

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6216945号
(P6216945)

(45) 発行日 平成29年10月25日(2017.10.25)

(24) 登録日 平成29年10月6日(2017.10.6)

(51) Int.Cl.	F 1
B04B 1/02	(2006.01) B04B 1/02
A61M 1/02	(2006.01) A61M 1/02 123
B04B 11/02	(2006.01) B04B 11/02
C12N 1/02	(2006.01) C12N 1/02
A61K 35/12	(2015.01) A61K 35/12

請求項の数 16 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-539818 (P2013-539818)
(86) (22) 出願日	平成23年11月19日(2011.11.19)
(65) 公表番号	特表2014-507255 (P2014-507255A)
(43) 公表日	平成26年3月27日(2014.3.27)
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/001922
(87) 国際公開番号	W02012/067658
(87) 国際公開日	平成24年5月24日(2012.5.24)
審査請求日	平成26年11月18日(2014.11.18)
(31) 優先権主張番号	12/949,781
(32) 優先日	平成22年11月19日(2010.11.19)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	13/209,226
(32) 優先日	平成23年8月12日(2011.8.12)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	503220392 ディーエスエム アイピー アセツツ ビ ー. ブイ. オランダ国, 6411 ティーイー ヘ ーレン, ヘット オーバールーン 1
(74) 代理人	100107456 弁理士 池田 成人
(74) 代理人	100128381 弁理士 清水 義憲
(74) 代理人	100162352 弁理士 酒巻 順一郎
(74) 代理人	100140453 弁理士 戸津 洋介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】遠心分離機

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生物液体混合物中の複数の成分を選択的に濃縮および回収するための遠心分離機であつて、前記成分は異なる比重を有し、かつ、前記遠心分離機により生じる遠心力場において層を形成することが可能であり、

a) 前記遠心分離機は、液体混合物を収容するように設けられたチャンバーを備えており、チャンバーは中心長手軸を有しており、その中心長手軸の周りで前記チャンバーが回転することにより前記遠心力場が発生し、

(i) 前記チャンバーは、管状の胴体と末端壁とを有する組立体を備えており、その胴体および末端壁のそれぞれは共通の中心長手軸を有しており、前記管状の胴体は、前記末端壁から前記中心長手軸に向かって半径方向内側に先細になった側壁を備えており、前記側壁は透明材料を含んでおり、

(i i) 前記チャンバーは、液体混合物を前記チャンバーに加えるための入口を備えており、

(i i i) 前記チャンバーは、前記チャンバーと流体連通する第1のポートを備えており、その第1のポートは、前記中心長手軸から第1の所定の半径内の範囲において前記組立体に設けられており、

b) 前記遠心分離機は、前記中心長手軸の周りで前記チャンバーを回転させて前記遠心力場を発生させるモータをさらに備えており、それにより、前記チャンバー内の前記生物液体混合物中の前記成分は、前記成分の異なる比重に応じて少なくとも2つの同心層状の

10

20

成分層を形成し、前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層は、直接に隣接した成分層の間に界面を形成しており、前記界面は、透明な前記側壁を介して目で見ることが可能であり、前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの第 1 の層は、前記第 1 のポート上に位置しており、前記第 1 のポートは、前記遠心力場による圧力の増大の結果として、前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの前記第 1 の層の少なくとも一部が前記第 1 のポートを通じて前記チャンバーから自動で吐出されるよう、選択的に開くことが可能である、遠心分離機。

【請求項 2】

前記チャンバーと流体連通する第 2 のポートをさらに備え、

前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの第 2 の層は、前記第 2 のポート上に位置しており、前記第 2 のポートは、前記中心長手軸から前記第 1 の所定の半径とは異なる第 2 の所定の半径内の範囲において前記組立体に設けられており、前記第 2 のポートは、前記遠心力場によって前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの前記第 2 の層の少なくとも一部が前記第 2 のポートを通じて前記チャンバーから自動で吐出されるよう、選択的に開くことが可能である、請求項 1 に記載の遠心分離機。 10

【請求項 3】

前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの前記第 1 の層の少なくとも一部が前記第 1 のポートを通じて前記チャンバーから吐出されることにより、前記生物液体混合物の残りの部分が前記チャンバー内に留まり、前記チャンバーはアクセスポートをさらに備えており、前記生物液体混合物の前記残りの部分の少なくとも一部を前記アクセスポートを通じて前記チャンバーから取り出すことができる、請求項 1 に記載の遠心分離機。 20

【請求項 4】

前記チャンバー内の前記生物液体混合物中の前記成分がおよそ 90 秒間以下の時間でおよそ 0.0127 メートル以下の厚みを有する前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層を形成することができるとともに、前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの第 1 の層が前記第 1 のポート上に位置するよう、前記チャンバーの最大直径と前記チャンバーの容積は十分に小さく、かつ、前記チャンバーの回転速度は十分に高い、請求項 1 に記載の遠心分離機。

【請求項 5】

前記界面を検出するとともにそれに応答して信号を供給するための検出器をさらに備える、請求項 1 に記載の遠心分離機。 30

【請求項 6】

前記界面を検出するとともにそれに応答して信号を供給するための検出器と、前記第 1 のポートに結合している第 1 のバルブと、前記第 2 のポートに結合している第 2 のバルブとをさらに備え、前記第 1 のバルブは、前記信号に応答して閉じるようになっている、請求項 2 に記載の遠心分離機。

【請求項 7】

前記第 1 のポートは、前記界面の観察結果に応じて手動で選択的に閉じることが可能である、請求項 1 又は 6 に記載の遠心分離機。

【請求項 8】

前記第 1 のポートは、前記チャンバー内の所望の位置で前記界面が可視化したときに操作者によって選択的に閉じることが可能であり、前記第 1 のポートは、適切な長さの時間にわたって前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの前記第 1 の層の少なくとも一部が自動で吐出されるサイズに形成されており、その結果、前記界面が前記所望の位置にあるときを前記操作者が正確に分かることができ、前記第 1 のポートが閉じた後は、前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの第 2 の層が前記第 2 のポート上に位置し、前記第 2 のポートは、前記遠心力場による圧力の増大の結果として、前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの前記第 2 の層の少なくとも一部が前記第 2 のポートを通じて前記チャンバーから自動で吐出されるよう、前記第 1 のポートが閉じた後に選択的に開くことが可能であり、前記第 2 のポートは、前記第 1 のポートの前記第 1 の所定の半径よりも 40

小さい第2の所定の半径内の範囲において設けられており、それにより、前記第1の所定の半径と前記第2の所定の半径との間の部分に対応する生物液体中の所望の成分が、その後に取り出しを受けるために前記チャンバー内に留まる、請求項2に記載の遠心分離機。

【請求項9】

前記第1のポートの選択的な開閉を行うバルブをさらに備え、前記バルブは操作者によって手動で開閉されるように設けられている、請求項8に記載の遠心分離機。

【請求項10】

生物液体混合物中の複数の成分を選択的に濃縮および回収するための遠心分離機であつて、前記成分は異なる比重を有し、かつ、前記遠心分離機により生じる遠心力場において層を形成することが可能であり、

10

a) 前記遠心分離機は、液体混合物を収容するように設けられたチャンバーを備えており、チャンバーは中心長手軸を有しており、その中心長手軸の周りで前記チャンバーが回転することにより前記遠心力場が発生し、

(i) 前記チャンバーは、管状の胴体と末端壁とを有する組立体を備えており、その胴体および末端壁のそれぞれは共通の中心長手軸を有しており、前記管状の胴体は、前記末端壁から前記中心長手軸に向かって半径方向内側に先細になった側壁を備えており、

(ii) 前記チャンバーは、液体混合物を前記チャンバーに加えるための入口を備えており、

(iii) 前記チャンバーは、前記チャンバーと流体連通する第1のポートを備えており、その第1のポートは、前記中心長手軸から第1の半径方向距離において前記組立体に設けられており、

20

(iv) 前記チャンバーは、前記チャンバーと流体連通する第2のポートを備えており、その第2のポートは、前記中心長手軸から第2の半径方向距離において前記組立体に設けられており、前記第2の半径方向距離は前記第1の半径方向距離よりも短く、

b) 前記遠心分離機は、前記中心長手軸の周りで前記チャンバーを回転させて前記遠心力場を発生させるモータをさらに備えており、それにより、前記チャンバー内の前記生物液体混合物中の前記成分は、前記成分の異なる比重に応じて少なくとも2つの同心層状の成分層を形成し、前記少なくとも2つの同心層状の成分層は、直接に隣接した成分層の間に界面を形成しており、前記少なくとも2つの同心層状の成分層のうちの第1の層は、前記第1のポート上に位置しており、前記第1のポートは、前記遠心力場による圧力の増大の結果として、前記少なくとも2つの同心層状の成分層のうちの前記第1の層の少なくとも一部が前記第1のポートを通じて前記チャンバーから自動で吐出されるよう、選択的に開くことが可能であり、前記少なくとも2つの同心層状の成分層のうちの第2の層は、前記第1のポートが開いた後、前記第2のポート上に位置し、前記第2のポートは、前記第1のポートが開いた後、前記遠心力場による圧力の増大の結果として、前記少なくとも2つの同心層状の成分層のうちの前記第2の層の少なくとも一部が前記第2のポートを通じて前記チャンバーから自動で吐出されるよう、選択的に開くことが可能であり、

30

c) 前記遠心分離機は、前記界面を検出するとともにそれに応答して信号を供給するための検出器をさらに備える、遠心分離機。

【請求項11】

少なくとも2つの同心層状の成分層のうちの前記第2の層をさらに備え、その第2の層は、前記第1のポートが閉じた後、前記第2のポート上に位置しており、前記第2のポートは、前記第1のポートが閉じた後、前記遠心力場による圧力の増大の結果として、前記少なくとも2つの同心層状の成分層のうちの前記第2の層の少なくとも一部が前記第2のポートを通じて前記チャンバーから自動で吐出されるよう、選択的に開くことが可能である、請求項10に記載の遠心分離機。

40

【請求項12】

前記第1のポートに結合しているバルブをさらに備え、前記バルブは前記信号に応答して閉じるようになっている、請求項10に記載の遠心分離機。

【請求項13】

50

前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの前記第 1 の層の少なくとも一部が前記第 1 のポートを通じて前記チャンバーから吐出されるとともに前記少なくとも 2 つの同心層状の成分層のうちの前記第 2 の層の少なくとも一部が前記第 2 のポートを通じて前記チャンバーから吐出されることにより、前記生物液体混合物の残りの部分が前記チャンバー内に留まり、前記チャンバーはアクセスポートをさらに備えており、前記生物液体混合物の前記残りの部分の少なくとも一部を前記アクセスポートを通じて前記チャンバーから取り出すことができる、請求項 10 に記載の遠心分離機。

【請求項 14】

前記遠心分離機は、前記チャンバーから吐出される層状の成分層の量の少なくとも部分的な代わりとして前記チャンバーに空気を流入させる通気孔をさらに備える、請求項 1 又は 10 に記載の遠心分離機。

【請求項 15】

前記胴体の少なくとも一部は透明な材料を含んでいる、請求項 10 に記載の遠心分離機。

【請求項 16】

生物液体混合物中の複数の成分を分離する方法であって、前記生物液体混合物は比重の異なる少なくとも 3 つの成分を含んでおり、

a) 前記方法は、チャンバーと少なくとも 2 つのポートを備えた遠心分離機を提供するステップを含み、前記チャンバーは、中心長手軸の周りに延びた先細の円形断面を有しており、前記チャンバーの少なくとも一部は透明であり、前記少なくとも 2 つのポートは、前記軸からそれぞれの半径方向距離に設けられており、

b) 前記方法は、前記チャンバーに生物液体混合物を導入するステップを含み、

c) 前記方法は、前記チャンバーを前記中心長手軸の周りで十分な速度で回転させることにより液体を分離させ、気体状のコアの周囲に延びる同心層状の複数の成分層を形成させるステップを含み、前記同心層状の複数の成分層は、第 1 の比重を有する第 1 の成分層と、第 2 の比重を有する第 2 の成分層と、第 3 の比重を有する第 3 の成分層とを含んでおり、前記同心層状の複数の成分層は、前記第 1 の成分層と前記第 3 の成分層の間に第 1 の界面を有しており、前記第 1 の比重は前記第 2 の比重よりも高く、前記第 3 の比重は前記第 1 の比重と前記第 2 の比重の中間であり、

d) 前記方法は、前記少なくとも 2 つのポートのうちの最も外側にあるポートを開くステップを含み、これにより、前記第 1 の成分層の少なくとも一部は、半径方向の最も外側にあるポートを通じて前記チャンバーから自動で吐出され、

e) 前記方法は、前記第 1 の界面が所望の場所に到達するタイミングを判断するために、前記チャンバーの透明な部分を介して前記第 1 の界面を目で見るステップを含み、

f) 前記方法は、前記界面が前記所望の場所に到達したときに、前記少なくとも 2 つのポートのうちの最も外側にあるポートを閉じるステップを含み、

g) 前記方法は、前記チャンバーの回転中に半径方向の最も内側にあるポートを、前記チャンバーを包囲している部分に対して開いて、前記第 2 の成分層の少なくとも一部をそのポートを通じて自動で吐出させるステップを含み、

h) 前記方法は、半径方向の最も内側にあるポートが開いた状態に保たれている間、前記チャンバーの回転を継続するステップを含み、これにより、気体状のコアが前記半径方向の最も内側にあるポートに到達するまで、前記第 2 の成分層は前記半径方向の最も内側にあるポートを通じて吐出され続け、その後、前記半径方向の最も内側にあるポート上に前記気体状のコアが位置することによって前記第 2 の成分層の吐出が停止し、前記半径方向の最も外側にあるポートおよび前記半径方向の最も内側にあるポートのそれぞれの場所と、前記チャンバーの形状とによって、第 1 の成分の正確な残留量、第 2 の成分の正確な残留量が決まるとともに、第 3 の成分のほぼ全てが回収されることが決まる、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は遠心分離機に関する。

【背景技術】

【0002】

全血または様々な他の生物液体は懸濁液であり、成分部分または分画に分離することができる。例えば、全血は4つの主要分画である赤血球、白血球、血小板、血漿を備えており、これらを遠心分離機のような装置で、各々の異なる比重に基づいて分離できる。抗凝固全血試料を試験管またはその他の類似の装置に入れ、次にこれを遠心分離器に設置して特定の速度で高速回転させる。発生した遠心力により、血液がそれぞれの比重に基づいて異なる分画に分離する。赤血球は底部に、血漿は最上部に位置し、さらに中間比重の白血球ならびに血小板（これらは「バフィーコート」と総称される）が上記他の2つの分画の間に位置する。様々な他の生物液体の分離も可能である。例えば、骨髄または脂肪組織由来試料からの有核細胞を分離、抽出することができる。

