

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4974902号
(P4974902)

(45) 発行日 平成24年7月11日(2012.7.11)

(24) 登録日 平成24年4月20日(2012.4.20)

(51) Int. Cl.	F 1		
A 6 1 M 1/02 (2006.01)	A 6 1 M 1/02	5 7 5	
A 6 1 K 35/14 (2006.01)	A 6 1 K 35/14	C	
A 6 1 K 35/16 (2006.01)	A 6 1 K 35/16		
A 6 1 L 24/00 (2006.01)	A 6 1 L 25/00	A	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/04		

請求項の数 12 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-554191 (P2007-554191)	(73) 特許権者	507266369
(86) (22) 出願日	平成18年1月30日(2006.1.30)		ハヌマン リミテッド ライアビリティ
(65) 公表番号	特表2008-535531 (P2008-535531A)		カンパニー
(43) 公表日	平成20年9月4日(2008.9.4)		アメリカ合衆国 9 4 1 2 4 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/003597		ニア州, サン フランシスコ, パロウ ア
(87) 国際公開番号	W02006/086199	(73) 特許権者	507266370
(87) 国際公開日	平成18年8月17日(2006.8.17)		バイオメット バイオロジックス, インコ
審査請求日	平成20年8月11日(2008.8.11)		ーポレイテッド
(31) 優先権主張番号	60/651,050		アメリカ合衆国 4 6 5 8 2 インディア
(32) 優先日	平成17年2月7日(2005.2.7)		ナ州, ワルシャワ, イースト ベル ドラ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		イブ 5 6
(31) 優先権主張番号	60/654,718	(74) 代理人	110000338
(32) 優先日	平成17年2月17日(2005.2.17)		特許業務法人原謙三国際特許事務所
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血小板に富んだ血漿の濃縮装置および濃縮方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

筐体と、前記筐体内の中心軸の周囲に配置された P R P 分離アセンブリーおよび P R P 濃縮アセンブリーとを備える P R P 分離濃縮装置であって、

前記 P R P 濃縮アセンブリーは、

乾燥ビーズを支持するための床と、網目によって閉じられる少なくとも 1 つの開口を有する壁と、を有する濃縮チェンバーを備え、

前記網目は、前記濃縮チェンバー中に前記乾燥ビーズを保持し得るように大きさが規定された開口を有し、

前記濃縮チェンバーは、傾斜した床が固定されている外壁によって囲まれ、

前記傾斜した床には、当該床の中央に P R P 濃縮槽を備え、

前記筐体には、静止した排出チューブが固定されているとともに、当該排出チューブは、前記中心軸と同心円状に、前記 P R P 分離アセンブリーを通過して前記 P R P 濃縮槽にまで伸びており、

前記 P R P 分離アセンブリーは、分離チェンバーを備え、前記 P R P 濃縮アセンブリーに取り付けられるとともに前記 P R P 濃縮アセンブリーの上側に配置されて、前記静止した排出チューブの周りを回転することができる一体化した分離濃縮装置複合体を形成し、

前記濃縮チェンバーと分離チェンバーとを接続する中央通路と、前記分離チェンバーから濃縮チェンバーへの P R P の流れを制御するバルブアセンブリーとをさらに備えること特徴とする P R P (血小板に富んだ血漿 (platelet rich plasma)) 分離濃縮装置。

【請求項 2】

前記分離チェンバーは、内壁面を有する外壁と、当該外壁に固定されている傾斜した床とを有し、

前記内壁面は、孔および通路を有するデプス型フィルターに裏打ちされ、

前記孔および通路は、遠心分離の間に赤血球を受け止めて捕捉できるように大きさが規定され、

前記 P R P 分離アセンブリーは、血液注入口を有することを特徴とする請求項 1 に記載の P R P 分離濃縮装置。

【請求項 3】

前記分離チェンバーは、上端プレートと、前記分離チェンバーの外壁および床に取り付けられた、平衡を保つように配置された分離プレートとを有し、

前記分離プレートは、中心軸と平行な平面中に配置され、

前記分離プレートは、前記外壁から、前記デプス型フィルターの表面を越えて内側に向かって放射状に伸びるとともに、前記床から、前記上端プレートとは離れた位置にまで伸び、

前記分離チェンバーは、前記中心軸に対して実質的に振動せずに回転するために平衡がとられていることを特徴とする請求項 2 に記載の P R P 分離濃縮装置。

【請求項 4】

前記濃縮チェンバーには、垂直網目支持体が配置され、

前記垂直網目支持体は、内表面と外表面とを有し、

前記円筒形状の網目は、前記垂直網目支持体の外表面上に支持されていることを特徴とする請求項 1 に記載の P R P 分離濃縮装置。

【請求項 5】

前記固定されている排出チューブには、ピース用の静止した熊手が固定され、

前記熊手は、前記固定されている排出チューブから外側に向かって伸び、

前記熊手は、前記垂直網目支持体から距離をおいて配置される遠位末端を有していることを特徴とする請求項 4 に記載の P R P 分離濃縮装置。

【請求項 6】

前記熊手は、縦の主要部を備え、

前記縦の主要部の中央は、前記固定された排出チューブに固定されており、

前記縦の主要部は、前記固定された排出チューブに隣接する、弱い折れ曲がり点を有し、

前記縦の主要部は、高速遠心分離の間に、膨らんだピースと接触することに由来する過剰な負荷に晒されたときに、前記折れ曲がり点のために折れ曲がることを特徴とする請求項 5 に記載の P R P 分離濃縮装置。

【請求項 7】

前記濃縮アセンブリーは、当該濃縮アセンブリーの底に固定された、軸方向に同心円状である形状を有する濃縮ドライブ連結部を備え、

前記 P R P 分離濃縮装置は、前記濃縮ドライブ連結部と噛み合うモーター連結部を有するモーターアセンブリーをさらに含むことを特徴とする請求項 1 に記載の P R P 分離濃縮装置。

【請求項 8】

前記モーターアセンブリーは、加速工程、素早い遠心分離による赤血球分離工程、減速工程、遅くかき回す濃縮工程、加速工程、および早い遠心分離による P R P 濃縮物分離工程の間の、前記濃縮ドライブ連結部の回転のタイミングを調節するためのモーター制御システムを含むことを特徴とする請求項 7 に記載の P R P 分離濃縮装置。

【請求項 9】

前記中央通路の上表面は、バルブシートを含み、

前記バルブシートは、閉位置にあるときには前記バルブアセンブリーのバルブ面と一体化して密閉栓を形成し、開位置にあるときには前記密閉栓を解放するために離れているこ

10

20

30

40

50

とを特徴とする請求項 1 に記載の P R P 分離濃縮装置。

【請求項 1 0】

前記バルブアセンブリーは、1 対の向かい合った、通常は垂直に立っているバルブ操作アームを含み、

前記バルブ操作アームの各々は、加重された末端を有する柔軟性のない主要部と、柔軟性のある隣接末端とを有し、

前記柔軟性のある隣接末端の各々は、前記 P R P 分離濃縮装置が自身の中心軸に対して高速回転する間に、遠心力によって前記バルブ操作アームが外側に回転するときに、前記バルブ面を前記開位置に移動させるために、前記バルブ面を軸方向に持ち上げるように、前記バルブ面に固定されていることを特徴とする請求項 9 に記載の P R P 分離濃縮装置。

10

【請求項 1 1】

前記柔軟性のある隣接末端は、前記 P R P 分離アセンブリーの床から上に向かって伸びる、対向するプレートの上に配置され、

前記プレートの各々は、プレート横端を有し、

前記プレート横端は、前記バルブ操作アームと接触するように配置され、

当該配置によって、前記バルブ操作アームが垂直な位置にあるときには、前記隣接末端が中心軸の周りを回転することが防止され、

前記柔軟性のある隣接末端が前記プレート横端の上に持ち上げられて前記バルブ面が開放されたときには、前記バルブ操作アームが自由に回転できることを特徴とする請求項 1 0 に記載の P R P 分離濃縮装置。

20

【請求項 1 2】

前記プレートは、軸回転後の前記バルブ操作アームを支持するために配置されている上端を有し、

前記上端によって、遠心回転が終了したときに前記バルブ操作アームが垂直位置に戻ることを防ぐとともに、前記バルブアセンブリーが閉じることを防ぐことを特徴とする請求項 1 1 に記載の P R P 分離濃縮装置。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

〔3 5 U S C 1 2 0 の下での、より早い出願日の利益〕

30

本出願は、2 0 0 5 年 2 月 7 日に提出された仮出願 No . 6 0 / 6 5 1 , 0 5 0、2 0 0 5 年 2 月 1 7 日に提出された仮出願 No . 6 0 / 6 5 4 , 7 1 8、および 2 0 0 5 年 1 0 月 4 日に提出された仮出願 No . 6 0 / 7 2 3 , 3 1 2 の出願日に関して、3 5 U S C 1 2 0 の下での利益を主張する。

【0 0 0 2】

〔発明の分野〕

本発明は、組織封止剤 (tissue sealant) および組織接着剤 (tissue adhesive) として使用できる、改良された創傷治癒特性を有する血小板 - 血漿濃縮物を作製するための装置および方法に関するものである。上記濃縮物には、十分に活性化 (変性していない) フィブリノーゲンが濃縮されており、当該フィブリノーゲンの濃度は、血液中および血小板中のフィブリノーゲン濃度よりも数倍高いとともに、血液中の血小板の濃度よりも高い。

40

【0 0 0 3】

〔発明の背景〕

血液は分画 (fractionated) され得、血液の異なる画分 (fraction) は、異なる医学上の目的に利用され得る。引力または遠心力が作用している状況下では、血液は、3 つの層に自然に分離する。平衡状態では、最上部の低密度層は淡黄色の透明な液体であって、当該液体は、血漿 (plasma) と呼ばれる。血漿は、塩、代謝産物、ペプチド、および低分子 (インスリン) から巨大分子 (補体成分) に至るまで多岐にわたる多くのタンパク質の水溶液である。

【0 0 0 4】

50

底部の高密度層は、深紅色 (deep red) の粘性液体であって、酸素運搬を専門に行う無核の赤血球 (erythrocytes) を含む。赤い色は、高濃度のキレートイオンまたはヘム (heme) に由来し、当該ヘムは、赤血球特有の高い比重の原因となっている。赤血球から構成されている全血における相対容積は、ヘマトクリット (hematocrit) と呼ばれ、正常人では、全血の略 37% ~ 略 52% である。

【0005】

中間層は最も小さく、上記赤血球層の上であってかつ上記血漿層の下に、薄い白色のバンドとして観察される。上記中間層は、軟膜 (buffy coat) と呼ばれる。上記軟膜は、有核の白血球 (white blood cells) および血小板 (thrombocytes) と呼ばれる無核のより小さな物質の、2つの主要成分を有している。白血球は、免疫性を付与するとともに、残骸除去 (debris scavenging) に貢献している。血小板は、血管の裂け目を塞いで出血を止めるとともに、傷の場所に増殖因子および創傷治癒因子 (wound healing factors) を運ぶ。より低速の遠心分離、または、より短い時間の遠心分離は、血漿から赤血球および白血球を分離させることができる。ところが一方、より小さな血小板は血漿中に浮遊したままで残り、血小板に富んだ血漿 (platelet rich plasma: PRP) となる。

