および / または音波および / または超音波を送達するためのコントローラ 6 6 は、回路基板 5 0 に連結され、ハウジング 1 0 上に位置づけられ、電流および / または波を装置から患者の組織に通して透過性を高めるように構成され得る。コントローラは、装置からの送達の持続時間、パターン、長さなどを制御するタイマー、例えば所与の期間にわたり送達するためのタイマーなど、時間調節特徴部を含むこともできる。

【 0 0 6 1 】

カメラ 6 7 は、回路基板 5 0 に連結され、ハウジング 1 0 上の任意の場所に設置されて、使用者が組織治療部位を監視し、治療が継続する間は患者の組織上の所望の場所が治療されることを確実にすることができる。カメラ 6 7 は、外部のオペレータまたは装置に情報を無線で伝送するように構成され得る。

【 0 0 6 2 】

使用中、図 1 4 に例示されるように、流体は、ハウジング 1 0 の内側の貯蔵器 2 0 内に導入される。流体は、貯蔵器 2 0 から、圧電変換器 3 0 および圧電板 3 1 に対して流れる。ハウジング 1 0 の出口 1 6 は、患者の組織 7 0 からある距離以内に位置づけられ得、装置 1 は組織に接触する必要がない。出口 1 6 はまた、流体をポンプ 4 0 の入口 4 1 および出口 4 2 にわたって流すように位置づけられている。スイッチ 1 3 を起動させると、圧電変換器 3 0 および / またはポンプ 4 0 を起動させることができ、流体を、流体液滴としてハウジング 1 0 の出口 1 6 から放出させることができる。ハウジング 1 0 の出口 1 6 から

放出された流体は、ポンプ40の入口41に引き込まれて、ハウジング10の出口16からの流体液滴経路内へと出口42から放出され、放出された流体液滴を衝突させて、さらにばらばらにする。流体は、患者の組織70内に浸透し、粒子のサイズにより、流体は、少なくとも約1cmの深さだけ組織内に浸透することができる。組織70は、例としての送達目標として本明細書で使用されているが、細胞の層など、さまざまな送達目標を使用することができる。

【0063】

ここでは実施例の試験結果を提供し、これには、本明細書で開示するような装置を用いて入手した、現実世界のデータが含まれる。以下の実施例は、例示的なものであり、決して発明を制限するものではないと考えるべきである。

【0064】

実施例の試験結果1：

図1～図14に開示するような構成を有する装置を、圧電変換器のみを用いて生成された標準的エアゾールと共に試験に使用し、装置とエアゾールとで色素浸透を比較した。水と、分子量が792ダルトンの鮮やかな青色色素との混合物を使用して浸透を試験した。エアゾールおよび装置の両方を、皮膚から1cm離して保持し、溶液を、鶏および豚の皮膚で覆われた組織上にスプレーした。皮膚および組織を切り、色素浸透を測定した。エアゾールからのスプレーは、いずれの動物の皮膚にも、顕著な深さまで浸透しなかったことが示された。しかしながら、この装置を用いると、図15に示すように、豚の組織では1cmの深さまで、鶏の組織では1.23cmの深さまで、均一な浸透が観察された。これらの結果は、500ダルトン超の分子量を有する薬剤が、この装置を用いて皮膚および軟組織に浸透し得ることを示している。500～800ダルトンの範囲の間に、皮膚および軟組織の感染症を治療するのに使用されるものなどの、いくつかの抗生物質がある。一例は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する抗生物質である、セフトロリンである。図16に示すように、セフトロリンの分子サイズは、青色色素の分子サイズを下回るが、局所用エアゾールは、500ダルトン超の分子サイズを有する分子を、任意の顕著な深さまで送達する能力が大いに制限されている。よって、装置は、セフトロリンを患者の組織内部のかかなりの深さまで送達するのに成功し得る。さらに、この試験では、組織内へ1cmより深く大分子を浸透させることを達成したが、この必要な深さは、皮膚状態の性質または目的とされる身体の領域に基づいて変化し得る。したがって、送達方法は、臨床要件に基づいて送達深さを最適化するように設計され得る。

【0065】

実施例の試験結果#2：

さらなる実施例では、図1～図14に開示するような構成を有する装置を通過する抗生物質が、図17に示すように細菌に対して本来の機能を保持したことが、示された。脱イオン水に溶解した抗生物質による、細菌株 *E. Coli DH5-α* の抑制を、抗生物質および水を装置に通すことによって、試験した。試験した3つの抗生物質は、アジスロマイシン(5mg/mL)、バンコマイシン(15mg/mL)、およびストレプトマイシン(20mg/mL)であった。陽性対照として、(装置を通っていない)同じ抗生物質を試験した。追加の対照には、脱イオン水、および装置を通った脱イオン水が含まれた。100μLの抗生物質または脱イオン水を8mLのLB培地中に加えた後、600nmで0.5ODの100μLの細菌株(bacterial stock)を加えた。この実験は、4回のバイオロジカルレプリケートおよび3回のテクニカルレプリケートで実行され、n=12のサンプルサイズをもたらした。サンプルは、攪拌機において37、200RPMで6時間インキュベートし、その後、光学濃度を、分光光度計において600nmで測定した。すべての抗生物質は、装置を通った後で、本来の機能を保持しており、装置を通過したことによる細菌抑制の減少はなかった。装置を通過した脱イオン水は、抗菌効果がなく、装置自体が細菌抑制を誘発しないことを示した。図17は、この時間にわたる増殖の量を示すために、開始時点のODに対して正規化された最終ODを有するアジスロマイシンのデータを示している。同様に、バンコマイシンおよびストレプトマイシン