10

【0003】

異なる医療目的のために、全血の各種分画を隔離することが望ましい。血小板は、多血小板血漿（PRP）または血小板濃縮液（PC）の調製過程で得られる。血小板は、血管生成、傷治癒、骨形成を非限定的に含む様々な身体機能を開始、補助、加速させる成長因子（例えばPEGF、TGF-、その他）を含有している。負傷部位への自己血小板の投与は、患者自身の血小板を使用することで、他人であるドナーソースからの血液製剤を使用した場合に起こり得る感染の危険がないので、治癒反応を改善することができる。あるいは、乏血小板血漿（PPP）は様々な処置での使用に望ましい。PPPは、血小板濃縮液から血漿分画を隔離し、この隔離した血漿分画を保存して調製される。

20

【0004】

PRP/PC製造のための多様なシステムが存在する。そのいくつかは、浮き、管材料、および特定密度のゲル材料、あるいは浮き、管材料、または特定密度のゲル材料を含んだ、専用の試験管（特許文献1、特許文献2）を使用する。別のシステムでは、例えば特許文献3、特許文献4に見られるように、専用のダブル注射器を使用する。これらの試験管および注射器は、所望のPRP/PCを製造するために、専用の大型遠心分離機内で特定の時間（典型的には10～30分間）遠心し、細心の取り扱いによって抽出処置または傾斜処置を行う必要がある。これら調製剤の濃度は、操作者の技術レベルに大きく依存する。その他のシステム（例えば特許文献5）は、PRP/PCを約30分間で製造するための、専用の遠心分離機チャンバーならびに複雑な制御系を含んでいる。これらのシステムは全て、使用方法に応じて血小板濃度の異なるPRP/PCを提供する。これらの方の大きな欠点は、高価な主要機器が必要であるため、使用できる資金とスペースが限られている施設の実用性を制限してしまうことである。また、これらの方では、PRP/PCを得る上で必要な手順を完了するために、操作者に非常に高い技術が求められる。

30

【0005】

看護の時点において、複雑で高価な機器ならびに困難な手順を用いずに、患者の自己血からPRP/PCを製造できることで、PRP/PCの臨床的有用性が促進される。したがって、本発明の目的は、とりわけ、看護の時点において患者の自己血を短時間で処理することができ、自己内蔵型、電池動作式、小型および携帯式、あるいは小型または携帯式比較的安価であり、使い易く、再生可能で、多くの細胞集団の分離が可能で、さらに、遠心分離機器を追加する必要のない使い捨てタイプの装置および方法を提供することである。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第7,179,391号

【特許文献2】米国特許第7,520,402号

【特許文献3】米国特許第6,716,187号

【特許文献4】米国特許第7,195,606号

50

【特許文献 5】米国特許第 6,982,038 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明によれば、1回使い切り、滅菌済み、自己内蔵型、コンパクトであり、使い易い遠心分離ユニットは、全血から信頼度の高い血小板濃縮液を迅速に提供する。製造された P R P / P C は、即座に患者への投与に用いることができる。このユニットは、事務所、手術室、救急使用、または軍の野戦病院での使用に適している。

【0008】

使い捨てで自己内蔵型の P R P 分離機は、駆動軸を具備したモータを特徴とし、この駆動軸は血液分離チャンバ (B S C) 組立体の中心軸または長手軸と同軸である。モータは、B S C を 10,000 ~ 25,000 R P M の速度で、数分間回転させる容量を持つ。モータへの給電には電池または他のパワーパックを使用できる。電力はスイッチを介して接続できるが、低容量の乾電池でも、分離工程の完了に十分である。B S C およびモータ / 電池は、標準型の注射器の取り付けが可能な B S C へのアクセサポートを含んだ外部容器内に完全に封入されている。あるいは、B S C を空気駆動式タービンまたはバネ駆動のような非電気方式で回転させることも可能である。さらに、例えば、手術室や、「M A S H (米国陸軍移動外科病院)」地区にあるような外傷処置中の現場などの手術現場で利用できる、外部駆動モータまたはあらゆるエネルギー源に磁気または機械式継手を含めることが可能である。

10

20

【課題を解決するための手段】

【0009】

第 1 実施形態において、B S C 組立体は、円筒形または先細り形状であってよい胴体と、通路ならびに管状延長部が組み込まれた端部キャップとを特徴としており、いくつかの実施形態では、これらの間にあるピストンまたはプラダが B S C を画定する。端部キャップの外径の上を滑動するスリーブが、2 バルブ式組立体の移動部品として働き、各バルブは、端部キャップの外面の凹部、および凹部内の O リングを特徴とする。端部キャップ内の通路が B S C から凹部中心まで続いている、スリーブの 2 つのポートは、連続した 3 つの位置を経て凹部中心と整列する。スリーブの 2 つのポートは、同時に端部キャップの 2 つの凹部中心と整列できないように位置決めされている。スリーブは、順に、第 1 ポート開放、次に両ポート閉鎖、次に第 2 ポート開放と選択する。ポートは段階的な動作で開放するが、均等に開放することもできる。スリーブはノブによって操作されるが、このノブは、モータ動作中に回転してしまわないよう、ベアリング組立体を介して滑動可能なカラーパーに連結している。

30

【0010】

抗凝固血液を管状延長部を介して注入し、B S C を充填する。スリーブは第 1 位置にあり、スリーブ上の両ポートは端部キャップのどちらの凹部とも整列していない。モータを始動させると、B S C が回転して血液に遠心力が生じるが、血液が組成要素毎に分離する。この際、赤血球が B S C の内壁に最も近い場所、赤血球が赤血球層の内側から中心に向かう場所に位置し、次に血小板が続き、最後に血漿が中心を充填する。言い換えれば、遠心によって混合物からなる同心層状の複数の成分層が形成され、隣接する同心層状の成分層どうしの間に混合物の界面が画定される。約 1 分間またはこれ未満の時間遠心させた後、スリーブは、第 1 ポートが端部キャップの凹部と整列する第 2 位置へ移動する。このポートは、内壁と接した赤血球の層と連通する。遠心力によって生成された圧力により、赤血球がこのポートを介してチャンバーから脱出する。赤血球が分離機を脱出すると同時に、これと同じ容量が、端部キャップの管状延長部を介して流入した空気で置き換えられる。この空気がチャンバーの中心に気柱を形成し、気柱は置き換え容量が増えるに従って増大する。空気入口を設けない場合、継続する回転と赤血球の一掃とによって、回転中心地点で減圧が生じることで血液が脱気され、恐らくは液体から蒸気が引き抜かれて、真空コアが形成されるとも考えられる。血液分離容量から相当量、好ましくは大部分の赤血球が

40

50

排出されると、スリープが第3位置へ移動し、第1ポートを閉鎖し、第2ポートが開放する。この工程は、容量中の血小板の層が第1ポートを脱出する前に実施される。装置の端部キャップに設けた第2凹部への通路は、血小板層を妨害することなく処方量の血漿をBSCから除去できるように、中心軸から離れた場所に正確に位置決めされている。血漿がチャンバーから出て行くと同時に、これと同じ容量が、管状延長部を介して流入した空気で置き換えられ、BSCの中心に気柱が形成されて、直径方向に増大し続ける。気柱の直径が第2通路の入口を取り囲むと、チャンバーから血漿が脱出できなくなり、濃縮工程が自動終了する。真空の柱が発生するケースでは、真空の柱が第2通路の入口と遭遇する、濃縮工程が類似の様式で自動終了する。装置の電源を切った後、血小板濃縮液を使用することができる。

10

【0011】

別の実施形態は、BSCの内部を裏打ちする可撓性プラダを使用している。BSCの箱形端は、可撓性プラダの外部周囲に空気が流入するための穴を含む。端部キャップ軸管状延長部は気密バルブを含んでいる。この実施形態は、意図的に空気を血液試料と接触するようにしていいない点を除き、同じ様式で動作する。遠心分離サイクル中の、赤血球、血漿が順にチャンバーから脱出している最中に、チャンバーの反対側から空気が流入して、可撓性プラダを崩壊させる。遠心力によって液体中に生じた圧力により、この袋が、チャンバーの空気流出穴を設けた端部とは反対側の端部に向いた、両端が開口した「W」字型に崩れる。チャンバーから脱出する血漿の量が増すにつれ、「W」の真ん中部分が端部キャップの第2通路に到達して通路を閉鎖し、これによりサイクルが自動的に終了する。

20

【0012】

別の実施形態は、可撓性プラダの代わりにピストンとバネを使用しており、赤血球(RBC)がバルブポートから脱出すると同時に、バネに押されたピストンが端部キャップ方向へ移動する。

【0013】

さらに、本発明のシステムは、特定の条件に基づいてポート(1つ以上)を密封する自動遮断機構を組み込むことも可能であると開示されている。例えば、このような機構の1つは、不所望の要素(例えば赤血球)と所望の治療用要素(例えば血小板)の中間に位置するように選択した、中間比重を持つゲル状の流動可能な分離補助剤を援用できる。分離ゲルの粘性は、血液分離遠心分離機に採用された遠心速度では小型の出口ポートを通過しないように設計されている。遠心分離機が作動すると、分離ゲルが、回転軸の外周付近に配された外側の赤血球層と、遠心回転の中心軸のより近くに配される乏血小板層との間に、明確な層ならびにバリアを作成する。全ての赤血球が脱出すると、分離ゲルが第1ポートを自動的に塞ぐ。さらなる例では、第1ポートの自動遮断は、やはり具体的に目標とする中間比重を持つ材料で構造した固体ダンパ、または通気フランップによって達成できる。初期動作時に、ダンパがその密度に応じて開いて通気穴から離れ、赤血球と血小板の間の場所に自体を位置決めしようとする。先行の例と同様に、システムから赤血球が完全に脱出すると、ダンパが通気穴を密封して、システムからの多血小板血漿のシステムからの脱出を効果的に阻止する。さらに別の分離補助剤の例では、所望の中間比重を持つミクロスフィアのようなプラスチックビーズを遠心分離機のチャンバー内に事前配置することもできる。ビーズは、赤血球のような不所望の要素がシステムから脱出した後に出口ポートを塞ぐことができる、適切なサイズに製造されている。

30

【0014】

別の実施形態では、BSC、または少なくともその一部を透明な(透き通った)材料で作成し、外部ケースの透明な窓から赤血球除去の進行を観察できるようになっている。これにより、赤血球の脱出を終了するべく第1ポートを閉鎖するための正確なタイミングが得られる。

40

【0015】

別の実施形態は、バルブ開放/閉鎖順序のタイミングと、モータの始動および停止のタイミングとを正確に判断することによって濃縮を達成する。

50

別の実施形態では、本システムは、使い捨て遠心分離機構成要素に結合するように設けられた再使用可能な駆動構成要素を特徴とし、ここでは、血液製剤が遠心され、分離されて、使い捨てユニット内に全て収容されるので、駆動構成要素が血液製剤に晒されることはなく、汚染の恐れなく再使用できる。

【0016】

別の実施形態では、使い捨てユニットは、一掃された血液製剤を捕えるために、血液吸収材料または流体受容チャンバーを含んでいてよい。

別の実施形態では、回転チャンバーは、赤血球組成要素と血漿組成要素が回転チャンバーから一掃されている間に、分離した血液製剤どうしの間の界面の崩壊を最小化するように設けられている。

10

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1a】動作原理。

【図1b】動作原理。

【図2】先細りチャンバー内にバネ装填されたピストンを設け、RBCバルブ開放、血漿弁閉鎖の状態にある遠心分離機（縦部分断面図）。

【図3a】先細りチャンバー内にバネ装填されたピストンを設け（図2の横断面図）、図2、図4、図5、図6、図7、図9、図10、図11、図12、図14、図15、図16、図17、図18に示す全ての装置で使用されているRBCバルブ構成要素の詳細を拡大した、遠心分離機の横断面図を示す。

20

【図3b】先細りチャンバー内にバネ装填されたピストンを設け（図2の横断面図）、図2、図4、図5、図6、図7、図9、図10、図11、図12、図14、図15、図16、図17、図18に示す全ての装置で使用されているRBCバルブ構成要素の詳細を拡大した、遠心分離機の横断面図を示す。

【図3c】先細りチャンバー内にバネ装填されたピストンを設け（図2の横断面図）、図2、図4、図5、図6、図7、図9、図10、図11、図12、図14、図15、図16、図17、図18に示す全ての装置で使用されているRBCバルブ構成要素の詳細を拡大した、遠心分離機の横断面図を示す。

【図3d】先細りチャンバー内にバネ装填されたピストンを設け（図2の横断面図）、図2、図4、図5、図6、図7、図9、図10、図11、図12、図14、図15、図16、図17、図18に示す全ての装置で使用されているRBCバルブ構成要素の詳細を拡大した、遠心分離機の横断面図を示す。

30

【図4】先細りチャンバー内にバネ装填されたピストンを設け、高速回転が減速、血漿からRBCが分離し、両方のバルブが閉鎖した状態の遠心分離機（縦部分断面図）。

【図5】先細りチャンバー内にバネ装填されたピストンを設け、中間位置にあり、RBCバルブが開放してRBCが排除され、血漿バルブが閉鎖した状態の遠心分離機（縦部分断面図）。

【図6】先細りチャンバー内にバネ装填されたピストンを設け、最終位置にあり、RBCバルブは閉鎖、血漿バルブが開放してほとんどの血漿が排除された状態の遠心分離機（縦部分断面図）。