【0006】

米国特許出願番号 5,585,007 には、創傷治癒に用いたり、組織封止剤として用いるために、全血 (whole blood) から血漿濃縮物を作製する方法が記載されている。上記特許文献の全体が、本明細書内に参考として援用される。この装置は、医学的な研究室内または手術室 (surgical amphitheatre) 内に配置されることを考慮して設計されており、組織封止剤を調製するための使い捨てのカートリッジを利用する。上記装置は、特に、自系 (autologous) の組織封止剤を直ちに調製するために用いられていた。手術室内で 50 mL の患者の血液から 5 mL の封止剤を調製しようとするれば、15分未満の時間と、たった1つの簡単な操作工程とを必要とする。調製は外科手術中に手術室内にて行われ得たので、追従誤差 (tracking error) の危険はなかった。添加される薬品は、抗凝固剤 (例えば、クエン酸塩) および塩化カルシウムに限定された。上記使い捨てのカートリッジは、手のひら中に適合され得た。そして、上記使い捨てのカートリッジには密閉するように封が施されて、患者の血液に曝される可能性を排除するとともに、無菌性を確実なものにした。上記生産物の接着強度および伸張強度 (tensile strengths) は、沈殿法 (precipitation methods) によって作製されたプールされた血液フィブリン封止剤 (pooled blood fibrin sealants) に匹敵するか、あるいはそれよりも優れていた。上記組織封止剤は、患者の血液由来の、繊維素溶解 (fibrinolysis) に対する天然の阻害物質の濃度が高かったため、抗繊維素溶解試薬 (例えば、アプロチニン) を使用する必要はなかった。

【0007】

この装置は、運転ごとに、分離チェンバーと一体となった新しい無菌の使い捨てカートリッジを用いていた。上記装置は、通常の医療環境下において十分な電力とともに使用されるように設計されていたので、常設の構成部品は、長期にわたる耐久性、安全性および信頼性を考慮して設計されていたとともに、従来の遠心分離モーターおよび付属品を用いていたので比較的重かった。

【0008】

血液から血小板の濃縮物を得るための、小さな内蔵型の遠心分離装置は、2003年3月21日に出願された同時係属 (copending) の出願番号 10/394,828 に記載されており、出願番号 10/394,828 の全内容は、本明細書内に参考として援用される。この装置は、血液を、赤血球層、血漿層および血小板層に分離し、上記血小板層を血小板濃縮物として選択的に取り除く。なお、上記血小板濃縮物は、最小限の血漿中に溶解した血小板である。上記血漿画分 (fraction) は濃縮されていない形態であって、当該血漿画分は、止血剤または組織接着剤としての効果を有さない。

【0009】

血小板に富んだ血漿は濃縮された血小板産物であって、当該血小板に富んだ血漿は、商業上入手可能なシステムによって血小板の濃縮度合いを変えることによって、全血から製

10

20

30

40

50

造され得る。血小板は、通常の創傷治癒におけるシグナル伝達系において、重要な役割を果たす。活性化された血小板は、その内部に含まれる顆粒を放出し、その結果、強力な増殖因子（例えば、血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング増殖因子（TGF- β ）、血管内皮増殖因子（VEGF）および上皮細胞増殖因子（EGF））が堆積（deposition）する。PRPは多くの様々な臨床応用に用いられており、医療処置の多様性にとって、上記生産物が有効性および重要性を有することが示されている。例えば、深刻な側方上顆炎（lateral epicondylitis）またはテニス肘の患者に経皮的にPRPを投与すれば、肘の機能が改善するとともに、痛みが減少する。血小板の濃縮物が腰椎融合（lumbar spinal fusion）の間に用いられた場合には、骨融合（bony fusion）の早い成熟が観察された。PRPによって処置した慢性の足の糖尿病性壊疽は、標準的な処置を受けた対照グループと比較して、回復の度合いが増加していた。Bhanot等の研究は、血腫（hematoma）および血清腫（seroma）の形成の減少、手術後の腫れの減少、およびPRP処置を含む美容整形手術における回復時間の改善を示した。さらに、口腔外科手術の間にPRPを用いれば、移植体（implants）周辺での骨の再生が改善される。

10

【0010】

PRPは、患者に対して多数の臨床上的効果を示してきた。血小板を異なるレベルに濃縮する多くの装置が売り出されている。現時点では、各手術に適用する場合に、最も効果がある血小板の量は不明である。少なくとも、 1000×10^3 個/ μL の血小板濃度が推奨される。同時係属の出願番号10/394,828中に記載されているシステムは、ベースライン濃度（baseline concentration）の最大8倍の濃度の血小板を調製することが可能である。なお、通常のヒト血小板の濃度範囲は、 200×10^3 個/ μL ~ 400×10^3 個/ μL である。このことは、 1600×10^3 個/ μL ~ 3200×10^3 個/ μL である血小板濃度範囲に、非常に効果的に濃縮することを意味している。

20

【0011】

しかしながら、先行発明における上記PRP産物は、非常に高い血小板濃度を実現するが、その一方で、多くの手術に必要とされる組織封止特性および止血特性を有していなかった。血小板非含有性の血漿濃縮物は、優れた封止剤であるとともに止血剤でもあるが、血小板の治療特性を有していなかった。

【0012】

〔発明の要旨〕

それ故に、本発明の目的は、新規のPRP濃縮物を調製するための装置および方法を提供することにある。なお、当該新規のPRP濃縮物では、濃縮された血漿中において血小板濃度が増加されており、当該濃縮された血漿中では、フィブリノーゲンは大して変性していない。

30

【0013】

本発明の装置はPRP分離濃縮装置であって、筐体、PRP分離アセンブリー、およびPRP濃縮アセンブリーを備えている。上記筐体には、軸方向に同心円状である形状を有する静止した排出チューブが固定されるとともに、当該排出チューブは、上記PRP分離アセンブリーを通して上記PRP濃縮槽にまで伸びている。上記PRP分離アセンブリーは、上記PRP濃縮アセンブリーに取り付けられるとともに上記PRP濃縮アセンブリーの上側に配置されて、上記排出チューブの周りを回転することができる一体化した分離濃縮装置複合体を形成する。

40

【0014】

上記PRP分離アセンブリーは分離チェンバーを備え、当該分離チェンバーは、内壁面を有する外壁と、当該外壁に固定されている傾斜した床とを有している。上記内壁面は、孔および通路を有するデプス型フィルター（depth filter）に裏打ちされ、上記孔および通路は、遠心分離の間に赤血球を受け止めて捕捉できるように大きさが規定されている。上記PRP分離アセンブリーは、血液注入口を有している。

【0015】

上記分離チェンバーは、上端プレートと、上記分離チェンバーの外壁および床に取り付

50

けられた、平衡を保つように配置された分離プレートとを有し得る。上記分離プレートは、中心軸と平行な平面中に配置されている。上記分離プレートは、上記外壁から、上記デブス型フィルターの表面を越えて内側に向かって放射状に伸びるとともに、上記床から、上記上端プレートとは離れた位置にまで伸びる。前記分離チェンバーは、前記中心軸に対して実質的に振動せずに回転するために平衡がとられている。

【0016】

上記PRP濃縮装置は、乾燥ビーズを支持するための床と、網目によって閉じられる少なくとも1つの開口を有する壁と、を有する濃縮チェンバーを含み得る。上記網目は、上記濃縮チェンバー中に乾燥ビーズを保持し得るように大きさが規定された開口を有している。上記濃縮チェンバーは、傾斜した床が固定されている外壁によって囲まれ得、上記傾斜した床には、当該床の中央にPRP濃縮槽が設けられている。上記濃縮装置には、垂直網目支持体が配置され得る。上記垂直網目支持体は、内表面と外表面とを有し、上記円筒形状の網目は、上記垂直網目支持体の外表面上に支持される。

10

【0017】

上記固定されているチューブには、ビーズ用の静止した熊手が固定され得、上記熊手は、上記固定されているチューブから外側に向かって伸びる。上記熊手は、上記垂直網目支持体から距離をおいて配置される遠位末端を有している。

【0018】

上記熊手は、縦の主要部を備え、上記縦の主要部の中央は、上記固定された排出チューブに固定されている。上記縦の主要部は、任意で、上記固定されたチューブに隣接する、弱い折れ曲がり点を有し、上記縦の主要部は、高速遠心分離の間に、膨らんだビーズと接触することに由来する過剰な負荷に晒されたときに、前記折れ曲がり点のために折れ曲がる。

20

【0019】

上記濃縮アセンブリーは、当該濃縮アセンブリーの底に固定された、軸方向に同心円状である形状を有する濃縮ドライブ連結部を備え、上記PRP分離濃縮装置は、上記濃縮ドライブ連結部と噛み合うモーター連結部を有するモーターアセンブリーを含み得る。上記モーターアセンブリーは、加速工程、素早い遠心分離による赤血球分離工程、減速工程、遅くかき回す濃縮工程、加速工程、および早い遠心分離によるPRP濃縮物分離工程の間の前記ドライブ連結部の回転のタイミングを調節するためのモーター制御システムを含み得る。

30

【0020】

本発明のPRP分離濃縮装置は、バルブアセンブリー、および上記濃縮チェンバーと分離チェンバーとを接続する中央通路を含み得、上記中央通路の上表面は、バルブ面を含むバルブシートを含む。上記バルブ面は、閉位置にあるときには上記バルブシートと一体化して密閉栓を形成し、開位置にあるときには上記密閉栓を解放するために離れている。

【0021】

上記バルブアセンブリーは、1対の向かい合った、通常は垂直に立っているバルブ操作アームを含み得、当該操作アームの各々は、加重された末端を有する柔軟性のない主要部と、柔軟性のある隣接末端とを有する。上記柔軟性のある隣接末端の各々は、上記分離濃縮装置が自身の中央軸に対して高速回転する間に、遠心力によって上記操作アームが外側に回転するとき、上記バルブ面を前記開位置に移動させるために、上記バルブ面を軸方向に持ち上げるように、上記バルブ面に固定されている。上記柔軟性のある隣接末端は、上記分離アセンブリーの床から上に向かって伸びる、対向するプレートの間に配置され得、上記プレートの各々は、プレート横端を有し、上記プレート横端は、上記操作アームと接触するように配置され、上記配置によって、上記アームが垂直な位置にあるときには、上記隣接末端が中央軸の周りを回転することが防止され、上記柔軟性のある隣接末端が前記プレート横端の上に持ち上げられて上記バルブが開放されたときには、上記操作アームが自由に回転できる。上記プレートは、軸回転後の上記操作アームを支持するために配置されている上端を有し、上記上端によって、遠心回転が終了したときに上記操作アームが