10

20

30

40

50

も、装置を通過した後で、本来の機能を保持していた。

【0066】

実施例の試験結果3：

さらに別の実験では、図1～図14に開示するような構成を有する装置が、標準的エアゾールと比べて深い浸透を可能にする能力を、調査した。水を、装置の貯蔵器内に供給し、圧電変換器単独による標準的エアゾール化の後で、または、接触時に液滴の合体を防ぐ安定剤としての1.5%(v/v)のSpan-80(Sigma)と共に軽油を収容した槽(Sigma)内のポンプによって装置1を通過した後で、集めた。エマルジョンを次に、カバーガラス上にピペットで移し、4倍の倍率で明視野顕微鏡法を用いて観察した。図18に示すように、ポンプにより装置を通過した流体液滴は、標準的エアゾール化を用いて生成されたものよりも、平均して10分の1の小ささであった。

10

【0067】

実施例の試験結果4：

別の実験では、図1～図14に開示するような構成を有する装置が経皮的な薬剤送達を行う能力を、小さな皮膚創傷を治療し(ローションを塗布するときなどに)人の手で局所的に塗布するように設計された市販のエアゾールと比較した。これらの送達方法は、鉱油槽内に位置する食用色素の液滴を「分裂させる」のに使用された。図19に例示されるように、市販のエアゾールおよび手による拡散は食用色素を広範囲に分配するが、液滴を無傷で残す唯一の送達方法は、この装置であった。同様の実験では、圧電材料を出た後と、装置を出た後とで、食用色素の分配を比較した。図20に例示されるように、圧電材料は、むらのある分配をもたらすのに対し、装置は、投与したエリアにわたり、むらなく、より集中した分配をもたらした。これら両方の研究の結果は、装置が、経皮的送達に対する現行のアプローチよりもかなり少ない力を与えると共に、よりむらがなく均一であることを示唆しており、装置は圧力が低く、皮膚損傷をほとんど、もしくはまったく引き起こさないで、経皮的な薬剤送達によく適していることを示唆している。

20

【0068】

実施例の試験結果5：

別の実験を行って、創傷治癒ペプチドを送達する結果を吟味した。図21に例示されるように、創傷治癒ペプチドNP-6A(780DA)を、図1～図14に開示するような構成を有する装置によって、糖尿病の(ZDF)ラットモデルの病変内に送達した。(無菌食塩水中の)ペプチドを、300nMの濃度で毎日、5日間にわたり、この装置を通じて送達した。図21で見ることができるよう、このペプチドで治療した創傷は、未治療の創傷よりもはるかに高い治癒を示しており、装置を通じて送達された後であっても、ペプチドの機能性が保持されていることを示す。この実験を、標準化された皮膚パンチにより健康で痩せたメスのラット(Zucker Lean)で繰り返し、装置を通じて送達されたペプチド治療用物質で治療したラットでは43%の改善が見られた。治療から4日後、未治療の創傷は、装置を通じて送達されたペプチドNP-6Aで治療したラットの、平均約11.36mm²の創傷サイズ(2.77mm² STD)と比べて、創傷サイズが平均で約19.16mm²(2.00mm² STD)であった。これらの研究の結果は、装置を通じて送達されたペプチド薬剤がそれらの薬理学的機能性を保持しており、装置を通じた送達が皮膚分裂をまったくまたは最低限しか生じず、これは治療の免除(exemption)に重要であること、また、大きな薬剤が、例えば大きなペプチドを創傷内に安全に送達することによって、装置を通じて皮膚内に有効に送達され得ること、を示している。

30

40

【0069】

実施例の試験結果6：

さらに別の実験では、4人の被験者が、約50μLの滅菌蒸留水を手にスプレーし、コルネオメーターCM825装置で水和レベルを測定することを、自ら進んで引き受けてくれた。皮膚は、研究時、および24時間後に、あらゆる変色に関して目視で検証され、被験者の快適さが評価され、自己報告された。ペンを用いて、右手および左手の甲に(約1

50

、5 cmの円径を有する)送達部位を示す円を描いた。右手および左手両方の円を描いた領域における水和作用を、初めにコルネオメーターCM825で評価した。図1～図14に開示するような構成を有する装置を、約30秒間使用し、約50 μ Lの滅菌水を各被験者の左手に送達した。約5秒休息した後、手をティッシュで拭いて乾かした。約100 μ Lの滅菌水を、各被験者の右手の甲の、円を描いた領域に局所的に塗布して、そのエリアを覆うように広げた。約5秒休息した後、その手をティッシュで拭いて乾かした。図22に例示されるように、コルネオメーターCM825を使用して、両手への送達後の水和作用を評価し記録した。送達時に装置を経験した際、または24時間の追跡調査後に、不快感もしくは変色を報告した被験者はいなかった。被験者たちは、装置を通じた送達を、わずかに冷たいミストのような感じであったと述べた。1時間後と2時間後に、被験者3をコルネオメーターCM825で再評価し、結果を以下の表1に示す。

10

【表1】

表 1

時間および活動	液滴での水和作用	局所での水和作用
1 時間： 休息	開始時の水和作用より 58% 改善	0%改善(開始時の水和作用に戻る)
2 時間： 昼食をとり、水を2杯飲んだ	開始時の水和作用より 55% 改善(一部は食物および水の摂取によるものと考える)	基準値より 11%改善(食物および水の摂取によるものと考える)

【0070】

20

これらの研究の結果は、局所塗布と比べ、装置を使用した場合、かなり多くの水が若者(26歳)および熟年者(51歳)両方の皮膚内に送達されたことを示す。さらに、被験者3の追跡調査は、装置を用いていったん水が送達されたら、水は、その部位に局所的にとどまり、局所送達と比べて急速に蒸発しないことを示した。