40

【図7】プラダチャンバを設け、充填位置にあり、RBCバルブ開放、血漿バルブ閉鎖の状態にある遠心分離機（縦部分断面図）。

【図8】プラダチャンバを設け、充填位置にある遠心分離機（図7の横断面図）。

【図9】プラダチャンバの高速回転が減速し、RBCが血漿から分離し、両方のバルブが閉鎖した状態の遠心分離機（縦部分断面図）。

【図11】プラダチャンバを設け、RBC排除位置、RBCバルブ開放、血漿バルブ閉鎖の状態にある遠心分離機（縦部分断面図）。

【図10】プラダチャンバを設け、血漿バルブ開放、RBCバルブ閉鎖、血漿排除中の状態にある遠心分離機（縦部分断面図）。

【図12】空心を設け、初期充填位置にあり、両方のバルブが閉鎖した状態の遠心分離機

50

(縦部分断面図)。

【図13】空心を設けた遠心分離機(図12の横断面図)。

【図14】空心を設け、高速回転および分離中、RBC排除中、RBCバルブ開放、血漿バルブ閉鎖の状態にある遠心分離機(縦部分断面図)。

【図15】空心を設け、RBCバルブ閉鎖、血漿バルブ開放、残留RBCおよび残留血漿有りの状態の遠心分離機(縦部分断面図)。

【図16】空心を設け、最後にPRPが除去され、両方のバルブが閉鎖した状態の遠心分離機(縦部分断面図)。

【図17】典型的な包囲体を設けた遠心分離機(RBCおよび血漿捕獲手段と、エアロゾル阻止手段とを示す縦部分断面図)。

10

【図18a】典型的な包囲体を設けた遠心分離機(図17の横断面図)。

【図18b】典型的な包囲体を設けた遠心分離機(図17の横断面図)。

【図19】使い捨て構成要素と再使用可能構成要素(分離した状態で示す)を設けた遠心分離機の簡略縦断面図。赤血球バルブと血漿バルブが閉鎖した状態を示す。

【図20a】赤血球チャネルの端部にプレナムを設け、流体が分離した状態にある遠心分離機チャンバーの簡略図。

【図20b】図20aの血漿ポートの投射図であり、血漿流体パターンを矢印で示している。

【図21】組み立てられ、運転位置にある遠心分離機であり、RBCバルブ開放、RBC排除完了状態にある。

20

【図22】図21のAAの簡略横断面図。

【図23】図21のBBにおける血漿バルブの簡略横断面図であり、バルブ構造を示している。

【図24】組み立てられ、運転位置にある遠心分離機であり、RBCバルブ遮断、血漿バルブ開放、血漿排除完了状態にある。

【図25】乏血小板血漿(PPP)を分離受容部内に集める手段を設けた遠心分離機であり、血漿回収操作段階にある状態を示す。

【図26】血液製剤を捕えるための吸収性ワッシャを設けた遠心分離機であり、RBC排除段階の最後にある状態を示す。

【図27a】赤血球チャネルの終端、および血漿出口にプレナを設けた遠心分離機チャンバーの簡略図であり、流体が分離した状態にある。

30

【図27b】図27Aの血漿ポートの投射図であり、流体流動パターンを矢印で示す。

【図28】閉鎖位置にて示すインデックスバルブを設けた代替形態のRBC/血漿受容部の断面図。

【図29】開放位置にて示すインデックスバルブを設けた代替形態のRBC/血漿受容部の断面図。

【図30】インデックスバルブを設けた代替形態のRBC/血漿受容部の等角断面図。

【図31】インデックスバルブを設けた、分解状態にある代替形態のRBC/血漿受容部の等角図。

【発明を実施するための形態】

40

図1aは、本発明が網羅する装置の動作原理を説明するための図を提供する。本質的に円錐台形のチャンバー1は、密度の異なる数種類の液体の混合物を含んでおり、長手軸XXの周囲で回転する。断面AAに示すように、液体2、3、4は半径方向において明確な層に分離する。先細り形状はいくつかの点において有利であり、その1つ目は、類似の寸法の直円柱の全長にわたって同量の液体を分布させた場合に得られる半径方向深度と比較して、先細り形状では少量の液体で大きな半径方向深度(符号11で示す)が得られることがある(図1b、符号14参照)。2つ目は、先細り形状は、外側の液体成分を、大きな円錐直径部分に配置されたポート9に向けて洗い流す助けとなる半径方向への加速力の組成要素を提供することである。3つ目は、先細り形状により、成分の境界を、いくつか

50

の実施形態の符号 7、8 のような半径方向の場所ではなく、符号 5、6 のような軸方向の場所として視覚化できることである。この局面において、用語「先細」または「先細りした」は、その通常の定義感覚、つまり、一端に向かって次第に小さくなる、または徐々に縮小すると言う意味において用いられていることが指摘されるべきである。したがって、チャンバーの先細りは、本明細書に含まれる例示的実施形態で示すように必ずしも直線ではなく、弧状、または本明細書の段落 0077 で述べているようなその他の形状であってもよい。いくつかの実施形態では、1 つ以上の成分がポート（例えばポート 9、10）から放出されると、図 1 の壁 12 が径大部へ移動し、中央の成分 3 は元の容量に保たれたままで、円錐台形の容量が減少する。別の実施形態では、壁 12 は適所に留まり、ポート 9、10 からの成分 2、4 の放出を許容するために中心線 13 上に空気が導入され、排出された成分に代わって空心が拡大する。

【0019】

図 2 は、本質的に円形の装置の主要縦断面図である（外部ハウジングは図示していない）。図 2 では、液密可変容量部、チャンバー（BSC）が、先細り形の胴体 206、ピストン 210、ピストンシール部 211、端部キャップ 215 によって形成されている。ピストン 210 およびピストンシール部 211 は、バネ 209 によって BSC の大型端部へと付勢されている。胴体 206 の大型端部は端部キャップ 215 によって閉鎖されている。胴体 206 の内面がチャンバーの先細りする側壁を形成している状態で、端部キャップ 215 の内面がチャンバーの径大の末端壁を形成している。この装置を全血から血漿を濃縮するために使用するケースでは、内部をくり抜いて作った通路 216、217 を端部キャップ 215 に設け、通路 217 から赤血球を、通路 216 から血漿を通過させられるようとする。図示の通路 217 は、端部キャップの、先細り形胴体 206 の外壁と整列した外部裾を通っている。符号 217 で示した通路から 90° の角度でくり抜き、最大 ID 位置にて端部キャップ 215 の内面を通っている通路は、符号 217 で示す通路と機能的に同等であり、その形状は通路 216 のものと類似している。通路 217、216 は、各凹部 226 内に押し込まれて、スリープ 213 内のポート 228、227 とそれぞれ協働する各 O リング 218 によって形成されたバルブに連結している。図 3b、図 3d に、これらのバルブ構成要素の拡大図を示す。スリープ 213 が端部キャップ 215 上に滑動可能に嵌合しており、運転中の適切な時点でポート穴 228、227 を通路 216、217 と連結できるようになっている。スリープ 213 は端部キャップ 215 にキー留めされ、これら構成部の間に回転運動を伝達できるようになっている（キーは図示せず）。挿入部 219 が端部キャップ 215 に固定され、回転組み立て体の左手側を支持するボールベアリング 220 用の回転軸を提供している。スリープ 213 はチャンバーと共に回転するので、ボールベアリング 221 を設けていることで、スリープを、カラー部 225 およびロッド 222 を介して非回旋ノブ 223 に連結させている。ノブおよびスリープは次の 3 つの位置に配置できる。第 1 位置（ポート 228 開放、ポート 227 閉鎖）、第 2 位置（両ポート 227、228 閉鎖）、第 3 位置（ポート 228 閉鎖、ポート 227 開放）。胴体 206 は、ネジ 207 を使用して電気モータ 201 のシャフト 205 に固定されている。モータ端部には追加のベアリングを設けていないが、モータベアリングで十分に胴体を支持することができる。組み立て体全体がフレーム 208 によって支持されており、挿入ベアリング 220 ならびにモータ 201 がこの同じフレーム上に配置されている。全ての回転構成要素は軸 XX の周囲で回転する。

【0020】

PRP の調製にこの装置を使用するには、針 234 を装着し、抗凝固全血で充填した注射器 233 を、弾性シール部 214 から装置内に挿入して、チャンバーに全血 229 を詰める。ノブ 223 を第 1 位置に配し、チャンバーが血液で充填されるに従ってポート 228 から空気が排出されるようにする。チャンバーを完全に満たした全血 229 がピストン 210 およびシール部 211 を最右へ押圧し、バネ 209 を圧縮する。

【0021】

図 3a は、図 2 中の AA 部分の断面図であり、ノブ 223 およびロッド構成要素 222

10

20

30

40

50

の構造を明瞭に示している。図3bは図2中のB B部分の断面図であり、バルブ構成要素、つまり端部キャップ215の凹部226、Oリング218、スリーブ213のポート228の詳細を示している(ポート227用のバルブの構造も同一である)。図3cは、図2のC C部分の断面図を示す。

【0022】

チャンバーが全血で満たされると、ノブならびにスリーブが、両バルブが閉鎖する第2位置に配されて、注射器223が取り除かれ、モータが始動する。次に、モータが使用速度に応じて15~90秒間走行する。高速回転チャンバー外部で1000~6000gの遠心加速力を発生させるために、10,000~25,000rpmの速度が使用された。

10

【0023】

図4は、図2の装置が高速で回転しながら運転中の状態を示す。RBCポート228および血漿ポート227は共に閉鎖している。RBC層と血漿層の間の境界を符号237で示す。ピストン210はまだ充填位置にあり、バネ209は完全に圧縮されている。バネには、赤血球がポート228を介してチャンバーから排出される際にピストンを左へ移動させる機能と、回旋する液体に最小限の圧力をつくり出す機能の2つの機能があり、これらの機能により、液体の高速回転コアが液体の蒸気圧に達することを防ぎ、状況によっては細胞障害を抑えることができる。

【0024】

装置の回転中に赤血球と血漿が分離すると、ノブとスリーブが第1位置に配され、赤血球がポート228から、装置を包囲しているケーシング内へ排出される(ケーシングは示されていないが、図17および図18を参照)。図5は、ピストン210が中間位置にある時の、RBC231排出における中間点の状況を示す。赤血球の大部分が排出されると、バルブが第3位置に配され、血漿230がポート227から排除される。図6は、濃縮工程の最後の状況を示し、ここで、血漿ポート227はまだ開放状態で、ピストンは最左位置近くにあり、血漿と赤血球の中間の比重を有する血小板が赤血球と血漿の境界層237に閉じ込められており、さらに血漿ポートが閉鎖しようとしており、モータが停止している。

20

【0025】

典型的なチャンバーの容量は20~100mLであり、手順の終了時における濃縮血漿の除去量は、所望の濃縮度に応じて、元の容量の約1/4~1/8である。

30

RBCと血漿の境界に集中している全ての血小板および他の因子を保持するために、全ての赤血球が除去される前にポート228を閉鎖することが必須であり、閉鎖しない場合には、これらの成分が残りの赤血球と共に流れ出してしまう危険がある。これが起こらないようにするには、血液試料のヘマトクリット値を使用して、RBCポートを閉鎖すべき時のチャンバーの残量を判断する。この容量はピストン軸位置として観察することができ、また、ピストンがこの所定位置に到達するとバルブが位置1から位置3へ移動する。

【0026】

図2~図6で説明している装置は、先細りした管の内部を移動するピストンおよびシリアル部を使用するが、しかし、血液以外の液体の混合物については直円柱でも適切に上手く機能でき、この場合、第1液体排出後の残量はそれほど重要ではない。先細りした管には図1の説明で述べた利点がある。ピストンの位置は、胴体上の目盛り(図示せず)から操作者が視覚的に判断することが可能であり、あるいは、光学検出器および自動バルブ操作システムを使用できる(図示せず)。

40

【0027】

残った濃縮血漿は患者に注入し戻すので、本装置に使用する材料、少なくとも血液と接触する構成部分についての材料は、医療グレード材料でなければならない。胴体206、端部キャップ215、スリーブ213、フレーム208、ノブ223、カラー225にはポリカーボネートまたはPTEが適している。挿入部219は、適切なグレードの不動態化ステンレス鋼、例えばステンレス鋼416または420から出来ている。ボールベアリ

50

ングは高速で作業しなければならないが、しかし一度に動作できる時間は非常に短いため、グレード A B M A 1 ~ 3 のステンレス鋼から成るベアリングが適切である。O リング 2 1 8 ならびにシール部 2 1 1 はシリコンゴム製である。モータは血液と接触しないので、工業用モータ（例えば、M a b u c c i 社製）が適している。

【 0 0 2 8 】

図 7 は、可撓なプラダが最初は胴体 3 0 6 の内径と一致している状態の実施形態を示し、プラダは、図 1 0 、図 1 1 に示すようなその可反転性を介して可変容量チャンバーを提供する。この実施形態は、捕獲された気泡の影響を減少させる上で役立つ。

【 0 0 2 9 】

図 7 では、液密な可変容量遠心分離機チャンバ（ B S C ）は先細り形の胴体 3 0 6 で形成されており、この胴体はその輪郭にぴったり合ったプラダ 3 1 2 、端部キャップ 3 1 5 を含んでいる。プラダは、胴体突起部 3 3 8 と端部キャップ 3 1 5 の間の戻り折り畳み部 3 3 9 に捕えられている。胴体 3 0 6 の大型端部は端部キャップ 3 1 5 で閉鎖されている。全血から血漿を濃縮するために本装置を使用するケースでは、端部キャップ 3 1 5 に通路 3 1 6 、 3 1 7 をくり抜いて、通路 3 1 7 から赤血球を、通路 3 1 6 から血漿を通過させるようになっている。通路 3 1 7 、 3 1 6 は、凹部 3 2 6 内部に押し込められてスリーブ 3 1 3 のポート 3 2 8 、 3 2 7 と協働する O リング 3 1 8 で形成されたバルブに連結している。運転中の適切な時点にポート 3 2 8 、 3 2 7 を通路 3 1 6 、 3 1 7 と連結するために、スリーブ 3 1 3 が端部キャップ 3 1 5 上に滑動可能に嵌合している。ノブ 3 2 3 とスリーブ 3 1 3 は次の 3 つの位置に配することができる：第 1 位置（ポート 3 2 8 は開放、ポート 3 2 7 は閉鎖）、第 2 位置（ポート 3 2 7 、 3 2 8 ともに閉鎖）、第 3 位置（ポート 3 2 8 は閉鎖、ポート 3 2 7 は開放）。スリーブ 3 1 3 は端部キャップ 3 1 5 にキー留めされており、これらの構成部の間に回転運動を伝達できるようになっている（キーは図示せず）。挿入部 3 1 9 が端部キャップ 3 1 5 に固定されており、回転組み立て体の左手側を支持するボールベアリング 3 2 0 用の回転軸を提供している。スリーブ 3 1 3 はチャンバーと共に回転するので、ボールベアリング 3 2 1 を提供して、スリーブをカラー 3 2 5 およびロッド 3 2 2 を介して非回旋ノブ 3 2 3 に連結させている。胴体 3 0 6 は、ネジ 3 0 7 を使用して電気モータ 3 0 1 のシャフト 3 0 5 に固定されている。モータ端部には追加のベアリングを設けていないが、モータベアリングで十分に胴体を支持することができる。組み立て体全体がフレーム 3 0 8 によって支持されており、挿入ベアリング 3 2 0 ならびにモータ 3 0 1 がこの同じフレーム上に配置されている。全ての回旋構成要素は軸 X X の周囲で回転する。この図では、スリーブは第 1 位置にあり、したがって、チャンバーが血液で満たされた時に排気できるようポート 3 2 8 が開放状態に維持され、血漿ポート 3 2 7 が閉鎖されている。チャンバーが全血 3 2 9 で完全に満たされる。弾性シール部 3 1 4 には、針 3 3 4 を導入できるようになっているため、回転が開始する前にチャンバー内に全血を通し、運転が停止すると濃縮血漿を除去することができる。

【 0 0 3 0 】

図 8 は、図 7 に示す装置の断面 A A における横断面図である。 B S C とプラダ 3 1 2 が全血で充填され、プラダ 3 1 2 が胴体 3 0 6 と完全に接触する。フレーム 3 0 8 が回転組み立て体の下に走行している。

【 0 0 3 1 】

図 9 は、図 7 の装置が高速で回転している様子を示す。スリーブ 3 1 3 は位置 2 にあり、ポート 3 2 7 、 3 2 8 は両方とも閉鎖している。 R B C と血漿 3 3 0 の間の境界を符号 3 3 7 で示す。プラダはまだ胴体と接触しており、現在は、高速回転中の液体混合物によつて発生した圧力の影響下にある。