40

50

垂直位置に戻ることを防ぐとともに、前記バルブアセンブリーが閉じることを防ぐ。

【0022】

本発明のPRP濃縮物の調製方法は、デプス型フィルター中に患者の血液中の赤血球を捕捉することによって患者の血液からPRPを調製する工程と、上記PRP中の水を吸収ビーズに吸収することによってPRP濃縮物を調製する工程と、を含む。上記方法は、上記デプス型フィルターによって裏打ちされる平衡が保たれた円筒状の分離チェンバー内において、遠心分離の速度にて血液を回転させることによって、上記赤血球が捕捉される工程を含み、上記分離チェンバーおよびデプス型フィルターは、放射状に伸びるプレートによって分離領域に区分され、上記プレートは、上記分離チェンバーが回転している間、上記分離領域内の血液の分布が実質的に平衡となるように保ち、上記プレートによって、振動を減少させるとともに、デプス型フィルターからの赤血球の移動を減少させる。

10

【0023】

この方法では、上記分離チェンバーの回転速度は、上記分離領域内の血液の分布が平衡となる割合で加速され、上記遠心分離が終了した後、上記分離チェンバーの回転速度は、上記分離領域内のPRPの分布が平衡となる割合で減速され、前記割合にて加速および減速することによって、振動を減少させるとともに、前記デプス型フィルターからの赤血球の移動を減少させる。上記ビーズが固定された熊手によって攪拌されている間に、PRP濃縮物を製造するために、回転している濃縮チェンバー内において前記PRPと乾燥ビーズとを接触させ得る。上記PRP濃縮物は、上記濃縮チェンバーを遠心分離の速度にて回転させて、上記ビーズからPRP濃縮物を分離することによって回収され得る。

20

【0024】

上記PRP濃縮物の調製方法は、デプス型フィルター中に患者の血液中の赤血球を捕捉することによって患者の血液からPRPを調製する工程と、上記PRP中の水を吸収ビーズに吸収することによってPRP濃縮物を調製する工程と、を含み得る。上記ビーズが固定された熊手によって攪拌されている間に、回転している濃縮チェンバー内において、上記PRPと乾燥ビーズとを接触させることによってPRP濃縮物が製造され得る。前記PRP濃縮物は、前記濃縮チェンバーを遠心分離の速度にて回転させて、前記ビーズからPRP濃縮物を分離することによって回収され得る。

【0025】

〔発明の詳細な説明〕

30

本発明の装置および方法は新規のPRP濃縮物を調製し、当該新規のPRP濃縮物では、濃縮された血漿中において血小板濃度が増加されており、当該濃縮された血漿中では、フィブリノーゲンは大して変性していない。上記新規の生産物は、ある種の手術において高く評価されている血漿濃縮物が有する封止特性および止血特性と、血小板濃度が上昇することによって付与される増強された治療特性とを併せ持っている。

【0026】

図1は、使い捨ての分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリー、並びに常設の駆動アセンブリーを示す断面図であって、濃縮サブアセンブリーの半分内に乾燥ビーズが示されている。このアセンブリーの小区分(subsections)に関する詳細は、更に詳細な図面とともに、後述する。

40

【0027】

上部筐体2は、図2および図3を用いて、更に詳細に後述する。

【0028】

モーター駆動サブシステム4は、図22~図24を用いて、モーター駆動システムと共に説明する。

【0029】

上記上部筐体2に囲まれている分離システム3は、図4により詳細に説明されている。上記分離システムは一連のサブシステムを含んでおり、当該一連のサブシステムには、図5~図7に更に詳細に説明されている外側キャップサブアセンブリー6、図8および図9に更に詳細に説明されている上端バケット8(top bucket 8)、図10に示されている試

50

料注入口サブアセンブリー、図 1 1 および図 1 2 に更に詳細に説明されている上端バケットキャップサブアセンブリー 1 0 (top bucket cap subassembly 10)、並びに、図 1 3 および図 1 4 に更に詳細に説明されているバルブサブアセンブリー 1 2 が含まれる。

【 0 0 3 0 】

濃縮システム 1 1 は、図 1 5 および図 2 6 に更に詳細に説明されている下端バケット 1 4 および駆動接続部 1 6 (drive connector 16)、図 1 7 および図 1 8 に更に詳細が説明されているバスケットサブアセンブリー 1 8 (basket subassembly 18)、並びに、図 1 9 ~ 図 2 1 に更に詳細が説明されている混合アセンブリーを含む。

【 0 0 3 1 】

図 2 は、本発明の分離濃縮アセンブリーにおける外側筐体を示す正面図である。また、図 3 は、図 2 の外側筐体を示す斜視図であって、モーターアセンブリー接続部の詳細を示す斜視図である。

【 0 0 3 2 】

上記上部筐体 2 は、図 1 に示す無菌の分離システムおよび濃縮システムを隔離する。上記上部筐体 2 の上部は、外側キャップサブアセンブリー 3 4 によって密閉されており、当該外側キャップサブアセンブリー 3 4 は、血液注入チューブ 8 6、P R P 濃縮物排出口 6 2、およびキャップ 6 6 を有している。図 3 に示すように、上記下端のアセンブリー接続部は、上記モーターサブアセンブリーと係合するような形を有する駆動凹部 4 2 (drive recess 42) を有しているとともに、スペーサ 4 6 を支えるためのスペーサ受容部 4 4 を有している。上記上部筐体 2 および当該上部筐体 2 に囲まれて隔離されている構成は、使い捨ての構成であって、図 1 および図 2 2 ~ 図 2 4 に示す常設の駆動アセンブリーと共に用いられる。上記下端のアセンブリーは、軸方向に同心円状であるモーター駆動受容部 4 8 (motor drive receptor 48)、および、次第に細くなる形状を有する複数の係合固定溝 5 0 (engagement and locking slots 50) を含んでいる。そして、上記係合固定溝 5 0 は、モーター駆動アセンブリー (図示せず) に設けられた、対応する突起と噛み合う。

【 0 0 3 3 】

図 4 は、図 1 の分離濃縮サブアセンブリーを示す断面図である。上記外側筐体 2 は、上部分離サブアセンブリー 3 および下部濃縮サブアセンブリー 1 1 を取り囲んでいる。

【 0 0 3 4 】

上記外側筐体 2 の上端は、図 5 ~ 図 7 に更に詳細に説明されている外側キャップサブアセンブリー 6 によって閉じられている。上記外側キャップサブアセンブリー 6 は環状フランジ 5 8 を有する円形キャップ 5 6 を含み、上記環状フランジ 5 8 は、上部筐体 2 の上端に固定できるように、下に向かって伸びている。濃縮物排出管 6 0 は、プレート 5 6 の中央に位置する排出管用の孔 6 2 を通り抜ける。そして上記濃縮物排出管 6 0 は、上記プレート 5 6 まで伸びて上記分離チェンバー 6 4 (図 4) に通じている。円形キャップ 6 6 は中央受容部 6 8 を有し、当該中央受容部 6 8 は、上記排出管 6 0 の上端部にあるルアーフィッティング 7 0 (Lure fitting 70) と係合する。そして、これによって、分離工程の間、無菌的な閉鎖状態を維持することができる。

【 0 0 3 5 】

注入口用の孔 7 2 は、中央軸から距離をおくように、上記円形キャップ 5 6 内に配置されている。上記注入口用の孔 7 2 は、図 4 に示す外部注入管 7 4 (exterior inlet conduit 74) をはめ込むことができるように大きさが規定されている。

【 0 0 3 6 】

ルアーフィッティング 7 0 は、本願発明の血小板に富んだ血漿濃縮産物を取り除くための空のアプリケーションシリンジ (applicator syringe) をはめ込むために設けられている。上記濃縮物排出管 6 0 の下端部は、固定されたチューブ 7 4 (図 4) の上端部を受けるための受容部を構成している。

【 0 0 3 7 】

図 4 に示される上記バケットキャップ 1 0 は、図 8 および図 9 に更に詳細が記載されている。図 8 は、図 4 に示される分離濃縮アセンブリーにおける上端バケットキャップサブ

10

20

30

40

50

アセンブリー 10 の平面図であり、図 9 は、図 10 に示される上端バケットキャップサブアセンブリーにおける、線 9 - 9 に沿った断面図である。上記キャップサブアセンブリーは、図 11 および図 12 に更に詳細が記載されている上端分離バケット 8 を閉じる。上記上端バケットキャップ 10 は、接続フランジ 78 を有する円形プレート 76 を含み、当該接続フランジ 78 は、円形プレート 76 の下端から下に向かって伸びている。上記上部プレート 6 は、外側筐体 2 に固定されているとともに（図 4）、分離工程および濃縮工程の間は静止している。ところが一方、上端バケットキャップ 10 は、分離工程および濃縮工程の間に上端バケット 8 とともに回転するために、上端バケット 8 に固定されている。

【 0038 】

上記円形キャップ 10 は軸方向に同心円状である孔を有しており、当該孔は、上記円形キャップ 10 から下に伸びるバルブアセンブリーガイドチューブ 80 を有している。上記ガイドチューブ 80 の下端には、バルブアセンブリー停止フランジ 82 が固定されている。ガイドチューブの上端は、スリーブ軸受け 84 (sleeve bearing 84) を支持している。

10

【 0039 】

上記円形キャップ 10 は試料注入口サブアセンブリー 86 を有し、当該試料注入口サブアセンブリー 86 は、円形キャップ 56 内の孔 72 に対して位置が合わされる（図 5）。

【 0040 】

図 10 は、試料注入口サブアセンブリー 86 の分解組立図である。上記試料注入口サブアセンブリー 86 は、上記プレート内に備え付けられた注入チューブ 92 を含み、当該注入チューブ 92 の上端部は、溝を有する受容部 94 を含む。無菌フィルター 96 が、チューブ 92 における通路 97 の下端に配置されている。

20

【 0041 】

上記サブアセンブリー 86 は、取り外し可能な注入チューブ 98 を含む。注入チューブ 98 は中央チューブ 100 を含み、当該中央チューブ 100 の上端には、不可欠であるルアーフィッティング 102 が備えられている。上記チューブ 100 の中間では、当該チューブから外に向かって環状プレート 103 が伸びている。必須である円筒形のフランジ 104 が、プレート 103 の外縁から下に向かって伸びている。上記フランジ 104 は、上記受容部 94 にはまり込むように大きさが規定されている。上記チューブ 100 の下端 105 は、上記通路 97 の上端にはまり込むように大きさが規定されている。

30

【 0042 】

上記注入チューブにはキャップ 106 が設けられており、当該キャップ 106 がルアーフィッティング 102 と係合することによって、使用に先立って積み込み (shipment) および操作 (handling) する間に、取り外し可能な注入チューブ 98 を無菌的に密閉することができる。