【0071】

実験の分析により、装置内での流体液滴挙動の蓋然的なメカニズムが説明される。流体液滴は、ウェーバー数が高い乱流様式で装置から噴出される。ウェーバー数は、慣性と表面張力との効果を比較するものであり、その結果、高いウェーバー数とは、慣性力が表面張力と比べて優位を占め、流体液滴衝突の挙動を左右することを意味している。装置と接触させられる流体は、ポンプに吸い込まれ得、ポンプにおいて、流体は単一のストリーム、またはジェットへと形成されるのではなく、この流体様式のため、液滴の分散を受ける。ポンプの内側での液滴の分散は、著しく小さい流体液滴の形成をもたらし、このような液滴は、やはり速い速度を有し、皮膚の表面上に水たまりを形成するのではなく、皮膚に浸透することができる。図23に例示されるように、データがこの理解を裏付けている。装置から現れる流体液滴は、単に圧電性結晶のエアゾールを用いて形成されたものよりも著しく小さく、速度および弾性を維持しており、装置からの流体液滴が皮膚および軟組織に浸透するのを可能にする。

30

【0072】

ウェーバー数の計算：

ウェーバー数は、慣性力と表面張力との相対的な効果を比較する無次元数である。高いウェーバー数では、流体液滴の形成および分散は、流体液滴のサイズおよび分配を決定する重要なメカニズムである。

40

【0073】

慣性力は、おおよそ $\rho V^2 l^2$ であり、表面力 (surface forces) はおおよそ σl である。 ρ は、流体の密度 (kg/m^3) である。 V は、速度 (m/s) である。 l は、特徴的な長さ(典型的には流体液滴の径) (m) である。 σ は表面張力 (N/m) である。

【0074】

典型的には、慣性および表面張力が流体液滴に作用する長さスケールは同じであるので、ウェーバー数は、以下のように書くことができる(また、比率は以下の結果のような結

50

果となる) :

【数 1】

$$We = \frac{\rho U^2 l}{\sigma}$$

【0075】

ここで、ウェーバー数の決定は、水が以下の実験パラメータにより室温で加圧システムを通じてエアゾール化されたことを考慮した：

$$\rho = \text{約 } 1000 \text{ kg/m}^3$$

$$V = \text{約 } 3.75 \text{ m/s}$$

$$l = \text{約 } 50 \text{ E-5 m}$$

$$\sigma = \text{約 } 0.072 \text{ kg/s}^2$$

【0076】

流体液滴のサイズは、1 ~ 1000 μm で変化し得る。

【0077】

これらのパラメータに基づいて、ここでのウェーバー数は、約 10 ~ 100 と推定され、衝突時にかなりの流体液滴の分散がある様式をもたらす。液滴の分散があるために、ウェーバー数は、少なくとも 1 を超えなければならない。それは、慣性が表面張力より優位なためである。10 ~ 50 のウェーバー数により、組織または細胞への分子の浸透を高めるのに十分な集中および液滴分散効果をもたらされると推定される。

【0078】

実施例の試験結果 7：

別の実験では、図 1 ~ 図 14 に開示するような構成を有する装置を通過したペプチドが、分散しないか、または損傷しないことが、証明された。装置を通過する前後の NP - 6 A 溶液 (768.3 Da) を、MALDI TOF - TOF MS 分析にかけた。サンプルの MS スペクトルを、700 ~ 1000 m/z の質量範囲にわたり (800 m/z の焦点質量 (focus mass) で) 取得した。5000 回のレーザーショットでの MS スペクトルは、積算サブスペクトル (summed sub-spectra) (サンプルにわたり 50 レーザーショット $\times$ 100) であった。図 24 に例示されるように、サンプルの MALDI - TOF MS スペクトルは、装置を通過する前後での NP - 6 A 溶液における最も大きなペプチドピークは 768.3 Da であったことを示し、これは、装置がペプチドの著しい分解を誘発しないことを示す。

【0079】

実施例の試験結果 8：

別の実験では、水溶液中の p - MIR - GFP ベクター (500 μL 中に 10 μg 、3400 kDa のサイズ) を、図 1 ~ 図 14 に開示するような構成を有する装置を用いて、H9C2 細胞の単層上に送達し、CCD カメラを用いる Leica DM I 4000 B 倒立顕微鏡を用いて、72 時間インキュベーションした後で、緑色蛍光信号を検出した。市販の化学的トランスフェクション試薬リポフェクタミンを使用した送達と比べて、装置での送達は、図 25 に例示されるように、細胞毒性が低く、送達有効性が匹敵する結果となった。

【0080】

本明細書に開示する装置は、1 回使用した後で廃棄されるように設計されてよく、あるいは、複数回使用されるように設計されてもよい。しかしながら、いずれの場合も、装置は、少なくとも 1 回使用した後で再利用するために再調整され得る。再調整には、装置を分解するステップ、それに続く、特定の部品を洗浄するかもしくは取り替えるステップ、および、その後、再組み立てするステップ、の任意の組み合わせが含まれ得る。具体的には、装置を分解することができ、装置の任意の数の特定の部品もしくは部分を、任意の組み合わせで選択的に取り替えるか、もしくは取り外すことができる。特定の部分を洗浄かつ/または取り替えたら、装置は、再調整施設で、または外科処置の直前に外科チームによって、その後の使用のために再組み立てされることができる。装置の再調整には、分

10

20

30

40

50

解、洗浄／取り替え、および再組み立てのためのさまざまな技術を利用し得ることを、当業者は認識するであろう。このような技術の使用、および結果として得られる再調整済みの装置はすべて、本出願の範囲内である。

【 0 0 8 1 】

当業者は、前述した実施形態に基づいて、本発明のさらなる特徴部および利点を認識するであろう。したがって、本発明は、特許請求の範囲により示すものを除き、具体的に図示および説明されたものによって制限されない。本明細書で引用したすべての刊行物および参考文献は、参照により全体として本明細書に明白に組み込まれるものである。

【 0 0 8 2 】

〔実施の態様〕

10

(1) 流体送達装置において、
ハウジングと、

前記ハウジング内に配された流体気化器であって、流体を受容し、かつ前記流体から液体粒子のエアゾールミストを生成するように構成されている、流体気化器と、

前記流体気化器により生成された前記エアゾールミストを加速させるように構成されたポンプと、

を含む、流体送達装置。

(2) 実施態様 1 に記載の装置において、
前記流体気化器は、圧電変換器を含む、装置。

20

(3) 実施態様 1 に記載の装置において、

前記ポンプは、前記流体気化器により生成された前記エアゾールミストの流路を分裂させるように位置づけられた入口ポートを有し、前記エアゾールミストは、前記入口ポートを通じて前記ポンプに引き込まれ得、