【 0 0 3 2 】

図 1 0 は、6 0 秒間程度の高速回転後の状況を示す。スリーブ 3 1 3 は位置 1 に配されており、ポート 3 2 8 が開放し、 R B C 3 3 1 がポート 3 2 8 から排出されている。血漿ポート 3 2 7 は閉鎖している。プラダは、排出された赤血球の容量を補うべく左へ移動している。プラダは、プラダを右へ押圧する液圧とプラダ

10

20

30

40

50

を左へ押圧する大気圧（通気孔 332 を介して流入する）とによって発生した力間のバランスを示す形状となる。高速回転中の液体の中心における圧力は絶対ゼロに近いため、大気圧が、最大で特定の半径まで高まつた左手側の圧力を超え、これによりプラダのくぼみ型（リエントラント型）が得られる。血漿 330 の容量は導入時と同量に維持されている。RBC と血漿の間の境界を符号 337 で示す。この図では、残留 RBC 量 331 が十分少ないため、RBC の排出が停止しようとしている。

【0033】

図 11 は、プラダ 312 の最終位置を示し、ここではプラダは回転しているが停止する直前にある。スリーブ 313 は位置 3 にあり、RBC ポート 328 が閉鎖し、血漿ポート 327 がまだ開放している。血漿はポート 327 から排出されているが、この排出は、プラダが端部キャップ 315 上に崩れて通路 316 を遮断することにより遮られようとしている。同図は、最小量となった濃縮血漿 330 を示す。この時点で、スリーブ 313 が位置 2 へ移動して両ポートが閉鎖し、これにより回転が停止し、さらに、図 7 で説明した充填と同様の様式で、注射器を使用して残留液体が除去される。

【0034】

図 7 ~ 図 11 の装置に使用される材料は図 2 ~ 図 6 の装置のものと同様であり、一例を挙げると、プラダはシリコンゴム製、ポリウレタン製またはポリ塩化ビニル製であってよい。

【0035】

先行の装置 200 では、ピストン位置が RBC ポート 328 を閉鎖する合図を提供する。プラダのケースでは、反転したプラダが先細り形の胴体の内径に沿って転がり、反転した縁の軸位置（図 11 の符号 312）が容量とポート閉鎖の合図とを提供する。血漿排出の遮断は、プラダがポート通路 316 上に崩れると自動的に行われる。

【0036】

図 12 ~ 図 16 で説明している装置は空心を利用し、プラダおよびピストンを使用していない。

図 12 の装置はその構造が 2 つの先行の実施形態のものと非常に類似しており、BSC が胴体 406 と端部キャップ 415 で形成されている。胴体 406 の内面がチャンバーの先細り側壁を形成している状態で、端部キャップ 415 の内面はチャンバーの径大な末端壁を形成する。この図では、両ポート 428、427 が閉鎖した状態で、全血 429 が注射器 433 から針 434 を介して遠心分離機チャンバーに充填される。血液で置き換えられた空気は、血液注入時に針 434 と挿入部 419 内径の間の隙間から漏出する。図 13 は、図 12 の円形断面の性質を示す。充填のため注射器が取り除かれると、モータが始動し、チャンバーが 10,000 ~ 2,000 rpm で約 1 分間回転する。この時点で、スリーブ 413 は第 2 位置へ移動して、図 14 に示す RBC 431 の残量が最小となる時点まで、RBC がポート 428 を介して排出される。一方で、血漿が領域または層 430 に適合し、血漿と空気の半径方向の界面にて境界 440 が形成され、挿入部 419 の内径を介して空心 438 が挿入されている（この時、図示にないハウジングのフィルタを通る。図 17、図 18 参照）。この局面では、スリーブが第 3 位置へ移動し、ポート 428 が閉鎖し、ポート 427 が開放する。この好適な装置では、観察するべきプラダおよびピストンを設けていないので、操作者は、混合物の RBC 431 と血漿 430 の間の軸方向の界面 436 を透明な胴体を介して観察して、RBC ポート 428 の閉鎖および血漿ポート 427 の開放を手動で行うタイミングを判断する。血液の場合には、この混合物の界面は見分けが容易であり、また光学検出器を用いて自動化することができる。赤血球と血漿の間の電気抵抗性の差分を使用して、インジケータまたは自動化バルブを誘発することも可能である。赤血球ポートを遮断するタイミングを判断する代替方法には、時間を用いるものがある。血液成分の分離運転開始の 1 分後に RBC ポートが開放し、タイマが開始する。遠心分離機内で生じる圧力は、液体比重および運転速度の予測可能な関数であり、また、RBC ポートは正確に較正された孔であるため、所与のヘマトクリット値について時間を計算することが可能である。

10

20

30

40

50

【0037】

モータが走行している状態で、ポート427から血漿が排出されるが、この排出は、図15に示す、残留赤血球が層431、残留血漿が層430の状態となる状況に達するまで続く。するとスリープが第2位置へ移動して、両ポートを閉鎖する。血漿のケースでは、空心438が通路416の半径方向場所にまで達すると血漿の流れが停止するようになっているため、正確な最小容量を得るべく通路416が精密な半径方向場所に配される。その後、モータが停止して、回転軸が図16に示すように縦向きになるように、装置がモータを下にして直立に置かれる。残りの濃縮血漿が少量のRBCと共に、図示にあるように注射器および針によって除去される。

【0038】

本明細書で述べている多様な実施形態に適した包囲体を図17、図18に示すが、しかし、これら2つの図面は、図12～図16の空心の実施形態に特別に適用された包囲体を示している。フレーム508は、包囲体の基底部として機能するバッテリーパワーパック503に搭載されている。外部ケーシング500が遠心分離機を囲み、バッテリーパック503に固定されており、この場合の接合箇所は液密および気密になっている。バルブセレクタノブ545は偏心器546ならびにピン547と一緒に形成され、ケーシング内に搭載されており、これにより、操作者がセレクタノブ545を回し、溝548内のピン547によって内部ノブ523を、さらにはカラー525およびバルブスリープ513を作動させられるようになっている。図17では、チャンバーBSCを駆動するモータ501が、バッテリーパック503に配線550で接続したスイッチ504を用いて手動制御される。包囲体500の左手側に搭載されているブッシュ543は、チャンバーを全血で満たす時、または濃縮血漿を抽出する時に、注射器(図12の符号433)針を入れるための整列を補助する。ブッシュ543に極隣接して、多孔質で可撓性の穿刺可能フィルタ544が設けられている。このフィルタには次の2つの機能がある。運転中の遠心分離機の中心部に入る空気を濾過する機能と、遠心分離機が赤血球または血漿をケーシング内に排出する時に生成された血液片の空気中にエアロゾルが一切洩出しないようにする機能である。フィルタの効果を損傷せずに充填注射器針を入れられるように、フィルタに小さな切れ込みが設けられている。空心538が拡大し濃縮工程が進むに従ってケーシング内に排出されるRBCおよび血漿を吸収する高吸収性ライニング542が、ケーシング500の内壁のほとんどを被覆している。ケーシング500の壁に配されているレンズおよびマスク549により、操作者は、濃縮工程の進行とともに、RBCと血漿の軸方向界面536を見ることができる。マスクおよびレンズは、液体分離境界536のイメージの対比を拡大させるものが選択されている。

【0039】

レンズの、液体分離界面の進展の電気信号を提供する場所に、光学検出器(図示せず)を配することができ、また、電磁アクチュエータがバルブセレクタノブ545を駆動することができる。これらの電気素子を手動スイッチと共に使用して、モータ始動後の全工程を制御することが可能である。

【0040】

今までの試験からすると、いくつかの用途では、単純なタイマプログラムを使用してスリープの動作をスケジュールすることが可能である。例えば、チャンバーが血液で満たされたら、以下の手順はタイマオフで実行できる：a)モータを始動させ、60秒間走行させる、b)RBCポートを開放し、赤血球を30秒間排出する、c)RBCポートを閉鎖し、血漿ポートを開放して30秒間走行させる、d)両方のポートを閉鎖し、モータを停止する。このような装置では、RBCと血漿の多様な比率を許容するために、患者のヘマトクリット数を手動入力する手段を追加する必要があるかもしれない。

【0041】

表1は、豚の血液を使用して図12～図16の空心装置で得た典型的なデータを示す。このデータは、最初の分離で1分間運転、そしてRBCおよび血漿を排出させるためにさらに約1分間運転させて得たものである。

10

20

30

40

50

【0042】

【表1】

試料	血小板数 ($\times 10^3$ マイ クロリットル)	血小板密度因子	血小板回復 (%)	除去した赤血球 (%)
基準線	229	該当なし	該当なし	該当なし
1回目	1656	7.2	100	93
2回目	1457	6.4	88	92
3回目	1446	6.3	87	93
4回目	1685	7.3	100	94

説明した3つ全ての実施形態について、プラダと空心、そしてポートおよび通路のサイズと位置は非常に重要である。遠心分離機が回転すると、チャンバー内で発生した圧力が速度の平方および回転半径の平方に応じて変化する。成分排出を手動で操作するには、排出を管理可能な時間にわたって行う必要がある。例えば、RBCポートは、赤血球を約30秒間にわたって通過させられるサイズにする必要がある。RBCポートがRBCが凝集しそうになっても詰まらずに機能できる条件を選択し、また、血小板が脱出渦の中に巻き込まれないように流れを十分に小さく保たなければならない。約30mLの全血試料を使用する遠心分離機の場合には、速度が15,000~20,000 rpmの範囲内、チャンバー胴体の最大地点が直径約約2.54~3.17cm(1.0~1.25インチ)であれば、直径ほぼ0.02cm(0.008インチ)のRBCポートが功を奏することがわかっている。血小板損失の危険は小さいので、血漿ポートをこれよりも大きくすることが可能であり、約0.025cm(0.010インチ)の値が適当である。血漿ポートを回転中心軸に関連して配することで、達成可能な密度因子に直接影響を及ぼすことができる。中心に近くなるほど血漿の除去量が減るので、濃縮度が低くなる。これに加え、ここで述べた本発明の様々な実施形態では、チャンバーの径大端部に小型の円環241、341、441、541が作られている。この円環が、RBC通路217、317、417に流入する前のRBCのための、半径方向深さは増すが小容量の局所範囲を作っている。この半径方向深さの増加により、血小板および他の所望の因子が、RBCポート228、328、428を介して排出されるRBCと共に、同ポートの付近(図示しない)で局所的に生じた脱出する渦の影響を受けて出て行く傾向が減少する。

【0043】

説明した全ての実施形態では、赤血球と血小板の間の中間比重を有する可流動セパレータゲルのような分離補助剤を採用することで、赤血球ポート閉鎖地点の正確性を向上させることができる。セパレータゲルは赤血球層上に広がり、他の層を中心軸に向けてさらに移動させる。セパレータゲルは、赤血球が全て出切ると第1ポートを自動的に覆う。セパレータゲルの粘性は、BSCに採用した遠心分離機速度で小型の出口ポートを通過しないものに設計される。この第1ポートの自動遮断は、赤血球が完全に出切るとポートに侵入してこれを閉鎖するように設計された、中間比重を有する固体材料の形態の分離補助剤によっても達成できる。その一例に、ポート内を流れて集塊化した時に十分にポートを覆える大きさとなる、中間比重を持ったミクロスフィアのようなプラスチックビーズがある。

【0044】

プラダならびに空心の実施形態では、BSVに内蔵されたLEDの形態のようなバックライトをモータ中心線の付近に組み込むことによって、RBCと血漿の軸方向境界の視覚化を向上させることができる。モータ内に巻き線を追加して、電灯の動作に必要な低電力

10

20

30

40

50

を提供することができる。

【0045】

ポートおよび通路の寸法のサイズと場所を調節することにより、本発明は様々な治療上有益な細胞ならびに他の生物成分を分離させて濃縮する機能をさらに有する。これら生物成分の多くは再生治療への可能性を持つので、したがって再生剤として特徴付けできる。これらの再生剤は、構造の再生、復元、修復を補助したり、臓器、組織、生理学的ユニットまたはシステムの機能を補助することで、生物に治療上の有益性を提供することができる。再生剤の例には、例えば幹細胞、脂肪細胞、始原細胞、骨髄、滑液、血液、内皮細胞、マクロファージ、線維芽細胞、周皮細胞、平滑筋細胞、単能性および多能性の始原細胞ならびに前駆細胞、リンパ球などがある。本発明はまた、脂肪細胞、皮膚、筋肉などを含む、軟組織または組織要素または組織混合物、および液体組織または組織要素または組織混合物を処理して、治療用再生剤を提供する可能性を持つ。ここで説明している様々な実施形態から得られる分離または濃縮製剤は、技術上周知のとおりに使用できる。医療治療処置では、濃縮製剤を治療部位に直接付着させたり、治療装置内に組み込んだり（例えば、吸収性移植材料を移植前、移植と同時に、または移植後に投与する）、さらには処置方法としての別の材料と組み合わせる、例えば微粒子材料と組み合わせてペーストを形成する（例えば、粉体として処方された細胞外マトリックスと組み合わせる）ことを要する。

10

【0046】

血液遠心分離機の容器には調節可能なポート、例えば管を組み込むことも可能であり、この管は開口端部を設け、半径方向に BSC 内へ延び、管が弧状に揺動して開口端部が半径範囲を走査できる様式で外周部に蝶番留めされている。管の開口端部の場所を、軸回転に関連した所望の位置に配されるように、運転前または運転中に調節することができる。例えば、入口ポートを遠心分離機容器の周囲に向けて配し、最初に不所望の細胞を通液させ、その後、容器の中心に向けて位置を調節して、乏血小板血漿を通液させることができる。あるいは、除去したい対象が血漿分画である場合には、層化した混合物から本質的に血漿のみを取り出すようにポートを位置決めできる。

20

【0047】

この機器は、所定量の 1 つ以上の成分（血漿など）を取り出したら、回転を遮断または少なくとも中止するようにも構成できる。具体的には、ポートを、層化後に血漿成分がポート付近に来るよう位置決めしてよい。そのポート用のバルブが開放すると、血漿がポートから送り出される。ポートは、血漿の有無を感知するセンサを装備した構成にすることもできる。このように、この機器は、ポートにて、またはポート内部にて血漿が感知されている限り胴体が回転を続け、しかし、血漿が感知されなくなると、モータに停止信号を提供する（これにより胴体の回転を停止する）、またはタップ開放の信号を送るように構成できる。血漿はポートを介して胴体から除去され続けるので、最終的にポートの半径における血漿の供給が枯渇して、上記センサから信号が送られ、胴体が回転を停止する。当然ながら、これらの信号は、血漿だけでなく、あらゆる層化した層を感知することで生成される。