【 0043 】

固定された円形キャップ 56 内の孔 72 を通過する上記注入チューブ 98 は、積み込みおよび格納 (storage) する間に、上記分離サブアセンブリーと濃縮サブアセンブリーとを、回転しないように固定 (lock) する。患者の血液が、注入口サブアセンブリー 86 を介して上記上端バケット 8 (図 4) 内に導入された後、上記注入チューブ 98 は取り除かれる。その結果、上記分離サブアセンブリー 3 および濃縮サブアセンブリー 11 は、上記固定された円形キャップ 6 から解除 (unlocking) されて、中央チューブ 74 に対して自由に回転することができる。

40

【 0044 】

以下に詳細に説明するように、血液が導入された時の分離チェンバー 64 からの通気を可能にするとともに、上記濃縮システム 11 から血小板に富んだ濃縮物を取り除く時に上記システム内に空気が入ることを可能にするために、無菌の通気チューブ 108 (sterile breathing tube 108) が上記円形プレート 76 に固定されている。上記通気チューブ 108 内の無菌の空気フィルター 110 が、上記分離チェンバーの内部に微生物が入ることを防ぎ、これによって無菌性が維持されている。

50

【 0 0 4 5 】

図 4 の上端バケットサブアセンブリーは、図 1 1 および図 1 2 内に、更に詳細に記載されている。図 1 1 は、図 4 に示される分離濃縮アセンブリーにおける上端バケットアセンブリー 1 0 を示す平面図であり、図 1 2 は、図 1 1 の上端バケットサブアセンブリーを示す断面図であって、線 1 2 - 1 2 に沿った断面図である。上記上端バケットサブアセンブリー 1 0 は、上端 1 1 4 を有する円筒形の外壁 1 1 2 を含み、上記上端 1 1 4 は、上端バケットキャップ 1 0 のフランジ 5 8 の内部表面に固定されている。上記円筒形の外壁 1 1 2 の下端は、中央通路 1 1 8 を有する不可欠な傾斜した床プレート 1 1 6 によって閉じられており、上記中央通路 1 1 8 は、分離された血小板 - 血漿のための、中央部の流体用通路を構成する。上記中央通路 1 1 8 の内壁表面は、バルブアセンブリーのためのバルブシート 1 1 9 を構成しており、上記バルブアセンブリーに関しては、後述するように図 1 3 および図 1 4 にその詳細が記載されている。その底部にフィルター 1 2 2 を備える通気カラム 1 2 0 が、中央通路 1 1 8 から距離をあけて配置されるとともに、上記床プレート 1 1 6 に固定される。後述するように、上記カラム 1 2 0 は、上記中央通路 1 1 8 を介して下向きに液体が流れる時に、上記濃縮サブアセンブリーから分離チェンバー中に空気が移動することを可能にする通路として機能する。フィルター 1 2 2 は、本願発明の装置を輸送 (transport) および操作 (handling) する間に、上記通気カラム 1 2 0 を介して、上記バケットサブアセンブリー 1 8 からヒドロゲルビーズ (hydrogel bead) が抜けることを防ぐ。中央通路 1 1 8 を取り囲むように、先細りする形状を有する床プレート 1 1 6 の上表面に隣接プレート 1 2 4 が固定されており、当該隣接プレート 1 2 4 は、上に向かって伸びている。そして、隣接プレート 1 2 4 の各々は、上部バルブアーム隣接表面 1 2 8 (upper valve arm abutment surface 128) を有している。

10

20

【 0 0 4 6 】

放射状に内部に向かって伸びている複数の分離プレート 1 3 0 が、円筒形の外壁 1 1 2 および傾斜した床プレート 1 1 6 の内部表面に固定されている。隣接するこれらのプレートの各対 (pair) は、分離領域 1 3 2 を規定する。上記プレート 1 3 0 は、サブアセンブリーの平衡をとるために、上記円筒型の外壁の周りに均等に間隔をあけて配置される必要がある。図 1 1 に示すように、上記プレート 1 3 0 は、均整のとれた、向かい合った対であり得る (例えば、3 つの均整のとれた対)。各分離プレート 1 3 0 の上端 1 3 4 は、血液があふれることを許すために、上端 1 1 4 の下側に距離をおいて配置されている。その結果、回転加速過程および回転減速過程の間に各分離領域 1 3 2 の間に血液を均一に分布させることができ、それ故に、回転しているアセンブリーの平衡を保つとともに、振動が最小限に抑えられる。

30

【 0 0 4 7 】

各分離領域内における円筒型の外壁部分の内表面 1 3 6 は、開放気泡発泡体領域 (open-cell foam segment) またはデブス型フィルター領域 1 3 8 に裏打ちされている。上記発泡体領域 (foam segment) は、孔および通路を有しており、分離工程における高速遠心分離の間に赤血球が上記発泡体 (foam) の中に進入して、その結果、赤血球を捕捉できるように、上記孔および通路の大きさが規定されている。上記孔および通路は、捕捉された赤血球を保持するように大きさが規定されており、それ故に、回転が遅くなるか又は止まった時に、赤血球を含まない血小板 - 血漿懸濁液が、開口 1 1 8 を介して下方に流れる。

40

【 0 0 4 8 】

図 1 3 は、図 4 に示す分離濃縮アセンブリーのバルブアセンブリー 1 2 を示す正面図であり、図 1 4 は、図 1 3 のバルブアセンブリーを示す組立分解等角図である。上記バルブアセンブリー 1 2 は中央チューブ 1 4 0 を含み、下端はバルブ面 1 4 2 を構成している。上記バルブ面 1 4 2 は、溝を有する受容部 1 4 4 を含み、当該受容部 1 4 4 は、O - リング 1 4 6 を受けるとともに当該 O - リング 1 4 6 を留める。上記 O - リング 1 4 6 の最も外側の表面は、バルブシート 1 1 9 を有する密封領域 (sealing segment) を形成するように大きさが規定されている (図 1 1 および図 1 2 参照)。

【 0 0 4 9 】

50

上記バルブアセンブリー 12 は、向かい合った 2 つの遠心アーム 148 (centrifugal arms 148) を含み、当該遠心アーム 148 は、上記バルブ面 142 よりも上で、チューブ 140 に固定されている。遠心アーム 148 の各々は、上記チューブ 140 に隣接した柔軟性のある領域 140 と、柔軟性のないアーム領域 152 とを有している。上記柔軟性のないアーム領域 152 の先端は、ウエイト受容部 154 を含み、当該ウエイト受容部 154 内に錘 156 が固定されることによって、柔軟性のないアーム領域の先端に更なる重量が付加される。上記バルブアセンブリーの操作については、図 25 ~ 図 31 を用いて後述する。

【0050】

図 4 に示す下端バケット 14 は、図 15 および図 16 に、その詳細が示されている。図 15 を参照すれば、下端バケット 14 は、円筒形の側壁 158 および傾斜したバケット底部 160 を有しており、当該バケット底部 160 の低くなった領域は、血小板 - 血漿濃縮物用槽 162 を形成している。そして、当該血小板 - 血漿濃縮物用槽 162 中に、濃縮された血小板と血漿との濃縮物が集まる。複数のバスケット支持部 164 が、上記傾斜したバケット底部 160 の上面から上に向かって伸びており、当該バスケット支持部 164 の上面 166 は、後述する図 17 および図 18 に記載されている濃縮バスケットサブアセンブリー 18 を支持する。

【0051】

図 16 に詳細が記載されている軸方向に同心円状である駆動受容部 168 は、上記傾斜したバケット底部 160 の底面に固定されている。上記駆動接続受容部 168 は、開放可能なように (releasably)、適切に構成されたモーター駆動接続部とつながっているものであればよい。図 15 および図 16 に示す形態では、上記駆動受容部 168 は、外側円筒 170 および複数の棟 172 (ridges 172) を含み、上記棟 172 の各々は、先細りした形状を有する係合誘導面 174、迫出し面 176 および上部プレート 178 を有している。上記上部プレート 178 は、駆動モーター (図 22 ~ 図 24 にて後述される) から、下部のバケット底部 160 に回転力 (torque) を伝えるとともに、当該バケット底部 160 から、濃縮サブアセンブリーおよび分離サブアセンブリーに回転力を伝える。なお、これらは、一体化された状態で回転可能なアセンブリーを形成するように、互いに固定されている。

【0052】

図 17 は、図 4 に示す分離濃縮アセンブリーのバスケットサブアセンブリー 18 の正面図であり、図 18 は、図 17 のバスケットサブアセンブリーを示す断面図であって、線 18 - 18 に沿った断面図である。上記バスケットサブアセンブリー 18 は、円形の床プレート 182 に固定されたシリンダー 180 を含む。滑る軸受 184 (slip bearing 184) が、固定されたチューブ 74 をはめ込むために、上記円形のプレート 182 の軸方向に対する中心に配置されている (図 4)。上記シリンダー 180 には、その円周を取り囲むように窓 186 が配列されており、当該窓 186 の各々は、回転中に上記バスケットからヒドロゲルビーズ 19 (hydrogel bead 19) (図 1 および図 4) が抜け出ることを防ぐために、十分に小さなメッシュサイズを有する細かい網目 188 によって閉じられている。

【0053】

図 19 は、図 4 に示す分離濃縮アセンブリーの混合アセンブリーを示す平面図であり、図 20 は、図 18 の混合アセンブリーを示す断面図であって、線 20 - 20 に沿った断面図であり、図 21 は、図 19 および図 20 の混合アセンブリーを示す等角図である。上記混合アセンブリー 20 は、固定されたチューブ 74 に固定された熊手 190 (rake 190) を含む。上記固定されたチューブ 74 の上端 192 は、上部キャップサブアセンブリー 34 に固定され、その結果、回転に対して上端 192 が守られる。上記固定されたチューブ 74 の下端 194 は、槽 162 (図 15) から血小板 - 血漿濃縮物を取り除くための注入口である。上記熊手 190 は、放射状に伸びた背骨 196 (spine 196) を有している。そして、図 4、17 および 18 に示すように、上記背骨 196 から、バスケットサブアセンブリー 18 の底部プレート 182 に達する手前の高さまで、不可欠な熊手部 198 が下

10

20

30

40

50

向きに伸びている。任意で、上記背骨 196 は、当該背骨 196 の中央に隣接するように、分離した切れ込み 200 を有し得る。もしも、最後の遠心分離回転の間に、ビーズ 190 と熊手部 198 との接触によって生み出される圧力が過剰になれば、上記切れ込み 200 は、当該切れ込み 200 の位置において、上記背骨 196 を弱くしたり上記背骨 196 を折ったりする。

【0054】

上記固定されたチューブ 74 は、バスケットサブアセンブリー 18 のスリーブ軸受け 184、および上記上端バケットキャップのスリーブ軸受け 84 を通り抜けて伸び、これによって、上記分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリーが、上記固定されたチューブの周りを自由に回転することができる。上記固定されたチューブ 74 は、上記外側キャップサブアセンブリー 6 および上記固定された外側筐体 2 に固定されている。

10

【0055】

図 4 は、図 5 ~ 図 20 に示された構成の包括的な集合体を示している。乾燥したヒドロゲルビーズ 19 は濃縮されて、バスケット 18 の下半分を満たす。それ故、一方の側のみが空であって、窓 186 および網目 188 (図 17 および図 18) の遮蔽されない視界を可能にする。