前記ポンプは、前記エアゾールミストを前記ポンプから放出するための出口ポートを有する、装置。

(4) 実施態様 1 に記載の装置において、

前記ポンプは、前記流体気化器により生成された前記液体粒子のサイズを縮小するように構成されている、装置。

(5) 実施態様 1 に記載の装置において、

前記ポンプは、前記流体気化器により生成された前記液体粒子の平均のサイズを約 1 0 分の 1 に縮小するように構成されている、装置。

30

【 0 0 8 3 】

(6) 実施態様 1 に記載の装置において、

前記ハウジングは、流体保持貯蔵器を有し、

前記流体気化器は、前記貯蔵器から流体を受容するように構成されている、装置。

(7) 実施態様 6 に記載の装置において、

前記ハウジングは、流体を前記流体保持貯蔵器内へ送達させるために、前記ハウジングに形成された入口を有する、装置。

(8) 実施態様 1 に記載の装置において、

前記流体気化器および前記ポンプは、エアゾールミストを生成するように構成され、前記エアゾールミストは、前記エアゾールミストが通過する前記ハウジングの出口が組織から約 1 c m 離れて位置づけられている場合に、前記組織内に最大 1 c m まで入ることができる、装置。

40

(9) 実施態様 1 に記載の装置において、

前記エアゾールミストは、1 マイクロ秒 ~ 6 0 0 秒の時間規模で前記表面内に入るように構成されている、装置。

(1 0) 実施態様 1 に記載の装置において、

前記ポンプは、前記エアゾールミストを加速させるように構成され、前記流体気化器から現れる前記エアゾールミストは、所与の送達区域上に集中する、装置。

【 0 0 8 4 】

50

(1 1) 実施態様 1 に記載の装置において、
前記装置は、組織の細胞を切除することなく流体を前記組織内に送達するように構成されている、装置。

(1 2) 実施態様 1 に記載の装置において、
前記ハウジングの前記入口内部に取り外し可能に配されたストッパーをさらに含む、装置。

(1 3) 実施態様 1 に記載の装置において、
前記ハウジングは、前記ハウジング内に形成された出口を有し、前記出口は、前記流体気化器が前記出口を通して前記ハウジングから前記エアゾールミストを噴出することができるように位置づけられている、装置。

10

(1 4) 実施態様 1 3 に記載の装置において、
前記ポンプは、前記エアゾールミストが前記ハウジングの前記出口を通過した後で、前記エアゾールミストを引き込み、加速させるように構成されている、装置。

(1 5) 実施態様 1 3 に記載の装置において、
前記ポンプは、流体入口ポートおよび流体出口ポートを含み、
前記流体入口ポートおよび流体出口ポートは、前記ハウジングの前記出口に隣接して位置づけられている、装置。

【 0 0 8 5 】

(1 6) 実施態様 1 5 に記載の装置において、
前記ポンプの前記流体入口ポートおよび流体出口ポートは、互いに実質的に平行に延び、また、前記ハウジングの前記出口の長さ方向中心軸に対して横方向に延びている、装置。

20

(1 7) 実施態様 1 に記載の装置において、
前記流体気化器は、貯蔵器と前記ハウジングに形成された出口との間に配されている、装置。

(1 8) 実施態様 1 に記載の装置において、
前記ポンプは、隔膜ポンプを含む、装置。

(1 9) 実施態様 1 に記載の装置において、
前記ポンプは、軸流ファンを含む、装置。

(2 0) 実施態様 1 に記載の装置において、
前記ハウジングは、前記流体気化器および前記ポンプに電子的に連結された起動スイッチを含む、装置。

30

【 0 0 8 6 】

(2 1) 実施態様 2 0 に記載の装置において、
前記起動スイッチは、前記流体気化器および前記ポンプを同時に起動するように構成されている、装置。

(2 2) 実施態様 2 0 に記載の装置において、
前記ハウジングは、使用者によって把持されるように構成されたハンドル部分と、前記流体気化器および前記ポンプが内部に配された本体部分と、を含む、装置。

(2 3) 実施態様 2 0 に記載の装置において、
前記ハウジングは、前記流体気化器および前記ポンプに電力を供給するための電源を含む、装置。

40

(2 4) 実施態様 2 3 に記載の装置において、
前記電源は、バッテリーを含む、装置。

(2 5) 実施態様 1 に記載の装置において、
前記ハウジングに取り外し可能に嵌めることができ、かつ流体を前記ハウジングに送達するように構成された、カートリッジをさらに含む、装置。

【 0 0 8 7 】

(2 6) 実施態様 2 5 に記載の装置において、
前記カートリッジは、前記流体に関し、前記ポンプの選択されたポンプスピードおよび

50

前記流体気化器の選択された振動周波数を含む、投薬指示またはタイミング指示のうちの少なくとも1つを前記装置に与えるように構成されている、装置。

(27) 実施態様25に記載の装置において、

前記装置は、前記カートリッジが前記ハウジングに嵌められない限り、動作できないように構成されている、装置。

(28) 実施態様26に記載の装置において、

前記ハウジングは、起動スイッチを含み、前記起動スイッチは、前記流体気化器および前記ポンプに電子的に連結されており、前記カートリッジの前記投薬指示に従って前記流体気化器および前記ポンプを同時に起動するように構成されている、装置。

(29) 実施態様1に記載の装置において、

前記ハウジング上に配されており、かつ前記流体気化器の周波数と、前記ポンプのポンプスピードおよび装置動作の持続時間のうちの少なくとも1つと、を変更するように構成された、コントローラをさらに含む、装置。