30

【0048】

濃縮分画の他に、液状検体 1 つ以上の廃棄された分画を回収することが望ましいことがある。これはいくつかある方法のうちの 1 つによって達成できる。スリーブの出口ポートに回収バッグまたはチャンバーを連結することができる。このバッグまたはチャンバーは胴体と共に回転するので、回転軸の周囲でこのバランスを取るための措置が必要である。別 の方法は、所望の出口ポートとは反対の側に、排出された分画を回収し、重力流により流体を回収地点へ案内するための円周漏斗を設けたものである。これについては、以降で図 25 を参照して説明する。

40

【0049】

図 19 ~ 図 26 にさらなる実施形態を示す。これらの図は、図 12 ~ 図 17 で網羅した空心の仕組みを使用し、これに加えて、PRP 調製時に得られる濃縮を最大化するように設計された改善を採用している装置について述べる。図 19 は、再使用可能な装置ユニッ

50

ト 6 0 1 および使い捨て部分 6 0 0 の 2 つの構成要素として使用するように設計された、遠心分離機の 2 つの主要な構成要素を示す。遠心分離機を 2 つの構成要素に分離することで、使い捨て構成要素をより費用効率の良いものにすることが可能になる。

【 0 0 5 0 】

図 2 0 a は、文字「 d e f g 」で表す境界が画定する回転チャンバーの半透明鏡断面を示す略図である。主な寸法を長さ符号 L 1 ~ L 8 で記し、半径を D 1 ~ D 8 と定義する。図 2 0 a に見られるように、D 1 は、回転軸 X X からチャネル 6 4 0 の外端部まで計測した半径の長さに該当し、この実施形態で示すように、このチャネル端部にはオプションのプレナムが設けられており、脱出する R B C 6 4 1 はここから R B G 通路 6 3 9 内に流入する。同様に、D 2 、 D 3 は、軸 X X から最も遠いチャネル 6 4 0 の端部におけるプレナムの右側および左側の内径をそれぞれ同定している。D 4 、 D 7 は、ウェッジ部 6 0 9 の右手側端部にある平坦部の外径および内径をそれぞれ標識している。D 5 は、赤血球 6 4 1 とバフィーコート 6 4 2 の間の界面における直径を同定する。D 6 は、バフィーコート 6 4 2 と血漿 6 4 3 の間の界面における直径を同定する。D 8 は、血漿通路 6 1 0 の内径を同定し、空心 6 4 6 と界面を接する血漿 6 4 3 の界面に該当する。長さ計測値 L 1 ~ L 8 は、血漿通路 6 1 0 の右側に該当する基準線から計測した距離に基づいている。L 1 、 L 2 は、チャネル 6 4 0 の端部におけるプレナムの左手側および右手側へそれぞれ計測された。L 3 は、基準線から計測した、ウェッジ部 6 0 9 (以降で説明する) の右手側にある平坦部までの長さを同定している。L 4 、 L 5 は、左右マーカ 6 4 4 の場所を同定している。L 6 は、バフィーコート / 血漿界面 D 6 に該当する直径にて計測した、回転チャンバーの縁までの長さに該当する。L 7 は、ウェッジ部 6 0 9 の右手側にある平坦部の内径に該当する直径にて計測した、回転チャンバーの縁までの長さに該当する。L 8 は、血漿通路 6 1 0 内への入口の内径に該当する直径にて測定した、回転チャンバーの縁までの長さに該当する。

【 0 0 5 1 】

回転軸 X X は境界「 d g 」を通っている。大きく斜交範囲は、半角「 a 」を有する外部壁を設けた先細りしたチャンバーを示す。チャンバーの円錐形凹部の内部にはウェッジ部「 6 0 9 」が挿入されており、このウェッジ部 6 0 9 は、R B C チャネル 6 4 0 を画定する半角「 b 」を持った外部円錐台形状部分と、血漿 6 4 3 の境界を画定する半角「 c 」を画定している内部逆円錐台形状部分とを設けている。半角「 b 」は半角「 a 」と必ずしも同一でなくてよく、言い換えれば、チャネル 6 4 0 は平行でなく、先細り形であってよい。

【 0 0 5 2 】

流体が R B C 出口ポートを出る際、R B C 通路 6 3 9 を通って出て行く流体に高い剪断力がかかり、また、R B C チャネル 6 4 0 は、R B C 通路 6 3 9 入口ポートが確実にチャネル 6 4 0 の端部に、および R B C / B C 界面から離れた距離に位置する役割を果たし、ここで、このチャネルは、R B C 通路 6 3 9 から出る際に R B C にかかる高い流出速度に関連して、チャネル 6 4 0 に入る入口における R B C の非常に遅い局所流体速度を許容するように寸法されている。

【 0 0 5 3 】

例えば、一実施形態では、R B C は高速回転しているチャンバーの外縁に集まり、1 本以上の R B C 通路 6 3 9 を通って排出される。R B C 通路は円周溝またはプレナムから供給され、次いで、薄い円周チャネル 6 4 0 から、あるいは、バフィーコート回収範囲の付近にて開始している、複数のチャネル 6 4 0 を形成する円周区間から供給されている。円周チャネル 6 4 0 は、その半径方向深度の数倍大きな円周を有する。容量 6 0 m L で、円周 1 1 . 4 c m (4 . 5 インチ) × 半径方向深度 0 . 0 5 0 c m (0 . 0 2 0 インチ) のチャネルを設けた遠心分離機を提供する装置の場合、R B C 通路 6 3 9 のオリフィス径はほぼ 0 . 0 2 5 c m (0 . 0 1 0 インチ) となる。このおよそ 1 7 0 0 0 R P M での組み合わせ高速回転によって、R B C 通路 6 3 9 におけるオリフィスからの排出速度が 2 0 0 0 ~ 3 0 0 0 c m / 秒となり、チャネル 6 4 0 に沿ってのみ 1 . 5 c m / 秒となる。した

がって、チャネル 640 は分離層付近において流れを 1000 分の 1 以下に遅速化する。別の実施形態では（図示せず）、プレナムを設けず、RBC 通路を薄い円周チャネルから直接供給し、バフィーコート回収範囲付近から開始させることができる。分離層での流量をオリフィス出口と比べて低減させるための似たようなパフォーマンスは、プレナムを設けた実施形態を参考し説明したものについても同様に予測される。

【0054】

高速回転チャンバーの回転速度を減速させて RBC を一掃することが有益であり得ることが確認されている。回転速度の減速は、分離した成分の層化を崩壊させない方式で達成しなければならず、さらに、減速する回転速度は、確立された成分の層化を大きく劣化させる所まで減速させてはならない。例えば、装置を分離に適した第 1 速度で運転して納得できる層化を達成した後に、回転速度を徐々に低減してゆくことで層化が維持され、第 2 回転速度に達すると、高速回転チャンバーの回転速度を減速したことにより弱い力が生じ、その結果、RBC 細胞が RBC 通路 639 から相応の低減速度で吐出される。先述した、分離のためにおよそ 17000 RPM の回転速度を有する例では、RBC / BC 界面の劣化を防止しながら RBC の一掃を可能にするために、段階的な減速を、制御された様式で、目標のより遅い回転速度に落ち着くまで（この新規の例ではおよそ 13000 RPM での回転）、決められた時間にわたって実施する。例えば、徐々に減速中であるが目標の一掃速度には近づいた時点で、RBC バルブを開放するなどの微調整をこれらの段階に実用的な目的で加えることでも、類似の結果が得られることがある。

【0055】

RBC 通路 639 にて計測され、チャネル 640 内に流入する RBC との比較において、局所的な流量を確実に減少させるように寸法または回転速度の修正を採用することで、上述した 1000 : 1 の代わりに、およそ 500 : 1 または 100 : 1 の比率以下に低減された各種の減速度を得ることができる。図 20a の実施形態に見られるように、チャネル 640 は、半径方向に浅くなる角度 α の上に設置されており、またその末端にはプレナムを設け、このプレナムから伸びた RBC 通路 639 が RBC を排出させる。別の実施形態では（図示せず）、本装置はチャネルの末端にプレナムを設けず、チャネル末端に RBC 通路への出口を含むか、またはチャネルの寸法を減少させ（先細りさせ）、漏斗を RBC 通路への出口内に直接設けることができる。上述したように、本発明の目的は、RBC 出口と RBC / バフィーコート界面との間に空間分離を設けることで得られる結果と同様に、バフィーコート組成要素の上の RBC がなくなることの影響を低減することである。ポート付近で局所的に発生した脱出渦の影響下で、RBC 通路 639 から排出される RBC と共に血小板および他の望ましい因子が出て行ってしまう傾向を減らすのは、この空間分離である（チャネル内のプレナムの有無は問わない）。血漿またはバフィーコート組成要素がチャネル 640 内に入らないようにする方式で本装置を運転することで、高い剪断力が RBC 組成要素のみにかかるように事実上制限され、RBC と BC の間の界面の崩壊が不可能になる。

【0056】

同様に、血漿通路 610 を、バフィーコート組成要素から離れた場所に配し（オプションで、図 27a に示すようにプレナム内に配置）、バフィーコートと血漿の界面が D7 を超えて内方へ伸びないようにすることで、血漿通路 610 における高剪断力が浅い角度 α により BC と血漿の間の界面を崩壊させることができなくなるため、バフィーコートをチャンバー内に収容することができる。これにより、ポート付近で局所的に発生した脱出渦の影響下で、血漿通路 610 から排出される血漿と共に血小板および他の望ましい因子が脱出してしまう傾向が減少する。図 20a ではウェッジ部 609 の基底部に配置されているが、開口部が、図 20a の L8 に該当する場所においてと同様に、バフィーコートと血漿の界面の半径よりも小さい適切な半径を有する限り、血漿通路を別の場所に配置することも可能である。これらの特徴から、ここで説明した実施形態は、実質的に全てのバフィーコート組成要素をチャンバー内に保存し、成果物の密度または濃縮効率を拡大することを助けることができる。

10

20

30

40

50

【0057】

さらに、図27aを参照すると、図20aで示したものと同一の実施形態を示すが、ここでは、血漿通路610内へ続くオリフィス（1つ以上）を収納する円周溝（または円周溝の各部）の形態をした血漿プレナム655を含む点が異なっている。この実施形態では、脱出する血漿が、ウェッジ部609と、血漿との空心界面境界とによって画定された先細りしたチャネルに沿って流れる。チャンバーの回転中、および血漿バルブが開放した状態で、血漿が血漿通路（ここでは、ウェッジ部609の基底部に示される）へ流れ、ウェッジ部の基底部から溢れて血漿プレナム655内に入る。血漿は、血漿プレナム内に入るとプレナムの長さ（つまり円周）に沿って流れ、血漿通路610へと続くオリフィス（1つ以上）に遭遇して、オリフィスから脱出する。血漿は、プレナム655内を移動中には、離れた場所にあって、ウェッジ部609の存在することで物理的に遮蔽されている血漿/バフィーコート界面に対して剪断力を発することはない。10

【0058】

図20bと図27bを比較すると、連続スロープとしての（図20bに示す構造）、またはプレナム655を設けたものとしての（図27bに示す構造）血漿出口に、血漿が接近する際の流体の流れ方向を視認できる。これらの図は、あたかも回転軸からチャンバーの外部直径を見るように、上から下に向かって血漿通路610への開口部を見た投射図を示している。

【0059】

図20bを参照すると、血漿が右から左へ移動する様子を示しており、ここで、流体はチャンバーの左縁に近づくと、血漿通路610の出口へ引き寄せられる。血漿プレナムを設けていないこの実施形態では、開口部からの距離が増すとこれに比例して剪断力が低下するため、血漿がウェッジ部の内面に沿って（角度cに沿って）移動する際に、この範囲の直径全体にわたって剪断力は必ずしも均一にならず、しかし、血漿通路610への開口部の場所と並んだ時には高くなる。図20aの構造は、バフィーコート/血漿界面に影響を及ぼす剪断力を最小化する上で有効であると経験上判断されているが、装置運転中にウェッジ部の平坦部にかかる剪断力をさらに低減することが可能である。20

【0060】

図27bを参照すると、血漿が開口部610に向かいプレナムに沿って流れる前に、右から左へ移動して、血漿プレナム655内に入る様子を示している。プレナム655に向かう流体の流れを示す均一な矢印（右側）によって見られるように、プレナムの存在により、血漿チャネル内で円周方向に計測した場合に（血漿は角度cのウェッジ面と空心との間を流れる）剪断力の変化の減少が予測されるが、これは、血漿がウェッジ部609の基底部に近づき、血漿プレナム655内に流入して、ダムの側面上を流れる水と類似した効果を生じるためである。つまり、障害物ができる以前（ダムの上流、またはプレナムへの流入前のいずれとも）の流体の流れはゆっくりかつスムーズであるが、障害物を通過後（ダムの下流、またはプレナム内のいずれとも）の流体の流量は相対的に遙かに多く、また不均一である。流体の流れパターンを示す矢印で見られるように、血漿プレナムに向かう血漿の流れは直径全体にわたって均一に分布しているが、血漿によってウェッジ部を作成されると、プレナム655内に入つてからは、血漿が1つ以上の開口部から血漿通路610へ流れることで、流体動作の変化が大きくなると予測される。プレナム内に方向可変な剪断力が多量に含有されているが、ウェッジ面に沿って流れる血漿に影響を与えることがないので、この実施形態は、バフィーコート組成要素の濃縮因子を拡張できると予測される。この実施形態の構造は、バフィーコート/血漿界面を崩壊させる傾向にある、血漿チャネルに沿って円周方向に計測した場合の血漿流量の変動性を低減することで、D8とD6の間の深度として計測される留置血漿の量を最小化できる。3040

【0061】

さらに、図20aを参照すると、排出された全ての血漿がチャンバーから出た後に残留する血漿の量は、境界直径D8、D6によって定義される点が指摘されるべきである。この量を調整することで、先述の同じ寸法の調節により望まれる濃縮値を得ることができる50

。

【0062】

高度の濃縮を得るために、バフィーコートの下の血漿の深度（図20aに示す）を減少させる必要があり（直径寸法（D6～D8）/2の縮小）、これにより、流出する血漿によってバフィー／血漿界面がより近距離で剪断されることになるので、血小板損失の危険が増すことも明確にされるべきである。しかし、血漿の流れを推進する圧力は、回転速度の平方に、D8にある血漿通路の開口部半径の平方と、チャンバー内の血漿／空気界面の半径の平方との差分を掛けたものに比例するので、血漿直径がD8に接近するに従って、血漿の流出を推進する圧力は徐々にゼロへと降下してゆく。

【0063】

10

血漿がD8に接近するにつれ着実に減少するこの流れ効果を利用することで、剪断によるバフィーコートをほとんど損失させずに血漿深度（D8～D6）を最小化し、残留血漿量を最小化し、濃縮を最大化することができる。

【0064】

概括すれば、外径チャネルを使用してRBC／バフィーコート剪断を制御することで、RBC／バフィーコート剪断が最小化され、また、構造と、空心に向かう血漿の推進圧力を低減することにより、血漿／バフィーコート剪断が制御される。