【0056】

上記濃縮された乾燥ヒドロゲルビーズ 19 は、高分子量の溶質と微粒子とを排除する一方で多量の水と低分子量の溶質とを吸収するとともに、血漿中に好ましくない汚染物質を混入させない、不溶性のビーズまたはディスク (disk) であり得る。上記ヒドロゲルビーズ 19 は、市販の入手可能なデキストラノマービーズ (dextranomer beads) またはアクリルアミドビーズ (それぞれ、Pharmacia 社製の Debrisan、Bio-Rad Laboratories 社製の BIO-GEL PTM) であり得る。別の濃縮材も用いられ得る (例えば、Pharmacia 社製の吸湿または吸水剤である SEPHADEXTM、シリカゲル、ゼオライト、クロスリンクされたアガロース等が、不溶性の不活性ビーズの形態にされたもの)。

20

【0057】

図 4 は、サブアセンブリーに関する図 5 ~ 図 21 と併せて、積み込みのためにスリーブ 80 によって固定されたバルブアセンブリー 12 と一体化された使用前のアセンブリーを示している。なお、上記スリーブ 80 内には、バルブアセンブリーチューブ 140 が伸びるとともに、当該スリーブ 80 の底に、迫出したフランジ 82 が固定されている。上記バルブ面 142 は、上記シート 119 と接触する位置に示されている。これによって、上記ビーズをバスケット 18 に閉じ込めるとともに、たとえ輸送または操作する間に装置が転倒または振動したとしても、上部の分離チェンバー 64 中にビーズが抜け出ることを防ぐ。

30

【0058】

上記アセンブリーは、固定された外側キャップサブアセンブリー 6 の孔 72 中の取り外し可能な注入チューブ 98 の位置によって、固定されたチューブ 74 の周りを回転しないように固定されている。

【0059】

上記バスケットアセンブリー 18 におけるシリンダー 180 の上端は、先細りする形状を有する床 116 の下表面に対して固定されており、上記プレート 182 の下表面は、支持部 164 の上面 166 (図 15) に対して固定されている。

40

【0060】

それ故に、組み立てられた上部の分離サブアセンブリー 3 および下部の濃縮サブアセンブリー 11 は、1つの構成として、固定されたチューブ 74 の周りを回転する。上記上部のサブアセンブリーは、滑る軸受 84 によって上記中央チューブ 74 上に配置される。なお、上記固定されたチューブ 74 は、上記軸受 84 を通り抜けて伸びている。上記下部の分離サブアセンブリーは、滑る軸受 184 によって上記中央チューブ 74 上に配置される。なお、上記固定されたチューブは、上記軸受 184 を通り抜けて伸びている。上記チュ

50

ーブ74を含む熊手アセンブリー20は、分離工程および濃縮工程において上記分離サブアセンブリー3および濃縮サブアセンブリー11が回転している間は、静止した状態を保つ。これについては、詳細に後述されている。

【0061】

図22は、本発明のモーター駆動アセンブリーを示す斜視図である。図23は、上記モーター駆動アセンブリーを示す断面図であって、線23-23に沿った断面図である。図24は、上記モーター駆動アセンブリーを示す断面図であって、線24-24に沿った断面図である。

【0062】

上記モーター筐体4の外郭構造202は、モーター218を取り囲むとともに、制御インターフェース204および電源コネクタ206を支持する。上記分離濃縮アセンブリーは、モーター接続部210を取り囲む、高くなった環状の支持部表面208上に支持される。上記モーター接続部210は、上記駆動受容部168(図16)と開放可能なように噛み合う。上記筐体22の底は、支持プレート212によって閉じられている。上記システムの制御および電源プレート214は、4つの支持柱216によって支持されており、当該支持柱216は、上記外郭構造202の内面に取り付けられている。上記プレート214は、従来のプリント回路、または装置にとっての制御システムおよび電源システムである電子部品を備えたプリント回路と等価なボードであって、その中央部には、モーター218のための支持部217が備えられている。上記電子部品は、従来のワイヤー回路(wiring circuit)(図示せず)によって、上記制御インターフェース204および電源コネクタ206に接続されている。4つの支持脚220は、上記支持プレート212の底に固定されているとともに、研究室に装置を固定するための、摩擦抵抗のある脚222を提供する。

【0063】

図25~図31は、初めの分離工程の間および直後の上記バルブサブアセンブリーの操作を示している。血液および血液産物は、これら断面図から省略されているので、各工程における上記バルブアセンブリーの構成要素の、遮蔽されることのない様子を見ることができる。

【0064】

図25は、図4の上部バケットサブアセンブリーおよびバルブサブアセンブリーを示す断面図であって、中央軸に沿った断面図である。図26は、図25の上部バケットアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、線26-26に沿った断面図である。これは、上端バケット8中に、初めに血液が導入されたときの様子である。上記バルブサブアセンブリーのアーム148は、上記ガイドチューブ80中に配置される中央チューブ140と一体化された状態にて、自身にとっての初期の垂直位置にあり、各アームの上端は、フランジ82に接触している。上記バルブ面142は、中央通路118の上端にて上記バルブシート119(図12)内に配置されて、その結果、上記通路を閉じるとともに血液が抜け出ることを防ぐ。上記アームの柔軟性のある領域150は、隣接プレート124および126の間の通路内に配置され、その結果、積み込みおよび操作する間に、チューブ74に対して上記アーム148が回転することを妨げる。

【0065】

図27は、上部バケットアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、回転している上部バケットの遠心動作後に、バルブアセンブリーのアームが伸びるとともにバルブが開いている状態を示す断面図である。図28は、図27の上部バケットアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、線28-28に沿った断面図である。上記上端バケット8内に所望の量の患者の血液が導入された後、上記分離濃縮アセンブリーは、高速にてチューブ74の周りを回転する。そして、当該回転によって生じる遠心力によって、上記血液が外側に向かって流れるとともに、分離プレートによって、上記血液が分離領域132内に均等に分配される。上記遠心力は、発泡体領域138の外表面に向かって、上記血液をためる(pool)。そして、当該発泡体領域138では、より

10

20

30

40

50

高濃度の赤血球が選択的に上記発泡体中に移動して、その結果、赤血球非含有性血漿を含む低密度の血小板 (less dense platelets) が後に残る。

【 0 0 6 6 】

遠心力がかかっている状況下では、上記バルブアーム 1 4 8 は、当該バルブアーム 1 4 8 が傾斜した床 1 1 6 に接触するまで、外側に回転する。この動作は、上記バルブ中央チューブ 1 4 0 を、ガイドシリンダー 1 8 0 の上部に向かってスライドさせる。その結果、上記バルブ面 1 4 2 は、中央通路 1 1 8 から引き抜かれてバルブシート 1 1 9 と接触していない状態となり、上記通路 1 1 8 が開かれる。上記アーム 1 4 8 が外側に回転して上記バルブ面 1 4 2 が持ち上げられた時、アーム 1 4 8 の下部にある柔軟性のある領域 1 5 0 はまた、隣接プレート 1 2 4 と隣接プレート 1 2 6 との間から上に向かって旋回 (pivot) され、上記アームがチューブ 7 4 に対して自由に回転できるようになる。遠心力によって液体は発泡体領域 1 3 8 に接触するように保持されるので、上記液体は、開かれた通路 1 1 8 を通って流れることはない。

10

【 0 0 6 7 】

図 2 9 は、図 2 7 および図 2 8 の上部バケットアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、バルブアセンブリーのアームが回転によって位置が変化した後の状態を示す断面図である。図 3 0 は、図 2 9 のバルブ構造を示す断面図であって、線 3 0 - 3 0 に沿った断面図である。上記アーム 1 4 8 が上記隣接プレートの間から持ち上げられて、隣接プレート 1 2 4 による制約から解放された時、回転動作によって、アーム 1 4 8 は固定されたチューブ 7 4 に対して回転する。上記回転は、アーム 1 4 8 の 1 つが回転経路内の隣接した分離プレート 1 3 0 に接触するまで続く。この回転による位置の変化は、アーム 1 4 8 の下部にある柔軟性のある領域 1 5 0 を、隣接プレート 1 2 4 の隣接表面 1 2 8 の部分の上に整列させる。

20

【 0 0 6 8 】

図 3 1 は、図 2 9 および図 3 0 の上部バケットアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、遠心分離が完了して、上記分離サブアセンブリーおよび濃縮サブアセンブリーの回転が遅くなるか、または停止したときの断面図である。重力の下では、血小板 - 血漿混合物は、先細りした形状を有する床 1 1 6 へ流れ、当該床の傾斜した表面を中央通路 1 1 8 に向かって下る。そして、血小板 - 血漿混合物は、上記中央通路 1 1 8 を通って、濃縮のためのバスケットサブアセンブリー 1 8 へと向かう。強力な遠心動作を止めれば、上記アーム 1 4 8 は跳ね起きる (spring upward) ことができ、これによって、上記バルブ面 1 4 2 は中央通路 1 1 8 に向かって下に移動する。当該移動は、柔軟性のあるアーム 1 5 0 の片方または両方が、向かい合った隣接表面 1 2 8 に接触したときに止まる。なお、このとき上記中央通路は、血小板 - 血漿混合物が流れることができるように開いたままである。

30

【 0 0 6 9 】

分離工程と濃縮工程とを含む本発明の装置の操作は、後述するように、図 3 2 ~ 図 3 6 に記載されている。

【 0 0 7 0 】

図 3 2 は、図 4 の図 4 の分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリーを示す断面図であって、チューブ 1 1 0 を介して、ルアーフィッティング 1 0 2 に固定されたシリンジから分離アセンブリー 3 内に血液 2 0 2 が導入された後の、分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリーを示す断面図である。ルアーフィッティングを有する上部のチューブ 1 0 0 が取り除かれれば、分離アセンブリー 3 および濃縮アセンブリー 1 1 が回転できるようになる。血液が、上端バケット 8 の底に流れる。流れ込んでくる液体に置換される空気は、通気チューブ 1 0 8 を通って抜け出す。上記バルブ面 1 4 2 は閉じられた位置にあり、これによって、バケット 8 から血液が抜け出すことを防いでいる。次いで上記システムの操作が開始され、上記モーター 2 1 8 が、分離アセンブリーと濃縮アセンブリーとを一緒に、固定されたチューブ 7 4 の周りを回転させる。