(30) 実施態様1に記載の装置において、

前記ハウジング上に配されており、かつ前記装置から患者の皮膚までの距離を決定するように構成された、センサをさらに含む、装置。

【0088】

(31) 実施態様1に記載の装置において、

前記ハウジング内に配されており、かつ前記装置の向きを決定するように構成された加速度計およびジャイロスコープに電子的に連結されたセンサをさらに含む、装置。

(32) 実施態様1に記載の装置において、

流体をさらに含む、

前記流体は、少なくとも約500ダルトンの分子量を有する薬剤を含む、装置。

(33) 実施態様1に記載の装置において、

少なくとも約800ダルトンの分子量を有する薬剤を含む流体をさらに含む、装置。

(34) 実施態様1に記載の装置において、

化粧品に許容可能な局所用担体を含む流体をさらに含む、装置。

(35) 実施態様1に記載の装置において、

油-水エマルジョンを含む流体をさらに含む、装置。

【0089】

(36) 実施態様1に記載の装置において、

DNA、たんぱく質、ウイルス、ファージ、細菌、RNA、mRNA、miRNA、アプタマー、安定RNA、iRNA、siRNA、化学物質、小分子、およびプラスミドのうちの少なくとも1つを含む流体をさらに含む、装置。

(37) 実施態様1に記載の装置において、

吸入、目への送達、耳内送達、直腸送達、経口送達、および膣送達のうちの少なくとも1つのために構成された、蒸発した流体をさらに含む、装置。

(38) 実施態様1に記載の装置において、

細胞内送達、核内送達、組織内送達、植物内送達、ポリマー送達、およびたんぱく質構造送達のうちの少なくとも1つのために構成された、蒸発した流体をさらに含む、装置。

(39) 流体送達装置において、

ハウジングと、

前記ハウジング内部に配された流体気化器であって、流体を受容するように、かつ慣性が優位を占める流体様式を前記流体中に作り出すことによって前記流体から個々の合体していない液滴のエアゾールミストを生成するように、構成されている、流体気化器と、

前記ハウジング内部に配されており、前記エアゾールミスト加速させるように構成された、加速システムと、

を含む、流体送達装置。

(40) 実施態様39に記載の装置において、

前記装置は、1以上のウェーバー数を有する蒸発した流体を噴出するように構成されて

10

20

30

40

50

いる、装置。

【 0 0 9 0 】

(4 1) 実施態様 3 9 に記載の装置において、

さらに、前記装置は、1 ~ 1 0 0 の範囲のウェーバー数を有する蒸発した流体を噴出するように構成されている、装置。

(4 2) 実施態様 3 9 に記載の装置において、

前記装置は、1 0 ~ 5 0 の範囲のウェーバー数を有する蒸発した流体を噴出するように構成されている、装置。

(4 3) 流体送達装置において、

ハウジングと、

前記ハウジング内の流体保持貯蔵器と、

前記ハウジング内部に配されており、前記貯蔵器から流体を受容するように、かつ前記流体から液体粒子のエアゾールミストを生成するように構成された、圧電変換器であって、前記ハウジングは、前記ハウジングに形成された出口を有し、前記出口は、前記圧電変換器が前記出口を通じて前記ハウジングから前記エアゾールミストを噴出することができるように位置づけられている、圧電変換器と、

前記ハウジングの前記出口に隣接して位置づけられた入口および出口を有するポンプであって、前記入口ポートは、前記ハウジングの前記出口から噴出された前記エアゾールミストを前記ポンプに引き込むように構成され、前記出口ポートは、前記圧電変換器により前記ハウジングから噴出された前記エアゾールミストの経路内へと、前記出口ポートから前記エアゾールミストを放出するように構成されている、ポンプと、

を含む、流体送達装置。

(4 4) ミストを生成する方法において、

第 1 のミストを生じる流体気化器に流体を送達することを含み、

前記流体気化器は、前記第 1 のミストから第 2 のミストを生じるポンプへと、前記第 1 のミストを送達する、方法。

(4 5) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記第 2 のミストは、前記第 1 のミストのサイズに比べて、縮小されたサイズを有する、方法。

【 0 0 9 1 】

(4 6) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記流体気化器は、圧電変換器を含む、方法。

(4 7) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記流体気化器に流体を送達することは、前記流体気化器と流体連通している流体保持貯蔵器に流体を送達することを含む、方法。

(4 8) 実施態様 4 7 に記載の方法において、

前記流体は、取り外し可能なカートリッジを用いて前記流体気化器に送達される、方法。

(4 9) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記流体気化器により生成された前記第 1 のミストの流路は、前記ポンプの入口ポートおよび出口ポートによって分裂される、方法。

(5 0) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記第 2 のミストは、前記流体気化器により生成された前記第 1 のミストの流路内へと前記ポンプから噴出される、方法。

【 0 0 9 2 】

(5 1) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記第 1 のミストおよび前記第 2 のミストは、患者の皮膚表面に送達される、方法。

(5 2) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記第 1 のミストおよび前記第 2 のミストは、プレートまたはウェル内の細胞へと送達される、方法。

10

20

30

40

50

(5 3) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記流体気化器および前記ポンプを起動するために前記流体気化器および前記ポンプに電子的に連結された起動スイッチを起動することをさらに含む、方法。

(5 4) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記ポンプおよび前記流体気化器それぞれの出口を、細胞を含有する表面に隣接して位置づけることをさらに含む、

前記ポンプおよび前記流体気化器の前記出口から前記表面までの距離は、センサにより検出される、方法。

(5 5) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記流体は、少なくとも約 5 0 0 ダルトンの分子量を有する薬剤を含む、方法。

10

【 0 0 9 3 】

(5 6) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記流体は、少なくとも約 8 0 0 ダルトンの分子量を有する薬剤を含む、方法。

(5 7) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記流体は、化粧品に許容可能な局所用担体を含む、方法。

(5 8) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記流体は、油 - 水エマルジョンを含む、方法。