【0065】

20

したがって、チャンバーの回転中および血漿が排出される以前には、圧力水頭が高いので、血漿が血漿出口から出て血漿通路610内へ流入し、その後、チャンバー内の血漿の量が減少するに従い、血漿出口よりも上にあるこの圧力水頭がこれと比例した量で低下して、この低下は、血漿高さがD8における血漿出口の高さに達し、血漿通路610を通る全ての血漿の流出が終了するまで続く。血漿容量の減少に従って血漿通路610を通る流量が減少することで、流出する血漿とバフィーコートとが互いに最も近接し合う（つまり、D6とD8の間の距離が最小になる）地点に、血漿を一掃する流量が最低量となるので、剪断力がバフィーコートに影響を及ぼす傾向が最小化されるという追加の利点が得られる。

【0066】

30

運転時には、チャンバーが血液で充填され、或る時間の経過後に、この血液が高速にて赤血球（RBC）、バフィーコート、血漿に分離される。分離後に、RBC通路639が開放してRBCがRBC通路639を介して排出され、透明な円錐面のL5にてRBCの界面が明らかとなる。RBC通路639を閉鎖する上で操作者に知らせるために、チャンバー上のL5、L4に目視可能なマークが配されており、RBC界面がL5とL4の間のどこかの地点に達すると、RBC通路639からのRBCの排出が、後に述べるバルブの操作によって停止される。この時点で、残留RBCは、円錐チャネル640と、RBCチャネル639の左手側端部における円周凹部で事前定義された容量を占めている。バフィーコート（BC）642の回収時に、図面でハニカム構造のハッチにより定義されているように、BCのRBCチャネル640内への移動を防止することが重要であるが、これは、BCがそこへ移動してしまうと、手順の最後にBCを取り出せなくなってしまうためである。これを防止するには、RBC界面がチャンバーの円錐面に沿って移動するようになる速度を、界面がL5とL4に配したマーク間を移動している最中に操作者が工程を停止できる（RBC通路639を閉鎖できる）程度にまで十分低く制御する。この速度は、回転速度、チャンバーの直径、通路639に連結しているRBC排出ポートのサイズ、チャンバーの半角「a」の関数である。これらの変数を調整することで、操作人員が管理できる、L5またはL4での界面速度が得られるが、しかしこれによって必要な急速分離（分離の全工程、望ましくないRBCおよび血漿の2分未満での排出）が妨げられることはない。様々なパラメータを試験する上で、およそ4mm/秒の界面速度で、操作者が正確な介入を行えることが経験上わかっているが、しかし、10mm/秒未満の範囲では、これよりも速いおよび遅い速度が望ましいことが認識された。（RBCからバフィーコートの界面を光学センサなどによって感知するケースでは、界面の接近速度は10mm/秒以上

40

50

の速度であってよい。) RBC排出が停止すると、直径D4、D7で定義された、ウェッジ部609の右手側の平坦部すなわち分離面の端部にBCが捕えられる。図20aでは、分離面を回転軸に対して角度90度で描いているが、回転軸に対する分離面の角度はこれ以外の角度であってもよいと想像される。分離面は、遠心分離機が通常の直立方向にある場合にはウェッジ部609の「上」面を形成する。RBCがL5で停止する場合にはBC外径はD5であり、RBCがL4で停止する場合にはBC外径はD4にある。バフィーコート(BC)容量は最初に導入した血液容量の0.5%前後であるので、最悪なケース(RBCがL5で停止)が生じた場合には、BCが分離面上に留まり、内部半角円錐「c」内へ延びないように、ウェッジ部端部の平坦部(D4、D7)を定義することができる。RBC通路639が閉鎖すると、血漿通路610が開放して、血漿が流れ、排出される。同図は、全ての血漿が血漿通路610から流出し、空心646がD8における通路入口にまで拡大したため流れが停止した状況を示している。血漿表面が出口通路610に近づくにつれてその軸速度が加速し、BC/血漿界面における高速剪断速度により血小板が血漿中に混入して損失する結果を招くので、BCによる内部円錐内への侵入を防止することが重要である。空心に対するBCの半径方向分離(D6-D8)/2がほぼ1~2mmである場合、血小板の血漿中への損失は許容可能であり、8:1またはこれ以上の濃縮因子(EF)が一貫して得られる。濃縮因子は次の方程式で定義される:(EF=(単位体積毎のBC試料中に捕獲された血小板数)/(単位体積毎の元の全血試料中の血小板数))。基本的に、この設計は、RBC/BC界面およびBC/血漿界面における剪断を最小化して、BCがRBC排出または血漿排出内に損失しないように考えられたものである。

【0067】

一実施形態では、使用中の装置の向きは、ポートバルブ602が装置の頂部に来る状態で、回転軸XXと共に縦向きである。この回転チャンバーの構造では、回転が一時停止されると、チャネル640内にある流体(例えばRBC)はチャネル内に含まれたまとなり、また、運転中にウェッジ部609の平坦部608に該当するラインよりも上にある実質的に全ての他の流体(つまり、図20aのL3の右側にあたる)は、回転が止まると重力によって流れ、ポートバルブ602の直下に溜まり、これにより、例えばポートバルブを介して案内され濃縮材料の溜まりに入った針の中に引き込まれることによって、回収可能となる。ここで述べる様々な実施形態を別の角度(例えば水平)で運転し、次にオプションで、回転一時停止してから、回収のために垂直位置へと回転させることも可能であると認識される。チャンバーの回転の一時停止時にチャネル640内でRBCの隔離状態を維持することで、バフィーコート組成要素の濃度を最大化することができる。チャンバーの回転を一時停止すると同時にチャネル640内でRBCの隔離状態を維持することで、チャネル内のこれらの材料(例えばRBC)を、濃縮されたバフィーコートまたは他の血液組成要素をそれ以上希釈するために利用できなくなるので、その結果、バフィーコート組成要素の濃度を最大化することができる。いくつかの実施形態では、回転チャンバーの少なくとも一部(ウェッジ部609の端部の平坦部608など)に表面張力修正コーティング(例えば、親水性または疎水性コーティング)を追加して、捕獲されたBCのいくらかが表面張力によって平坦部上に残留してしまうことを防止することが有利である。さらに、全体が垂直向きにある場合に、ウェッジ部の平坦部に角度(例えば1~45度)を付けて、流体の流れを中央回収範囲に直接向けるようにすることは有益であり得る。

【0068】

回転チャンバーの速度を急激に落とすことで、より段階的に落とした場合よりも、回収範囲での血小板の量が増加することが確認されている。急速に速度を落とすことで、ウェッジ部の平坦部よりも上において組成要素の混合が生じ、ウェッジ部の平坦部の表面上に濃縮した残留バフィーコート組成要素が残ってしまうことを防止するとされている。また、チャンバー内およびチャネル内に残っている赤血球は、その大部分がチャネル内に残ったままとなるため、急速に速度を落としてもバフィーコートと混合することはない。

【0069】

ウェッジ609が(1)空間分離の作成と、(2)チャネルの形成と、(3)明瞭な液

10

20

30

40

50

体深度の増加とに役立つことで、ウェッジ 609 を援用した装置の実施形態の構造には、効率性、装置の運転を補助する上で少なくとも次の 3 つの有益性がある。1 つ目は、ウェッジが血漿出口と RBC 出口の間に空間分離を作成することにより、ウェッジ部の平坦部と並んだ離れた位置に残っているバフィーコート組成要素に影響を及ぼすことがないよう、出口における剪断力の影響を最小化することができる。2 つ目は、ウェッジ部の最外面（角度 b で傾斜）がチャネル 640 の内部境界の一部を提供しているので、ウェッジが部分的にチャネルを形成する。3 つ目は、ウェッジ部の存在によって置き換えられた明瞭な液体深度を拡張するので、ウェッジ部が装置の操作容易性を増大させる。すなわち、ウェッジは、ウェッジ領域（D2 と D8 の間）内にある流体容量を置き換える役割をし、また、D4 と D5 の間の寸法が置き換えによって増加するので、これら液体の明瞭な深度を増加させる効果を持ち、これにしたがって、L4 のマーカ 644 と L5 のマーカ 644 の間の空間が必然的に拡大して、より分かりやすい溶解を操作者に提供する。この効果により、操作者は、RBC 通路 639 からの RBC の排出を一時停止するタイミングをより正確に判断できるようになる。

【0070】

図 21 は、図 19 の装置を組み立て、RBC ポート 638 が開放、血漿ポート 612 が閉鎖、RBC が RBC / 血漿受容部 647 へ排出された、走行状態にある様子を示す。まだ血漿 643 は受容チャンバーへ排出されていない。空心 646 は完全に確立しており、流体組成要素どうしは明確な境界を設けて分離している。高速回転する遠心分離機における血液を含むためのチャンバーは、先細り形の胴体 606 と端部キャップ 614 の 2 つの要素で構成されている。このチャンバーは 2 つのペアリング 619、604 において高速回転し、小型ペアリング 604 はチャンバーの狭い端部に配され、大型ペアリング 619 は、チャンバーの大型端部に、駆動シャフト 617 およびバルブキャップ 616 を介して間接的に配されている。小型ペアリング 604 は透明な中間カバー 607 内に、大型ペアリングはフォロワー 618 内に搭載されている。バルブキャップ 616 は、端部キャップ 614 からのキーまたはピン（図示せず）によって駆動されるチャンバー構成要素と共に回転し、フォロワー 618 によって軸方向に前進させられた回転軸に沿って軸方向に平行移動することができ、次に、カムフォロワー 620 ならびにカム 621 によって軸方向へ移動される。バルブキャップ 616 の軸方向への移動は、RBC ポート 638 および血漿ポート 612 のピストンを制御し、さらにこれにより、RBC 通路 639 からの RBC の排出、または血漿通路 610 からの血漿の排出を制御する。カム 621（典型的には 3 つであるが、この個数は 3 つよりも少なくてよい）はドラム 613 と一体形成されている。フォロワー 618 はドラム 613 内で軸方向に移動できるが、フォロワー上の雄キー 631 および下部構造 624 上の雌キーにより回転は阻止される。操作者は、ドラム 613 を回転させることにより、フォロワー 620 を軸方向へ移動させ、これにより RBC ポート 638 と血漿ポート 612 の位置を制御する。RBC / 血漿受容部 647 は、排出された RBC および過剰な血漿を捕えて、バルブキャップ 616 と共に軸方向へ移動させるために、回転要素を包囲している。

【0071】

シャフト 617 とバルブキャップ 616 の間の隙間、およびバルブキャップ 616 と端部キャップとの間の隙間は、端部キャップ 614 とバルブキャップ 616 の間の嵌合ならびに同心性に影響を与える。O リング 648、611 は、シール部として、および上記 2 つのキャップ間のサスペンション、あるいはシール部として、または上記 2 つのキャップ間のサスペンションとして機能する。O リングは、隙間を非常に小さく保った場合は密封部としてのみ機能するが、隙間を相当に拡大させた場合には、シール部およびサスペンションとしての二重効用を果たす。このようなサスペンション特徴を、チャンバー組立体（シャフト 617、端部キャップ 614、胴体 606）上で振動するバルブキャップ 616 の自然周波数が、動作速度よりも相当に低くまたは高くなるように選択することができる。

【0072】

10

20

30

40

50

駆動シャフト 617 に取り付けられた遠心分離機の継手 633 が、モータ 626 からのねじれ駆動を、モータ継手 629 を介して受ける。モータ 626 は、基底部包囲体 625 にしっかりと固定された下部構造 624 上に搭載されている。操作者が作動させたラッチ 622 により、使い捨て部分 600 が、ドラム 613 に一体形成された円環に係合して、再使用可能部分 601 に対してしっかりと配置される。

【0073】

使い捨て部分 600 は滅菌ユニットとして届き、手術環境内の滅菌野の付近で使用される。PRP または PPP を調製および付与する手順が完了したら（これには、1人の患者につき、複数の用途のために装置を数回運転することになる）、使い捨て部分 600 を生体植物性廃棄物ストリームにおいて処分する。しかし、再使用可能部分 601 は手術環境内に残り、保管のため他所へ移動される。再使用可能部分 601 が全血または血液組成要素によって汚染されないように、これらの流体の洩出を防止する多様な要素を採用することが可能である。図 26 を参照すると、吸収性ワッシャ 632、636 は受容部 647 からのあらゆる液こぼれを捕え、ゲル化促進剤 649 は、受容部 647 内に排出された流体を非流動性ゼラチン質塊にゲル化する。符号 619 における別方法で密封されたペアリング（図示せず）、ドラム 613 とフォロワー 618 の間の転動形隔膜（図示せず）は、全ての液体を捕えることができる。吸収性ワッシャは、多孔質ポリウレタン（登録商標名「Porex」で販売されている）、超吸収ポリマ、ポリアクリレート、高分子電解質、ヒドロゲル、白亜、または織布、あるいは技術上周知の他の適切な材料から成っていてよい。ゲル化促進剤は、Multisorb Technologies, Inc. より「Drimop（商標）」の名称で供給されている材料から成っていてよい。チャンバー内に回収した PRP の残余分は、ポートバルブ 602 によって封じ込められる。当業者には、こうした漏出への溶解の組み合わせが明らかだろう。

10

20

30

40

【0074】

図 28～31 は、先述した RBC / 血漿受容部 647 の代替実施形態である半径方向インデックスバルブ受容部 700 を示す。この半径方向インデックスバルブ受容部は、受容部から内容物のこぼれを防止するために、回転ドラム 613 およびフォロワー 618（先に図 21 にて示したものと同一）と協働する半径方向インデックスバルブを援用している。半径方向インデックスバルブ受容部 700 は、2 つの合致する構成要素、すなわち上部バルブ 701 と下部保管チャンバー 702 で構成されている。好適には、上部バルブ 701 は 4 つの細長穴 704 を含み、下部保管チャンバー 702 は 4 つの細長穴 705 を含む。細長穴の個数は変更できるが、典型的に、各構成要素に同じ個数を設ける。ドラム 613 が回転すると上部バルブ 701 が共に回転できるようにするために、上部バルブ 701 はドラム 613 の溝（図示せず）と協働するインデックスタブ 703 を含んでいる。上部バルブ 701 は、360 度液体流入窓 707 をさらに含んでいる。下部保管チャンバー 702 の内部円周には、フォロワー 618 のタブ（図示せず）と協働する溝 706 が含まれている。溝 706 は、下部保管チャンバー 702 をフォロワー 618 にキー留めして、ドラム 613 回転時に下部保管チャンバー 702 が回転しないように阻止する役割をする。図 30 を参照すると、上部バルブ 701 と下部保管チャンバー 702 は、環状の相互ロック特徴部 709、708 を含む。図 31 の分解描写でより詳細に見られるように、この相互ロック特徴部は細長穴 704、705、合致面 710、711 を含んでいる。図 30 に見られるように、相互ロック特徴部 709、708 は干渉嵌合を画定しており、これにより、上部バルブ 701 と下部保管チャンバー 702 が合致面 710 および 711 でスナップ留めされて、液密密封を成せるようになっている。使用時には、受容部 700 が図 28 に示す位置に収められるが、この位置では、上部バルブ 701 の細長穴 704 が保管チャンバー 702 の細長穴 705 と重ならない。次に、遠心分離機チャンバー 646 を血液で充填し、遠心分離機を始動させる。RBC バルブポート 638（図 21 を参照して既述）を開口させるためにドラム 613 を回転させると、上部バルブ 701 がドラムと共に回転して、細長穴 704、705 が少なくとも部分的に重なり、これにより、図 29 に示すように 2 つの受容部構成要素 701 と 702 の間に通路が作られる。追い出された RBC 6