40

【 0 0 7 1 】

50

図33は、図32の分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリーを示す断面図であって、高速遠心分離の間に血漿 - 血小板混合物から赤血球が分離される様子を示す断面図である。上記分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリーが高速にて回転するとき、血液には、発泡体138に向かって力がかかる。赤血球は、上記発泡体の孔内および通路内に優先的に移動して、他の血液成分よりも濃縮される。遠心力によって、上記アーム148の外側末端(outer end)が中央部から旋回(pivot)されたとき、上記バルブサブアセンブリーは、バルブ142を開ける。このとき、中央通路118内のバルブシート119から、バルブ面142が上昇する。しかしながら、高速にて遠心分離が続く限り、全ての液体は、上記発泡体に接触するように保持される。上記遠心力はまた、バスケットサブアセンブリーの外側網目188に向かって、ヒドロゲルビーズ19に放射状に外側へ向かって力を加える。これによって、熊手190の構成要素との接触がなくなる。遠心分離は、赤血球の大半が完全に発泡体の中に捕捉されるまで続けられる。どの赤血球も、本発明の産物が利用されるときに形成されるゲル産物を弱体化させるので、上記赤血球の大半を除去することが好ましい。遠心分離の速度は、血小板から赤血球を分離する傾向にあり、血漿中の大半の血小板が後に残り、その一方で、赤血球の大半が発泡体中に捕捉される。

【0072】

図34は、図33の分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリーを示す断面図である。上記回転が減速または停止された後、血小板 - 血漿画分204は、上部のバケット8の底に向かって流れ、そして、中央通路118を通過してバスケットサブアセンブリー18内に下る。上記バスケットサブアセンブリー18において、血小板 - 血漿画分204は、乾燥されたヒドロゲルビーズ19と接触する。これらのビーズは、液体から水を吸収することによって、血漿を濃縮する。次いで、上記分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリーは、モーター218によって低速にて回転させられる。そして、ビーズが熊手190の固定された背骨196の中を移動することによって、当該ビーズから取り除く。上記ビーズをかき混ぜることによって、当該ビーズ表面と血漿とが最大限に接触することを確実にするとともに、隣接するビーズ表面を血漿が密集させた時に生じるゲルの分極(gel polarization)を減少させる。この工程は、所望の量の水が除去されて所望の濃度の血漿が得られるまで続けられる。

【0073】

図35は、図34の分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリーを示す断面図であって、ヒドロゲルビーズから血小板 - 血漿濃縮物を分離するために、高速遠心分離を開始したときの様子を示す断面図である。この工程では、ビーズ19から血小板に富んだ血漿濃縮物206が除去されるとともに、最大限に回収される。上記分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリーは、モーター218によって、固定されたチューブ74の周りを素早く(rapidly)回転させられ、これによって、血小板に富んだ血漿濃縮物とビーズ19とに対して、バスケット18の網目188に向かう遠心力が加えられる。絶え間ない遠心力によって上記血小板に富んだ血漿がビーズから離れて、網目118を通過して流れるときに、上記網目188は、ビーズ19が抜け出すことを防ぐ。この高速の遠心分離は、血小板に富んだ血漿が最大限に回収されるまで続けられる。

【0074】

上記ヒドロゲルビーズによる水の吸収はビーズの直径の増加を伴い、その結果、ビーズの体積が増加する。もしも、増加したビーズの体積によって、熊手190の末端に上記網目上に密集されたビーズが巻き込まれれば、上記熊手190は、分離した切れ込み200(図19)に沿って折れるとともに、当該熊手の断片が、上記ビーズに混入する。

【0075】

図36は、図35の分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリーを示す断面図であって、高速遠心分離が終了するとともに、血小板 - 血漿濃縮物用槽162内に血小板 - 血漿濃縮物が回収された様子を示す断面図である。上記キャップ66が取り除かれて、チューブ60の上端に位置するルアーフィッティング70が露出されている。アプリケーションャーシリンジ(applicator syringe)(図示せず)が、上記ルアーフィッティング70に固定され

10

20

30

40

50

ている。血小板に富んだ血漿は、上記アプリケーションシリンジの外筒 (barrel) を引っ込めることによって槽 162 から除去される。つまり、血小板に富んだ血漿濃縮物は、チューブ 74 および 60 中を引き上げられて上記シリンジ内に入る。通気チューブ 108 は、空気が上記システム内に流れ込んで、シリンジによって取り除かれる液体の体積と置き換わることを可能にし、その結果、上記システム内に部分的に真空 (vacuum) が発生することを防ぐ。なお、上記真空が発生すれば、液体の除去が妨げられることになる。

【0076】

最大の創傷治癒効果を得るための濃縮係数 (concentration factor) に関しては、血小板濃度は最大であるとともに、イオン因子 (ion factors) が高濃度であることが求められる。恒常性 (homeostasis) のためには、血小板の濃度が、抗凝固血漿濃度よりも 3 ~ 4 倍高ければ、最も効果的である。濃度が 3 倍よりも低ければ、フィブリノーゲンの濃縮が不十分である。濃縮が 4 倍よりも高ければ、フィブリンゲル (fibrin gel) 構造を妨げる過剰な全タンパク質 (主として、アルブミン) を有する。恒常性に対する最大限の効果を有するとともに創傷治癒に対する改善された効果 (最大限よりは低いとしても) をも有する産物を得るためには、抗凝固血漿濃度よりも 3 ~ 4 倍高い濃度を選択することが最も良い。封止剤活性が要求されない用途においては、高濃度であることが好ましい。

10

【0077】

赤血球の濃度に関しては、非常な高速回転後に測定すると、全血における通常のヒトのヘマトクリットは、37% 以下から略 52% に変化する。3 倍以上の濃度を達成しようとするならば、いくつかの赤血球の除去が必要である。しかしながら、濃縮された血漿ゲルの引っ張り強度は、赤血球の混入濃度が増加するにしたがって、減少する。効果的な血液特性 (haemostatic properties) を付与するためには、最終濃縮物中の赤血球濃度は、3% ~ 5% よりも低い必要がある。本発明の装置は、当該装置を用いて技術的に実現可能な量の赤血球を除去することを目的としている。なお、本発明において、微量な混入は許容する。封止活性が要求されない用途においては、高濃度の赤血球は許容される。

20

【0078】

体積に関しては、上記デプス型フィルターとビーズとの両方が、処理される液体の体積を減少させる。効果的な創傷治癒用産物の 14% ~ 17% の体積の生産物のみが、本願発明の装置を用いて、標準的な患者の血液から一般的に得られる・効果的な産物を作製するためには、上記デプス型フィルターの体積は、抗凝固血液 (抗凝固剤を含む血液) の略 50% と、PRP の生産物の略 50% とを保持するように選択される。上記ビーズの量は、水吸収ユニット中にて、PRP 体積の略 67% に等しい水を保持するように選択される。

30

【0079】

精度 (accuracy) に関しては、各システム内における上記デプス型フィルターおよびビーズの量は、最適な産物が得られるように注意深く選択される。しかしながら、患者集団内でヘマトクリットレベルが広い範囲に分布するので、構成要素がおおよそそのバランスをとることが要求される。

【0080】

もしも過剰量の血液が上記装置に供給されれば、生産物が多く赤血球の混入を有している可能性が大きくなり、その結果、最終産物は要求されている程には濃縮されない。というのも、供給される血液量が、デプス型フィルターの実容量を超えるからである。上記デプス型フィルターによって保持される体積は、処理される全血液量のおおよそ半分であるので、上記装置内に導入される血液量が非常に少ない場合には、相当少ない量の PRP が、ビーズに供給される。例えば、血液量が 25% 少ない場合には、ビーズに供給されるべき好ましい体積の単に 50% にしかならない。もしも、ビーズに接触する PRP の体積が 33% 以上少ない場合には、産物は回収されない。というのも、上記ビーズは、目標とされる PRP 体積の 67% を吸収するからである。もしも、上記ビーズに接触する体積が単に 17% 不足しているのであれば、所望の体積の半分量の最終産物を生産し、当該最終産物は所望の濃度の 2 倍の濃度を有する (それゆえに、止血剤としての価値は少ない)。換言すれば、上記装置内に導入する血液量が少し異なれば、当該差異は増幅されて、最終

40

50

産物量および濃縮係数中の大きな差異となる。

【0081】

上記装置は、処理される患者の血液に特有のヘマトクリットレベルに特に適合するように設計され得る。単一の最適化された包括的な装置では、当該装置は標準的な患者の血液にあわせて最適化されており、固定化された容量のデプス型フィルターおよび血液を使用するとともに、上記ビーズの水を吸収する容量も固定化されている。

【0082】

導入される血液の量の不正確さを許容することが好ましければ、上記装置は、オーバーフローチェンバーを組み込むことが可能である。なお、当該オーバーフローチェンバーは、2005年2月17日に出願された仮出願No. 60/654,718内、および最近出願された代理人明細書No. 426.P009B内に記載されている。また、当該引用文献の内容は、本明細書内に参考として援用される。

【0083】

〔実施例〕

〔標準的なシステムの操作〕

本明細書に示されるとともに説明されている装置を用いて、血液が処理された。

1)最初の回転は、250rpmにて10秒間、行われた。当該回転によって、十分に低い回転(rpm)条件下で、ビーズがケージ(cage)内に投げ出される。なお、当該回転条件下では、初期の不均衡によって、過剰な振動が発生することはない。熊手の外側末端(最も外側の枝)は、ビーズのバランスをとるために、バスケットの周囲の近辺のビーズを平らにする。

2)赤血球は、3200rpmにて90秒間の赤血球分離用の回転によって分離された。これによって、赤血球は、デプス型フィルター内に詰め込まれた。

3)PRPは、50rpmにて45秒間の低速回転によって濃縮された。そして、PRPは濃縮チェンバー内に引き抜かれるとともに、上記PRPとビーズとが混ぜ合わされた。

4)次いで、PRP濃縮物は、3200rpmにて45秒間の最後の高速回転によって、上記ビーズから除去された。

【0084】

工程間の加速および減速は、振動を防ぐために緩やかにされた。

【0085】

上記工程におけるパラメーターを以下に示す。

【0086】

【表1】

開始体積	150cc
デプス型フィルターによって保持された体積	75cc
回収された濃縮物	23cc
血小板の測定	全血に対して3倍増加
フィブリノーゲン濃度	全血に対して2.8~3.2倍増加
産物中の赤血球	検出されず(1%未満)

【図面の簡単な説明】

【0087】

【図1】濃縮サブアセンブリーの半分中のみ乾燥ビーズが存在している、使い捨ての分離アセンブリーおよび濃縮アセンブリー、並びに常設の駆動アセンブリーを示す断面図である。