(5 9) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記流体は、前記流体中に懸濁した DNA、たんぱく質、ウイルス、ファージ、細菌、RNA、mRNA、miRNA、アプタマー、安定 RNA、iRNA、siRNA、およびプラスミドのうちの少なくとも 1 つを含む、方法。

20

(6 0) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記ポンプおよび前記流体気化器を収容するハウジング上のスイッチを起動することで、吸入、経口送達、目への送達、耳内送達、直腸送達、および膣送達のうちの少なくとも 1 つのために構成された前記第 1 のミストおよび前記第 2 のミストを生成する、方法。

【 0 0 9 4 】

(6 1) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記ポンプは、前記流体気化器により生成された前記第 1 のミストの粒子の平均のサイズを約 1 0 分の 1 に縮小する、方法。

(6 2) 実施態様 4 4 に記載の方法において、

前記第 1 のミストの流れおよび前記第 2 のミストの流れを、目、耳、創傷、やけど、感染症、手術部位、単離細胞、および組織の切片中の複数の細胞から選択された部位に向けることをさらに含む、方法。

30

(6 3) ミストを作り出す方法において、

エアゾールをハウジングに導入することと、

前記ハウジングが前記エアゾールのミストを前記ハウジング内の第 1 の出口から放出するように、前記ハウジング上のスイッチを起動することと、
を含み、

前記ミストは、前記ミストの液滴が衝突しばらばらになるように、前記ハウジング内のポンプの入口に引き込まれ、前記ポンプの第 2 の出口によって、前記ハウジング内の前記第 1 の出口から前記ミストの経路内へと放出される、方法。

40

(6 4) ミストを作り出す方法において、

エアゾールをハウジングに導入することと、

前記ハウジングが前記エアゾールのミストを前記ハウジング内の第 1 の出口から放出するように、前記ハウジング上のスイッチを起動することと、
を含み、

前記ミストは、前記ハウジング内部のポンプによって、前記ポンプから出る排気を用いて、加速され、前記ミスト中の液滴は、互いに衝突しばらばらになって加速する、方法。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 9 5 】

50

【図 1】流体送達装置および受台の一実施形態の側面斜視図である。

【図 2】図 1 の流体送達装置の部分的に分解組立図の側面斜視図である。

【図 3】図 1 の流体送達装置の別の側面斜視図である。

【図 4】図 1 の流体送達装置の内部構成要素および外部構成要素の分解組立斜視図である。

。

【図 5】別の側から見た図 4 の流体送達装置の別の分解組立斜視図である。

【図 6】図 1 の流体送達装置の内部構成要素の別の分解組立斜視図である。

【図 7】図 1 の流体送達装置のストッパーおよび貯蔵器の斜視図である。

【図 8】図 7 の貯蔵器の断面図である。

【図 9】図 1 の流体送達装置の圧電板の上部の斜視図である。

10

【図 10】図 9 の圧電板の下部の斜視図である。

【図 11】図 1 の流体送達装置のポンプの斜視図である。

【図 12】図 1 の流体送達装置のストッパー、貯蔵器、圧電変換器、およびポンプの部分的に透視図の斜視図である。

【図 13】図 1 の流体送達装置の内部構成要素および外部構成要素の分解組立斜視図である。

【図 14】図 1 の流体送達装置の断面図であり、装置を通る流体流路を示す。

【図 15】エアゾールによる組織浸透、および本明細書に開示するような流体送達装置を用いた組織浸透を示す画像である。

【図 16】局所塗布による分子サイズ特性を、本明細書に開示するような流体送達装置と比較して示すグラフである。

20

【図 17】本明細書に開示するような流体送達装置を用いた細菌増殖を示す別のグラフである。

【図 18】標準的エアゾール化により作り出された流体液滴を、本明細書に開示するような流体送達装置を使用して作り出された流体液滴と比較して示す画像である。

【図 19】市販のエアゾール、人の手による局所塗布、および本明細書に開示するような流体送達装置による、鉱油槽中に位置する食用色素の液滴の分裂を示す画像である。

【図 20】圧電材料を出た後と、本明細書に開示するような流体送達装置を出た後との、食用色素の分布を示す画像である。

【図 21】本明細書に開示するものと同様の装置によってラットモデルの病変内にペプチド NP - 6 A (7 8 0 D A) を送達した結果を、未処置の病変と比較して示す画像である。

30

。

【図 22】両方の局所送達を通じて水が 4 人の被験者に送達された後の、測定された水和レベルを、本明細書に開示するものと同様の装置を用いて水を送達した場合と比較して示すグラフである。

【図 23】本明細書に開示するものと同様の装置、および標準的エアゾールから放出された流体液滴の画像である。

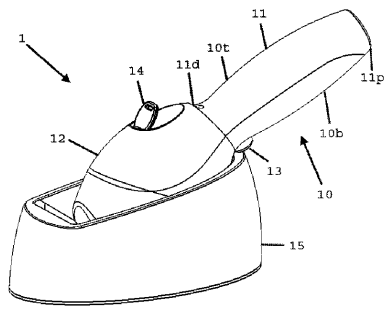
【図 24】本明細書に開示するものと同様の装置を通過する前後のペプチドの質量分析トレースである。

【図 25】GFP プラスミドと、本明細書に開示するものと同様の装置を用いて GFP プラスミドが中に送達された H 9 C 2 細胞とを示す、アガロースゲルの画像であり、市販の化学的トランスフェクション試薬 (リポフェクタミン 2 0 0 0) と比較したものである。