50

41が、360度液体流入窓707を介して上部バルブ701に入り、重力によって下部保管チャンバー702内に排液される。バルブポート638からのRBC641の流れを停止するために、ドラム613が元のホームポジションへと回転されると、細長穴704、705が、図28に示した重なり合わない位置へ戻り、RBCを下部保管チャンバー702内に密封する。同様に、血漿ポート612を開放するべくドラム613を反対方向へ回転させると、細長穴704、705の対向する側部が重なり合い、これにより、この重なり合った細長穴を介して血漿643を吐出し、下部保管チャンバー702内に排液できるようになる。次に、工程の最後に、ドラム613が元のホームポジションへと回転されて、細長穴704、705が重なり合わない位置に戻ることで、廃棄された流体が下部保管チャンバー702内に密封される。これにより、後続の、使い捨て部分600の取り扱いと処分の最中におけるあらゆる流体のこぼれが防止される。

10

【0075】

細長穴704、705の典型的な寸法は、上部バルブ701をいずれかの方向へ回転させた時に重なり合える寸法である。好みの実施形態では、上部の細長穴704のそれぞれが円周の30度分を囲み、下部保管チャンバーの細長穴705が円周の50度分を囲む。この寸法では、閉鎖配位において、細長穴の縁どうしの間に5度の角度が残る。したがって、ドラム613をおよそ35度回転させれば、バルブキャップ616のポートが開放する。これにより、細長穴704と705が30度重なり合い、言い換えれば、上部バルブ701の各々の細長穴704が、細長穴705を介して下部保管チャンバー702に対し完全に開放する。これ以外の細長穴の構造および配列の組み合わせも可能であり、当業者に自明である。典型的に、上部バルブ701と保管チャンバー702は、ポリプロピレンおよびポリエチレンを非限定的に含む弾性の熱可塑性樹脂を使用して吹込成形した構成要素である。

20

【0076】

再使用可能部分601は、交流電源から、またはコードレスドリルなどに使用される直流パワーパックから、コード搭載型変圧器(図示せず)によって給電される。図示していないこれ以外の部品には、遠心分離機の電源オン/オフ、および電源オンからの経過時間を表示するための、基底部包囲体625上に搭載された単純なディスプレイや、経過時間が特定レベルに達すると操作者に対し警告音を発する可聴アラームなどの部品が非限定的に含まれる。これに加えて、使い捨て部分600に内蔵の磁石に反応する、基底部625に内蔵されたホール効果スイッチまたはリードスイッチ(図示せず)を使用して、基底部包囲体625内のドラム613の回転を示したり、および場合によっては流体組成要素の最適な分離に必要な多様なモータ速度を選択したり、あるいは基底部包囲体625内のドラム613の回転を示したり、または場合によっては流体組成要素の最適な分離に必要な多様なモータ速度を選択したりすることが可能である。

30

【0077】

操作者が手動で回旋させるドラム613の代わりに、基底部625内のアクチュエータ(例えばモータ/ギアボックスの組み合わせ、またはネジジャッキ)が、上述のスイッチからの信号に応答し、および装置の運転を最適化する、あるいは上述のスイッチからの信号に応答し、または装置の運転を最適化するべく採用された小型固体回路計算機からの信号に応答して、ドラムを自動的に回転させることができる。

40

【0078】

図22は、図21のAAにおける単純化した横断面図である。血液は主要な組成要素(血漿643、RBC641、バフィーコート(BC)642)に分離されている。

図23は、図21のBBを通る単純化した横断面図である。この断面図は、通路610とOリング611とから成る血漿バルブの構造を示す。これらの出口ポートの構造は、図3bに示したものと類似する。このバルブが開放すると、ポート612が通路610と整列する位置へ移動して、流体が流れ得るようになる。

【0079】

図24は、図21の装置であって、RBCバルブポート638は閉鎖し、血漿ポート6

50

12が開放し、血漿排出が完了した状況において運転中の様子を示す。この血漿643の容量が最終的な容量である。

【0080】

処置に乏血小板血漿(PPP)が必要な場合には、若干形状の異なるPPP受容部が必要となる。図25のほとんどの構成要素は図21に示したものと類似しているが、ここでは、RBC637用とPPP635用の計2つの受容部を設けている。高速回転チャンバーからの排出により2つの流体組成要素が捕えられるため、両方の受容部をドラム613に対して軸方向に固定して、血漿ポート612およびRBCポート638が適切な流体組成要素を排出する際に、これらポートの異なる軸場所を受け入れられるようにする必要がある。血漿アクセスポット645が受容部635の壁間にまたがり、ドラム613の細長穴または開口部(図示せず)を通って延びている。このポートは、PPP除去のために皮下針の通過を許容する、ニトリルゴムのようなエラストマ材料である。

10

【0081】

操作者が滅菌使い捨て部分600を再使用可能部分601の内部に配する際には、ドラム位置は、工場において、血漿ポート612とRBCポート638の両方が閉鎖位置に事前に設定されている次に、操作者は患者からの全血で注射器を充填し、この血液を注射器でポートバルブ602から遠心分離機チャンバー内に、チャンバーが充填されるまで導入する。装置を始動させると、モータが約1分間走行し、この時間までに血液が主要な層、すなわちRBC層、バフィーコート層、血漿層に分離される。この時点で、ドラムを回してRBCバルブを開放位置にすると、RBCが受容部637内に排出され始める。RBCが排出される際に、RBCとバフィーコートの間の界面(図20aのD5)が回転胴体上のマーキングに接近する。界面が符号644におけるマーク(RBCポート638開放の約30秒後)間にある時に、RBCポートを閉鎖し、血漿ポート612を開放するようドラムを回転させる。すると血漿が受容部内に排出され、空心によってさらなる排出が制限されるまで続く。この時点で(ポート開放の約30秒後)、モータが停止し、チャンバー内の濃縮した残留試料が、注射器およびカニューレによってポート602から除去され、患者の身体内(または移植物質として使用されようとしている材料上)に注入される。PPP調製のケースでは工程はPRPのものと同じであるが、装置が図25に示される装置と一致し、PPPが図25のエラストマ性側部ポート645から抽出される点が異なっている。

20

【0082】

様々な遠心速度を採用したり、チャンバーからの出口を配する場所の直径を変更することで、多様な組成要素の濃縮、または回転チャンバー内の流体材料の異なる比重分画の隔離が可能であることがわかっている。当業者に周知のように、例えば上述のとおり低速で回転させて、RBCの大部分を除去することで、血小板が懸濁した血漿材料が得られる。低速で回転させた場合には、血漿から血小板が比重によって分化する事がない。回転速度を上げると血小板は比重により血漿から分化し易くなるので、操作者が求める血液製剤の所望の組み合わせを達成するまでの柔軟性が得られるようになる。

30

【0083】

先述した様々な実施形態では、断面が円形の血液分離チャンバーについて説明したが、赤血球のRBC通路への妥当な流れを促進するべく角度付けまたは先細りした内径を有する限り、高速回転が可能なあらゆる形状を利用できることが理解される。例えば、正確にバランスをとることができ、必要な回転速度に適していることから、断面が橢円形の分離チャンバーを採用することが可能である。同様に、多様な断面形状(例えば八角形、四角形、三角形など)を持った他の分離チャンバーを採用でき、また必要であれば、錘を用いて回転時の正確なバランスを得る。さらに、複数のチャンバーを装置に利用することができ、例えば、2つ以上の円のセクション、あるいは2つ以上の入れ物のバランスをとることで、集合的に回転子を形成する複数のチャンバーの回転が可能になるが、ここで、各チャンバーは、特定の血液組成要素(例えば、RBCおよび血漿)を排出させる一方で、所望の血液構成要素の濃縮と、および各チャンバー内で濃縮した所望の血液組成要素へのア

40

50

クセスとを可能とする。

【0084】

ここで説明している実施形態は、主に、全血から組成要素を分離するための使用を意図しているが、他の液体にも使用することができる。血液製剤のケースでは、血液を成分構成要素に層化させるべく装置を運転し、先述したRBC通路ならびに血漿通路を介して血液分離チャンバーから赤血球および血漿を除去すると、チャンバー内に血小板および白血球を含有した濃縮されたバフィーコートが残る。説明した全ての実施形態では、装置の操作者は、1つ以上の追加の生体適合性溶液を分離補助剤として装置内に追加し、オプションでさらなる遠心ステップを実施することにより、成果物のバフィーコートの明瞭化をさらに選ぶことができる。これらの追加の生体適合性溶液はフォーカシング流体とも呼ばれている。先述したように、バフィーコートは、血小板、白血球（つまり白血球）を含むいくつかの成分で構成されており、各成分は独自の比重を有する。白血球は顆粒球細胞およびリンパ系細胞（リンパ球や単球など）を含有しており、これらはそれぞれ独自の比重を有する。いくつかの用途では、これらの組成要素のうちの1つまたは複数をバフィーコートから隔離または除去して、さらに精製された治療用材料を提供することが重要である。例えば、数人の研究者は、バフィーコートから白血球を除去することによる向上した生体外パフォーマンスを発見した（S. R. Mrowiec et al.）、「A novel technique for preparing improved buffy coat platelet concentrates」, Blood Cells, Molecules and Diseases (1995年) 第21(3)巻、2月15日：25ページ～23ページ）。例として、特定の目標比重を有する固定量の1種以上の液体（例えばフォーカシング流体）を血液分離チャンバーに供給して、バフィーコートの多様な組成要素（例えば白血球）をさらに分離させることで、血液の非常に特殊な複組成要素に焦点を絞ることができる。あるいは、フォーカシング流体を使用して全ての赤血球または血漿を除去することができるが、フォーカシング流体はバフィーコートと赤血球または血漿組成要素のいずれかとの間の目的比重であるので、上述した濃縮工程を繰り返すことで、血漿または赤血球のいずれの残留トレースのない血液構成要素を達成できる。このようなフォーカシング流体には、目的および非目的生体組成要素間の境界を顕著にすることを補助する、着色剤、マーカ、またはその他の指示薬が含まれる。Ficoll-Paque、ジアトリゾ酸ナトリウム溶液（密度1.077g/mL、GE Healthcare社配給）、Percoll、（密度1.088g/mL、GE Healthcare社配給）、Cellotion（Zenoaq社配給）のような流体、およびその他の技術上周知の流体を使用して、多様な治療に有益な細胞および他の生体成分を精製、分離、および濃縮、あるいは精製、分離、または濃縮を行うことができる。

【0085】

別の実施形態では、生体適合性溶液フォーカシング流体が、血液製剤を選択的に結合し、その後、遠心分離によって隔離されるため、より高濃縮の所望の血液組成要素が得られる。結合を達成するための様々な技術が技術上知られており、例えば、所望の比重を持った固体ビーズ構成要素を抗体でコーティングして、フォーカシング流体層を目的の血液組成要素と選択的に結合させる（あるいはこれとは逆に、所望の血液組成要素から血液組成要素を分離させる）技術がある。あるいは、例えば分離化学（例えばクロマトグラフィーまたは吸収）のような従来の技術を使用した技術上周知の様々な技術および試薬を採用できる（HPLCおよびFPLCに使用されるイオン交換樹脂など）。これらの実施形態では、結合の機会を許容するために、先行して濃縮された血液製剤が入った血液分離チャンバーにフォーカシング流体を追加することにより、血液分離チャンバー内の材料を層化させるべく回転を行うと、所望の血液製剤を望まない血液製剤から分離する。分離した製剤の除去は、先述した出口の一方または両方から行うことができる。技術上周知の技術を用いて、この実施形態におけるフォーカシング流体の結合を反転させることができ、これにより、採取時に、血液組成要素をフォーカシング流体から脱結合させ、オプションで別の

精製手順により、フォーカシング流体を一切含まない回収血液製剤を提供することができる。

【0086】

先述と同様に、操作者またはセンサが、チャンバーからの流体の排出を制御するバルブ機構を作動させてるので、検知可能な界面が、出口バルブを閉鎖するタイミングを判断する上で有益である。この理由から、フォーカシング流体は、例えば色による区別のように、界面において何らかの方法で、チャンバー内の他の組成要素から区別方法ができることが好適である。あるいは、フォーカシング流体と共に遠心分離にかける前に、生体適合性で、選択的な色素、またはマーカ材料を追加してチャンバー内の流体を区別できるようにし、操作者またはセンサが検知できる境界を作成する。これにより、選択的色素が、所望の組成要素と、一方または両方の出口ポートを介して血液分離チャンバーから除去したい組成要素と間の界面の検知を促進する。

10

【0087】

上述の実施形態はキット形式での利用が可能であり、このキットには、装置と、装置の運転に必要な付属品（使用説明書、滅菌的な保管および保存に適したパッケージを含む）とが含まれる。いくつかの場合では、このキットは、説明書付きの遠心分離装置（単体、または分離可能な構成要素のもの）を提供し、さらに、フォーカシング流体を含む分離補助剤のような付属品をオプションで含んでいる。分離補助剤は、パッケージ内の別容器に内容するか、または梱包時に血液分離チャンバー内に含まれるか、あるいは遠心分離機ユニットとは別に販売することができる想像される。使い捨て遠心分離構成部品に結合させるように設けられた、モータ内蔵の再使用可能な駆動構成部分を提供する実施形態では、再使用可能な駆動構成部品との使用に適した複数の使い捨て遠心分離構成部品をキットに含めることができる。

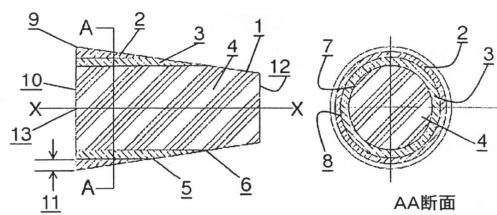
20

【0088】

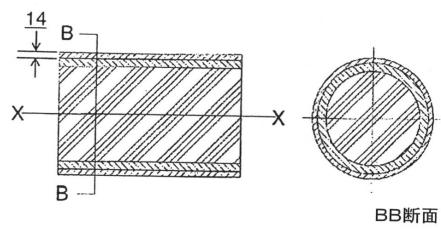
したがって、ここで述べた本発明の工程および本発明は、本発明の総体的な特徴の主旨から逸脱しない追加のステップまたは他の特定の形式（こうしたステップおよび形式のいくつかはここで指摘した）によって具現化できるため、ここで述べた実施形態は全ての点において限定ではなく例証と考慮されるべきである。本発明の範囲は、前出の説明によってではなく、添付の特許請求の範囲によって指摘されるものであり、特許請求の範囲の同等物の意味および範囲内に入る全ての変更は本発明の範囲に包含されるものとする。