【図 2】本発明の分離濃縮アセンブリーにおける外側筐体を示す正面図である。

【図 3】図 2 の外側筐体の斜視図であって、モーターアセンブリー接続部の詳細を示す斜視図である。

【図 4】図 1 の分離濃縮サブアセンブリーを示す断面図である。

【図 5】図 4 の分離濃縮サブアセンブリーの外側キャップサブアセンブリーを示す平面図である。

【図 6】図 5 の外側キャップサブアセンブリーの断面図であって、線 6 - 6 に沿った断面図である。

【図 7】図 5 の外側キャップサブアセンブリーの組立分解等角図である。

【図 8】図 4 の分離濃縮アセンブリーの上端バケットキャップサブアセンブリーを示す平面図である。

10

【図 9】図 8 の上端バケットキャップサブアセンブリーを示す断面図であって、線 9 - 9 に沿った断面図である。

【図 10】試料注入口サブアセンブリーを示す分解組立図である。

【図 11】図 4 の分離濃縮アセンブリーの上端バケットサブアセンブリーを示す平面図である。

【図 12】図 11 の上端バケットサブアセンブリーを示す断面図であって、線 12 - 12 に沿った断面図である。

【図 13】図 4 の分離濃縮アセンブリーのバルブアセンブリーを示す正面図である。

【図 14】図 13 のバルブアセンブリーを示す組立分解等角図である。

20

【図 15】図 4 の底部バケットサブアセンブリーを示す断面図であって、中央軸に沿った断面図である。

【図 16】図 15 のモーター駆動接続部を示す拡大断面図である。

【図 17】図 4 の分離濃縮アセンブリーのバスケットサブアセンブリーを示す正面図である。

【図 18】図 16 のバスケットサブアセンブリーを示す断面図であって、線 18 - 18 に沿った断面図である。

【図 19】図 4 の分離濃縮アセンブリーの混合アセンブリーを示す平面図である。

【図 20】図 19 の混合アセンブリーを示す断面図であって、線 20 - 20 に沿った断面図である。

30

【図 21】図 19 および図 20 の混合アセンブリーを示す等角図である。

【図 22】本発明のモーター駆動アセンブリーを示す斜視図である。

【図 23】図 22 のモーター駆動アセンブリーを示す断面図であって、線 23 - 23 に沿った断面図である。

【図 24】図 22 のモーター駆動アセンブリーを示す断面図であって、線 24 - 24 に沿った断面図である。

【図 25】図 4 の上部バケットサブアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、中央軸に沿った断面図である。

【図 26】図 21 の上部バケットサブアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、線 26 - 26 に沿った断面図である。

40

【図 27】図 4 の上部バケットアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、回転している上部バケットの遠心動作後に、バルブアセンブリーのアームが伸びるとともにバルブが開いている状態を示す断面図である。

【図 28】図 27 の上部バケットアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、線 28 - 28 に沿った断面図である。

【図 29】図 27 の上部バケットアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、バルブアセンブリーのアームが回転によって位置が変化した後の状態を示す断面図である。

【図 30】図 29 の上部バケットアセンブリーおよびバルブアセンブリーを示す断面図であって、線 30 - 30 に沿った断面図である。

50

【図31】図29の上部バケットアセンブリおよびバルブアセンブリを示す断面図であって、遠心分離が完了した後の状態を示す断面図である。

【図32】図1の分離アセンブリおよび濃縮アセンブリを示す断面図であって、分離チャンバー内に血液が導入された後の状態を示す断面図である。

【図33】図32の分離アセンブリおよび濃縮アセンブリを示す断面図であって、高速遠心分離の間に血漿 - 血小板混合物から赤血球が分離される様子を示す断面図である。

【図34】図33の分離アセンブリおよび濃縮アセンブリを示す断面図であって、濃縮チャンバー内に血小板 - 血漿画分が移行された後の状態を示す断面図である。

【図35】図34の分離アセンブリおよび濃縮アセンブリを示す断面図であって、ヒドロゲルビーズから血小板 - 血漿濃縮物を分離するために、高速遠心分離を開始したときの様子を示す断面図である。

【図36】図35の分離アセンブリおよび濃縮アセンブリを示す断面図であって、血小板 - 血漿濃縮物用槽内に血小板 - 血漿濃縮物が回収された後の様子を示す断面図である。