40

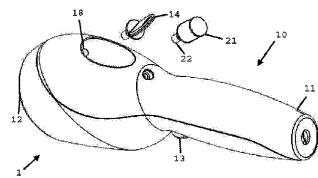
【図 1】

FIG. 1



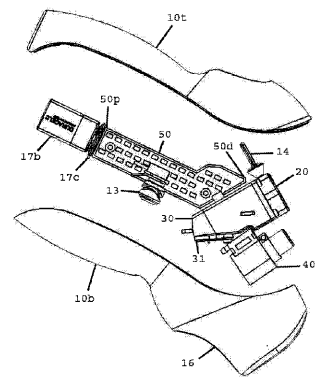
【図 2】

FIG. 2



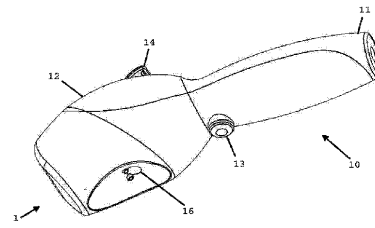
【図 5】

FIG. 5



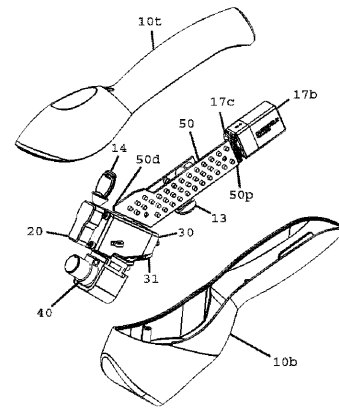
【図 3】

FIG. 3



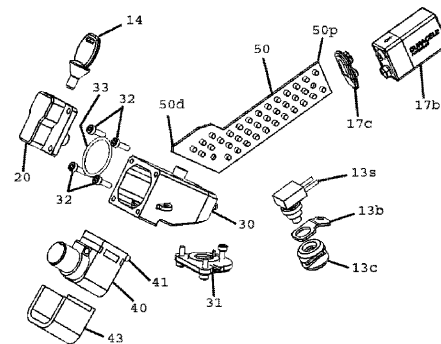
【図 4】

FIG. 4



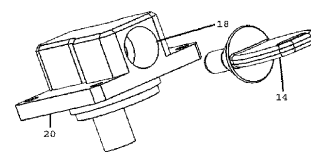
【図 6】

FIG. 6



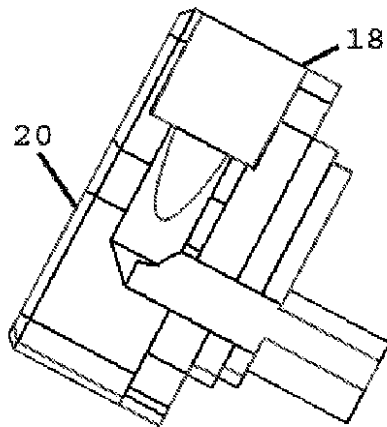
【図 7】

FIG. 7



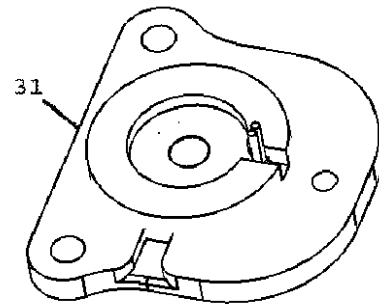
【図 8】

FIG. 8



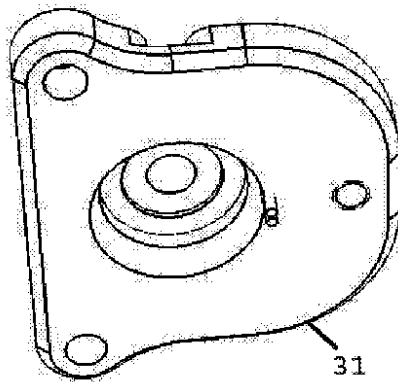
【図 9】

FIG. 9



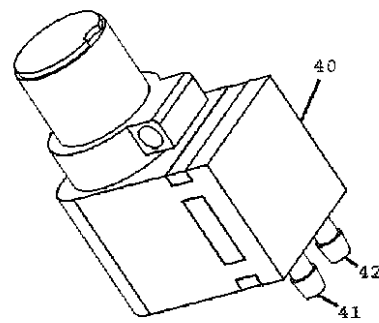
【図 10】

FIG. 10

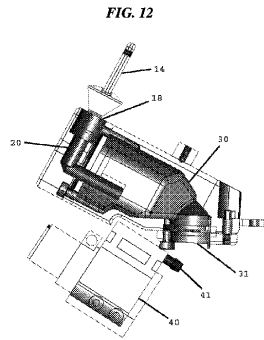


【図 11】

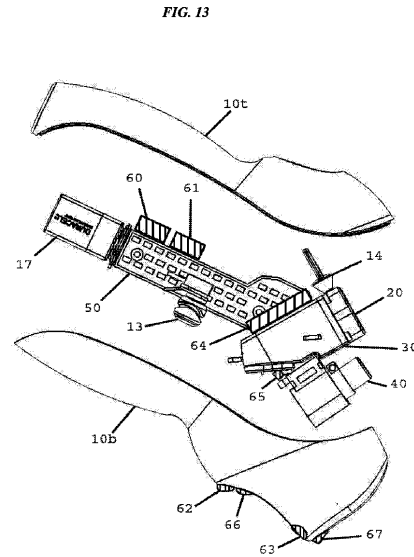
FIG. 11



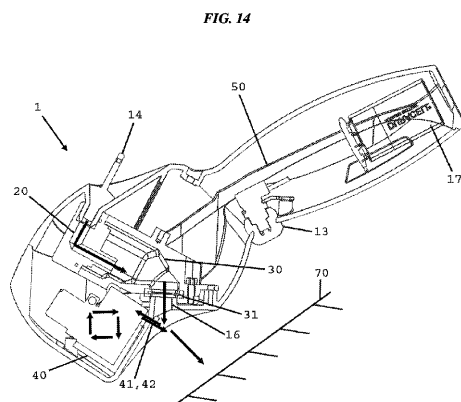
【図 12】



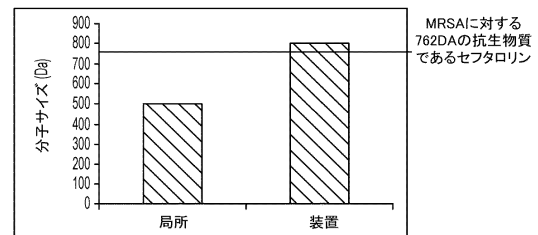
【図 13】



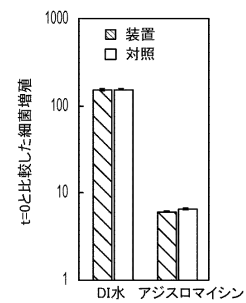
【図 14】



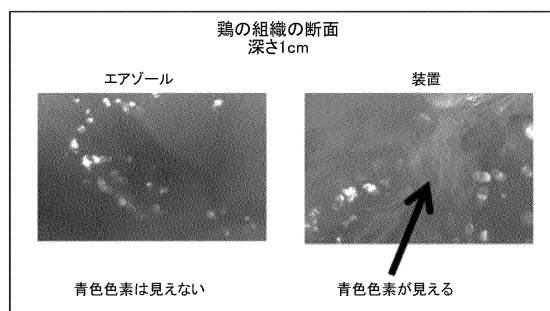
【図 16】



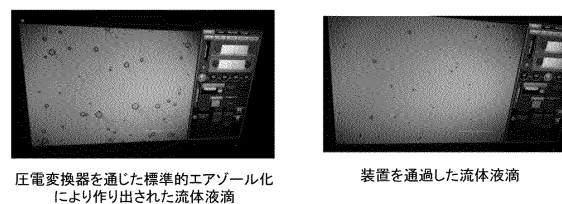
【図 17】



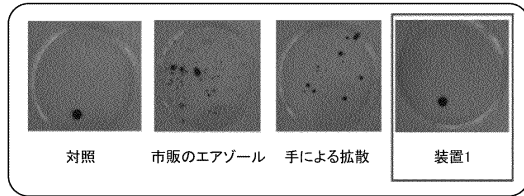
【図 15】



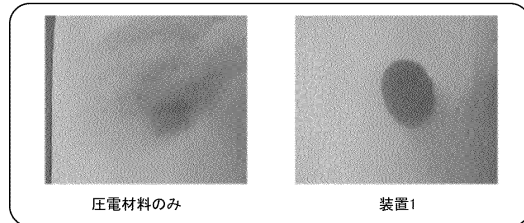
【図 18】



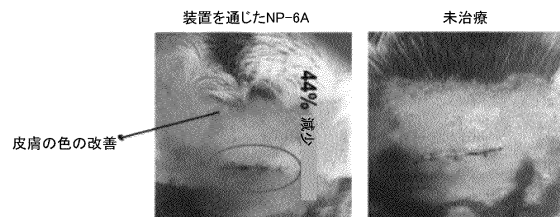
【図 19】



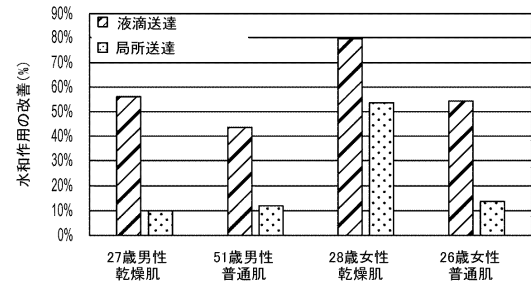
【図 20】



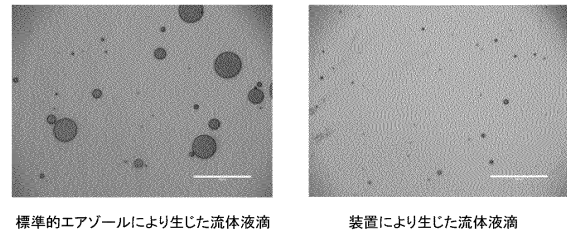
【図 21】



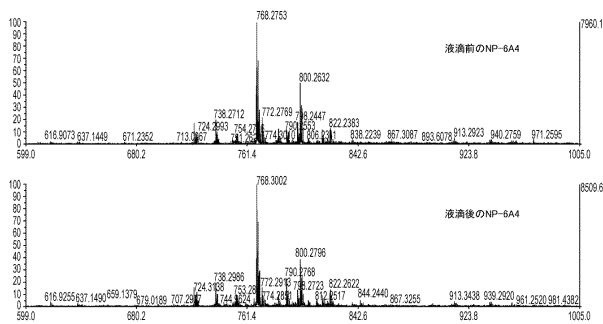
【図 22】



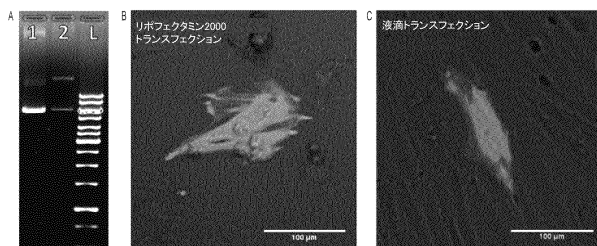
【図 23】



【図 24】



【図 25】



フロントページの続き

(74)代理人 100098268

弁理士 永田 豊

(72)発明者 ガビニ・マダビ

アメリカ合衆国、02139 マサチューセッツ州、ケンブリッジ、ソデン・ストリート 10、
アパートメント ジー4

(72)発明者 スリニバス・ラティ・エル

アメリカ合衆国、02108 マサチューセッツ州、ボストン、ウィンター・ストリート 41、
フォース・フロア

(72)発明者 スリニバス・ラジャ

アメリカ合衆国、02139 マサチューセッツ州、ケンブリッジ、メイン・ストリート 905
、アパートメント 1

審査官 佐藤 智弥

(56)参考文献 国際公開第2006/095816(WO, A1)

実開平2-149252(JP, U)

特表2012-530562(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 11/00

A61M 11/02