【図1】

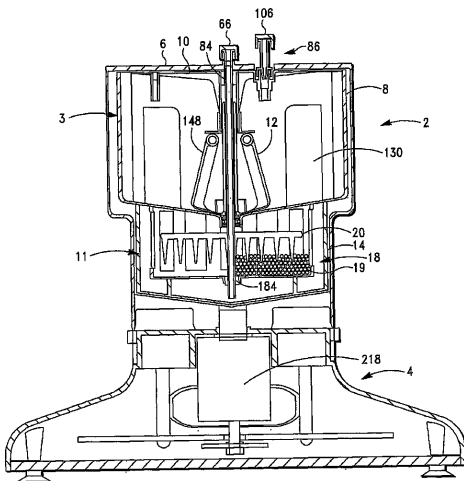


FIG.-1

【図2】

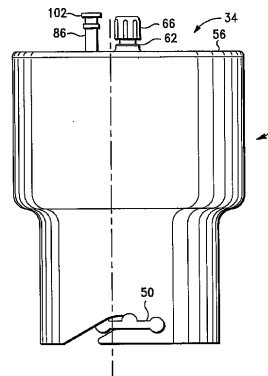


FIG.-2

【図3】

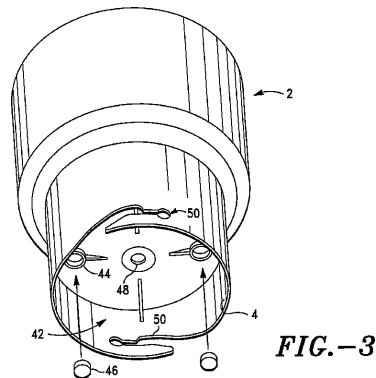


FIG.-3

【 図 4 】

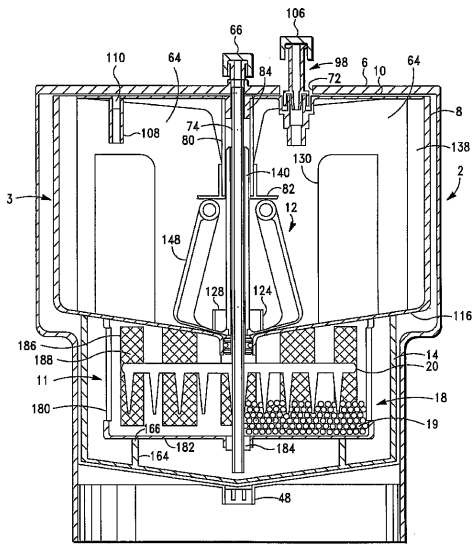


FIG.-4

【 図 5 】

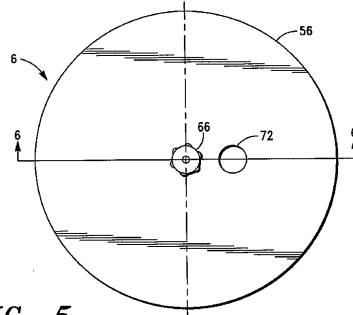


FIG.-5

【 図 6 】

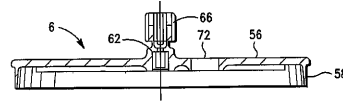


FIG.-6

【 図 7 】

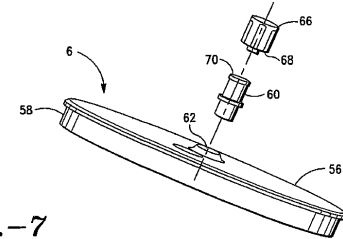


FIG.-7

【 図 8 】

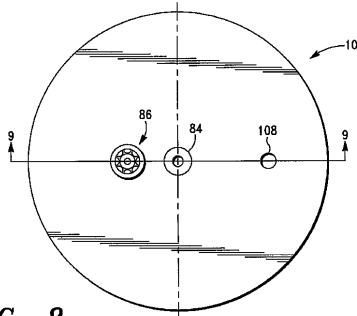


FIG.-8

【 図 9 】

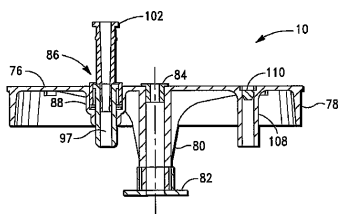


FIG.-9

【 図 10 】

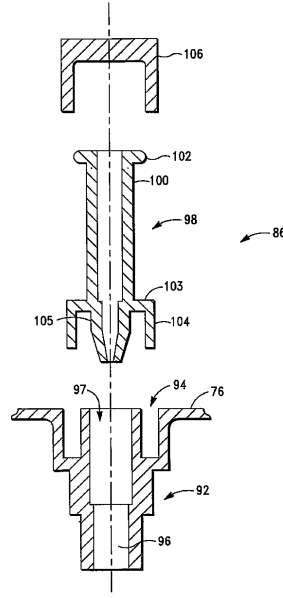


FIG.-10

【 11 】

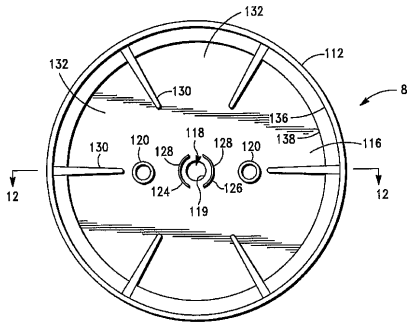


FIG.-11
【 12 】

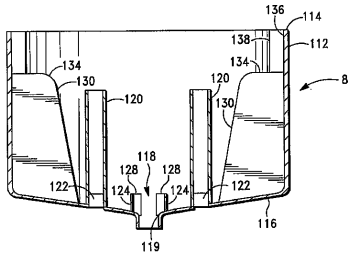


FIG.-12

【 13 】

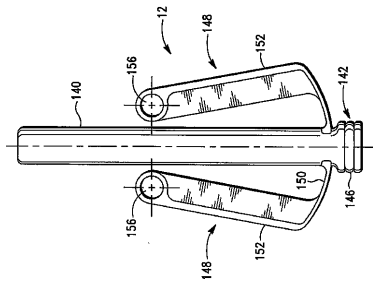


FIG.-13

【 14 】

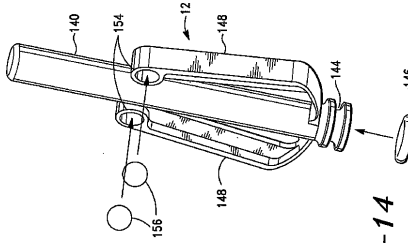


FIG.-14

【 15 】

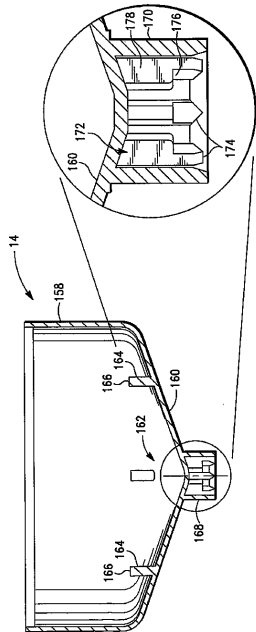


FIG.-16

FIG.-15

【 16 】

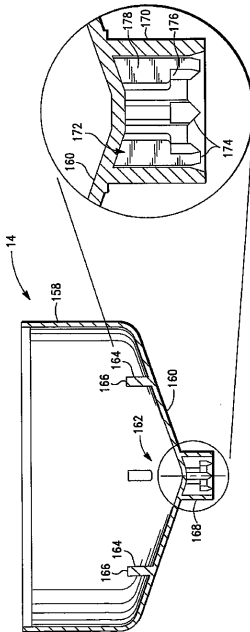


FIG.-16

FIG.-15

【 図 17 】

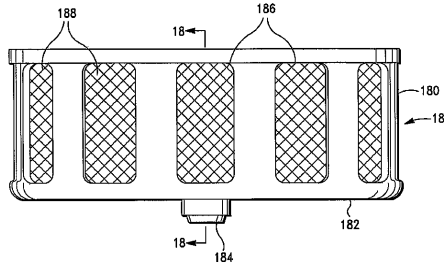


FIG.-17

【 図 18 】

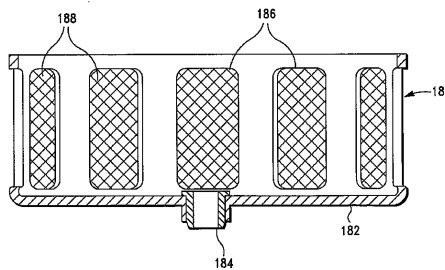


FIG.-18

【 図 19 】

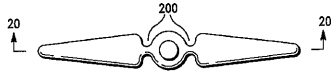


FIG.-19

【 図 20 】

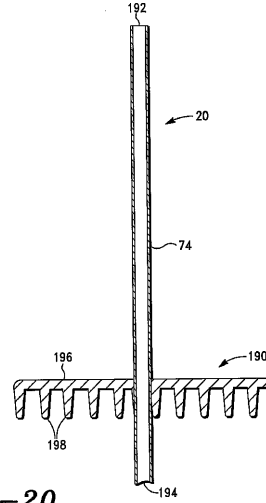


FIG.-20

【 図 21 】

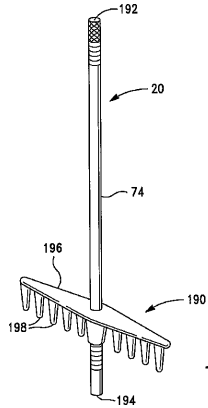


FIG.-21

【 図 22 】

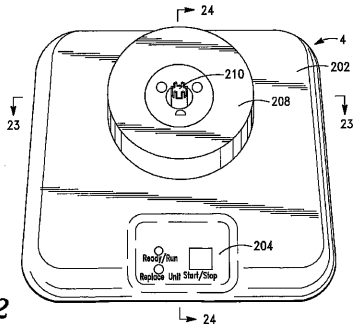


FIG.-22

【 図 23 】

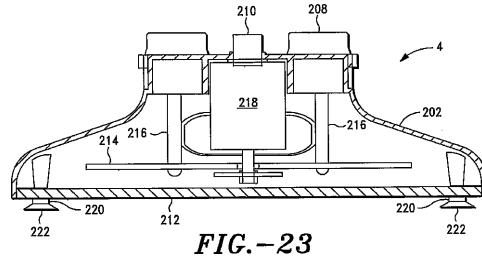


FIG.-23

【 図 24 】

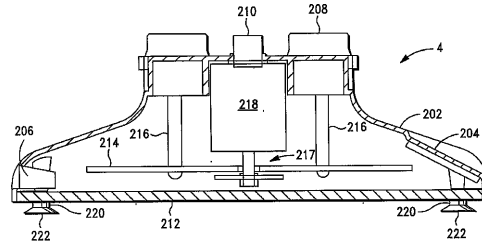


FIG.-24

【 25 】

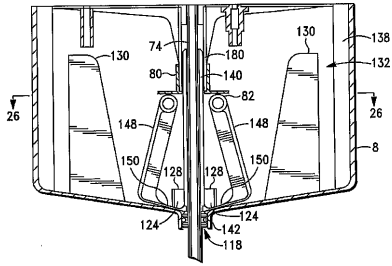


FIG.-25

【 26 】

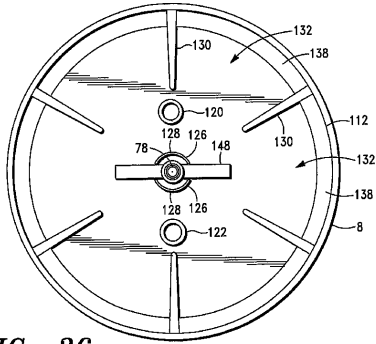


FIG.-26

【 27 】

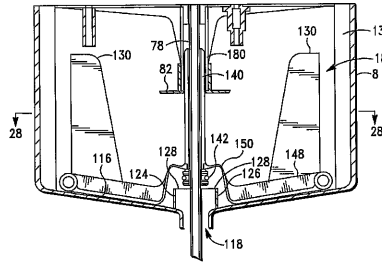


FIG.-27

【 28 】

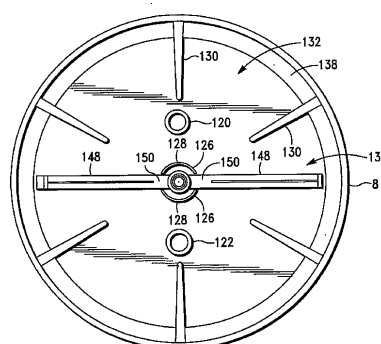


FIG.-28

【 29 】

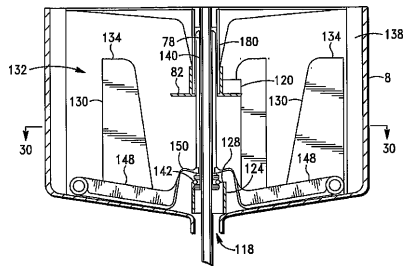


FIG.-29

【 30 】

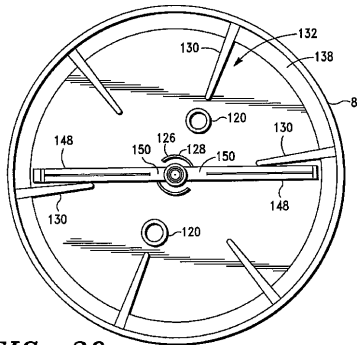


FIG.-30

【 31 】

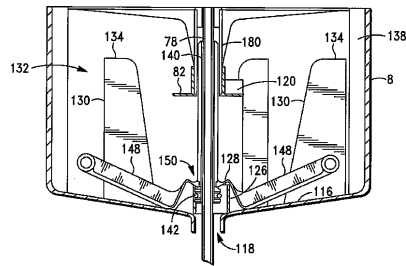


FIG.-31

【 32 】

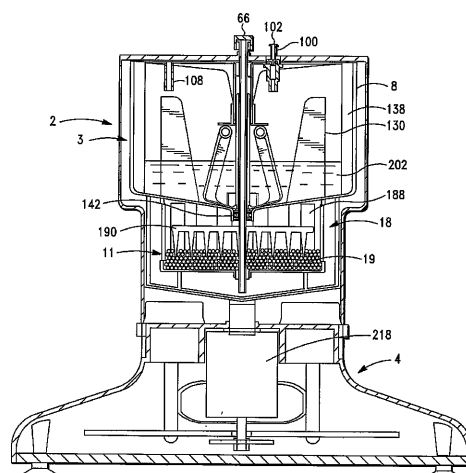


FIG.-32

【 3 3 】

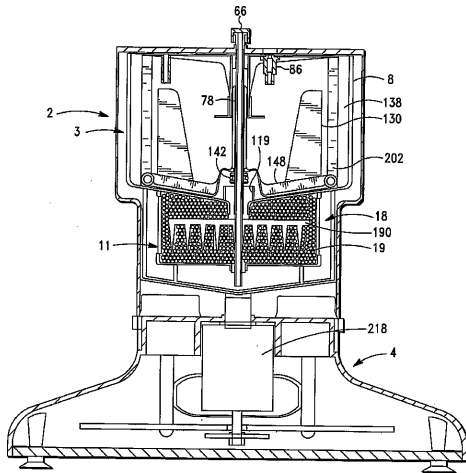


FIG.-33

【 3 4 】

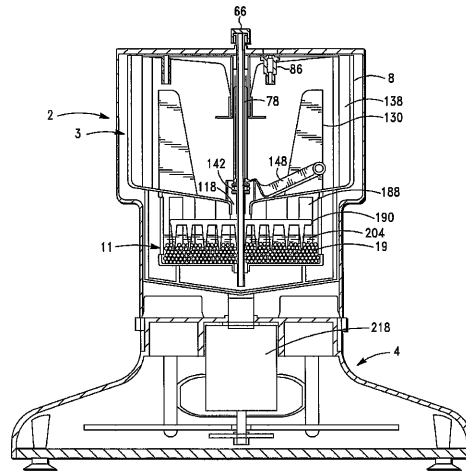


FIG.-34

【 3 5 】

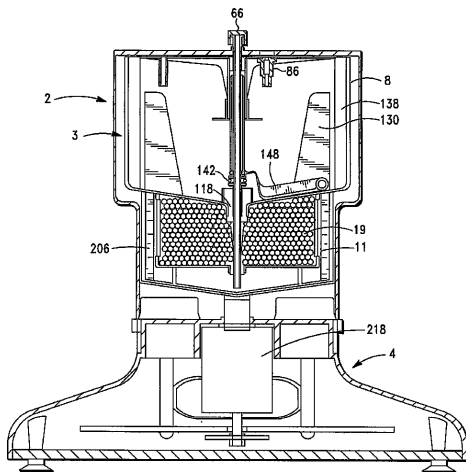


FIG.-35

【 3 6 】

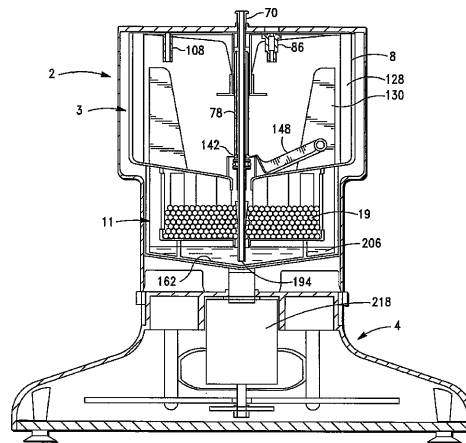


FIG.-36

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 P 41/00 (2006.01) A 6 1 P 41/00
B 0 4 B 5/00 (2006.01) B 0 4 B 5/00 A

(31)優先権主張番号 60/723,312

(32)優先日 平成17年10月4日(2005.10.4)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ドリアン, ランデル

アメリカ合衆国 9 2 1 1 7 - 4 0 3 8 カリフォルニア州, サン ディエゴ, キャッスルトン
 ドライブ 5 9 8 9

(72)発明者 リーチ, マイケル, ディー .

アメリカ合衆国 4 6 5 8 2 インディアナ州, ワルシャワ, セッターズ レーン 2 7 3 0

審査官 見目 省二

(56)参考文献 特開2001-017540(JP, A)

特表平09-509432(JP, A)

欧州特許出願公開第00285891(EP, A1)

米国特許第06214338(US, B1)

特表2005-523128(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 1/02

A61K 35/14

A61K 35/16

A61L 24/00

A61P 7/04

A61P 41/00

B04B 5/00