30

【図 1 a】



【図 1 b】



【図 2】

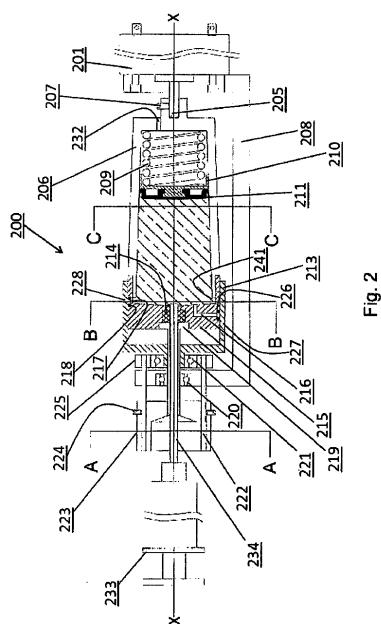


Fig. 2

【図 3 a】

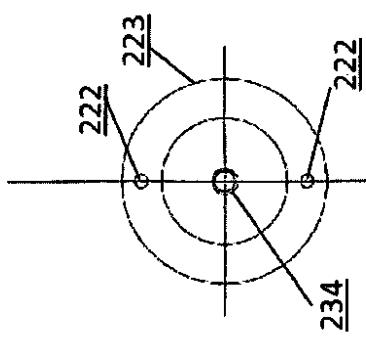


Fig. 3a

【図 3 b . 3 d】

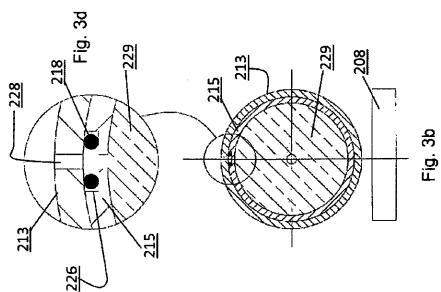


Fig. 3b

【図 3 c】

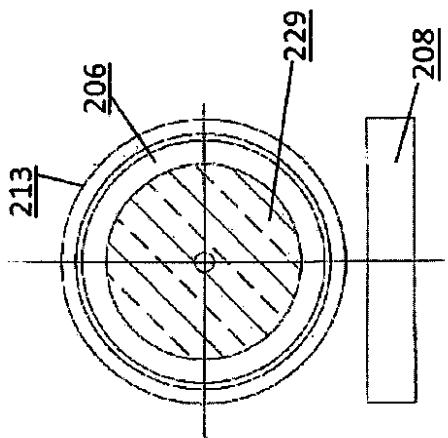


Fig. 3c

【図4】

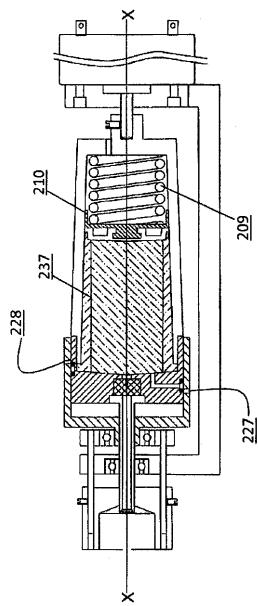


Fig. 4

【図5】

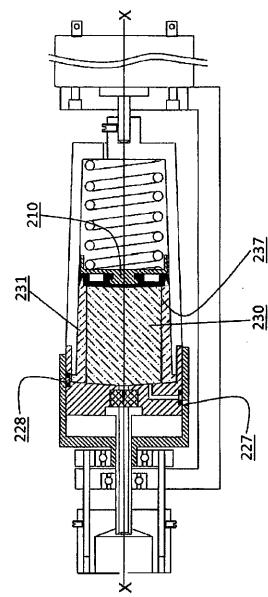


Fig. 5

【図6】

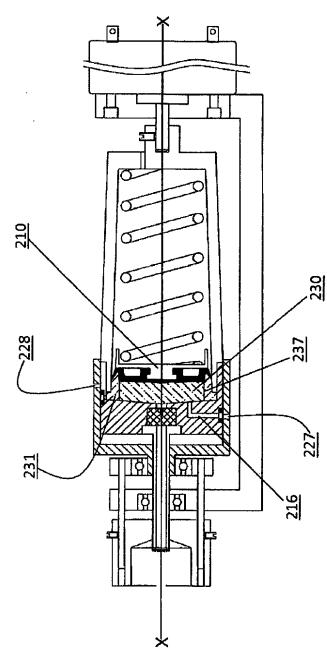


Fig. 6

【図7】

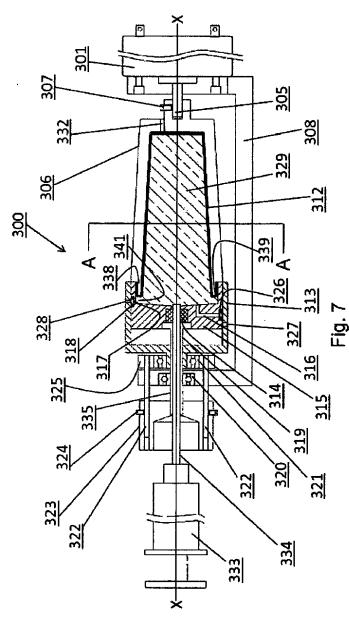


Fig. 7

【図8】

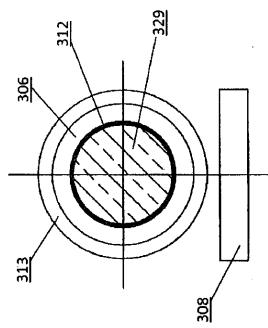


Fig. 8

【図9】

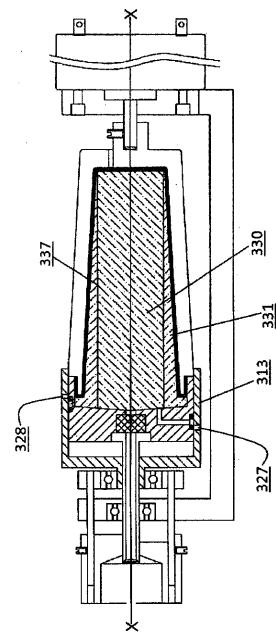


Fig. 9

【図10】

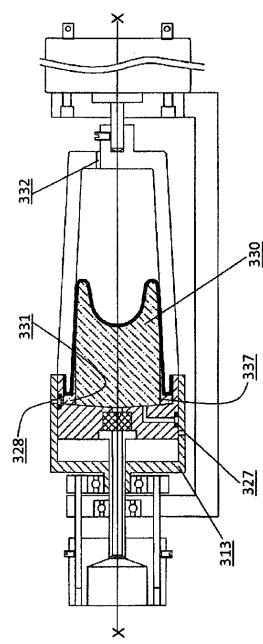


Fig. 10

【図11】

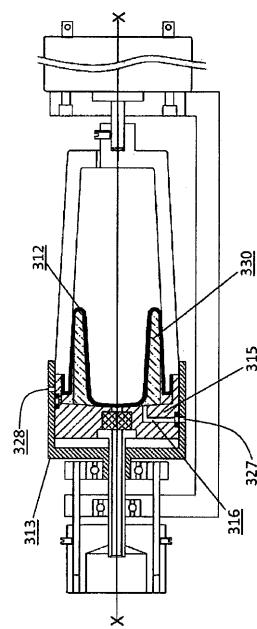


Fig. 11

【図12】

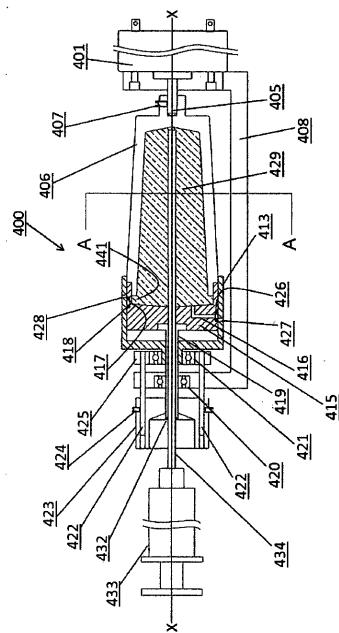


Fig. 12

【図13】

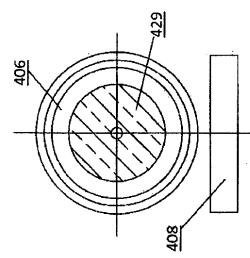


Fig. 13

【図14】

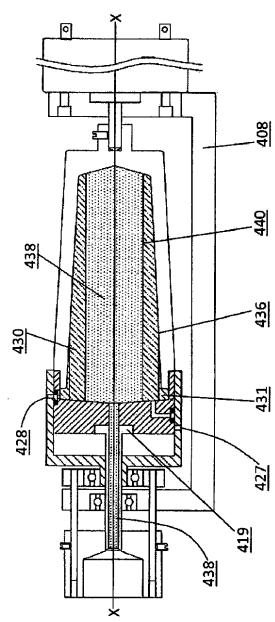


Fig. 14

【図15】

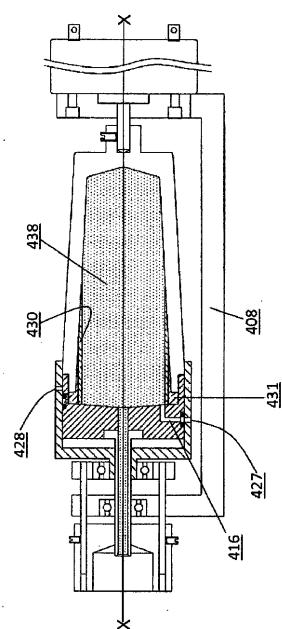


Fig. 15

【図16】

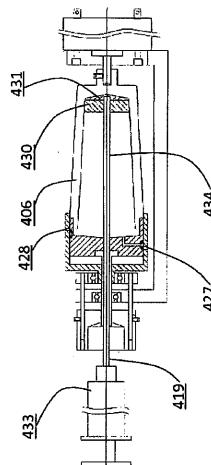


Fig. 16

【図17】

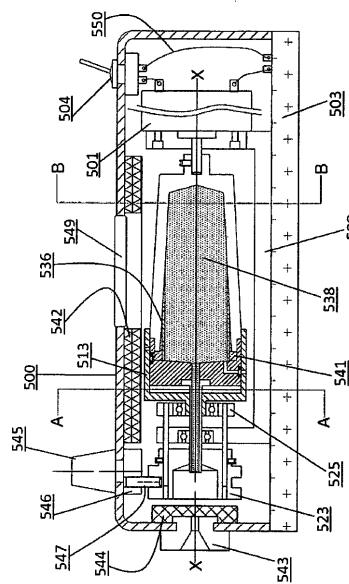


Fig. 17

【図18b】

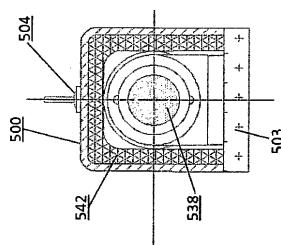


Fig. 18b

【図19】

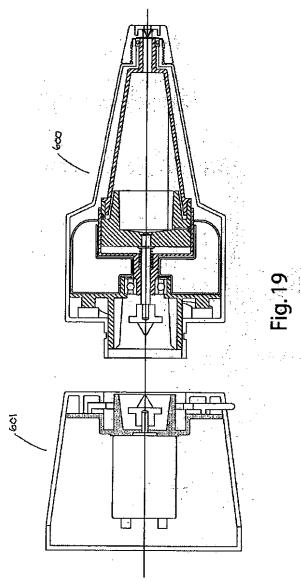


Fig. 19

【図 1 8 a】

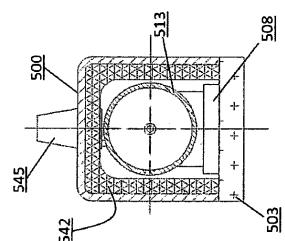


Fig. 18 a

【図20a】

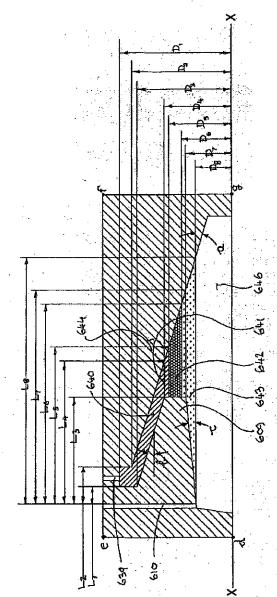


Fig. 20 a

【図20b】

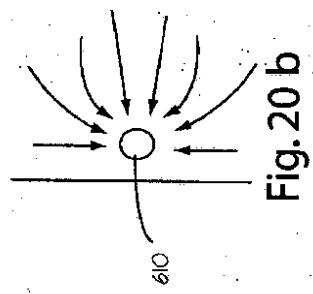


Fig. 20 b

【 図 2 1 】

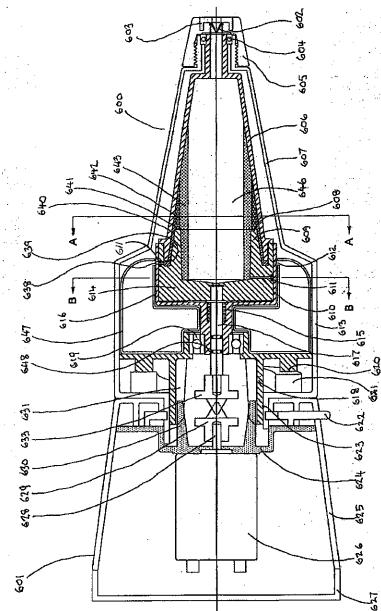


Fig. 21

【図23】

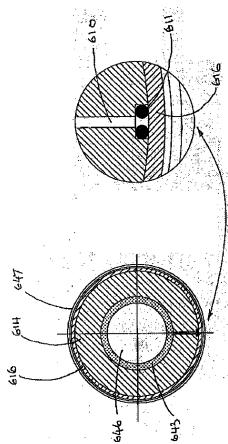


Fig. 23

【 図 2 4 】

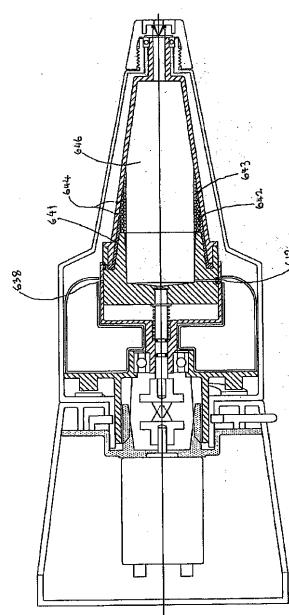


Fig. 24

【図25】

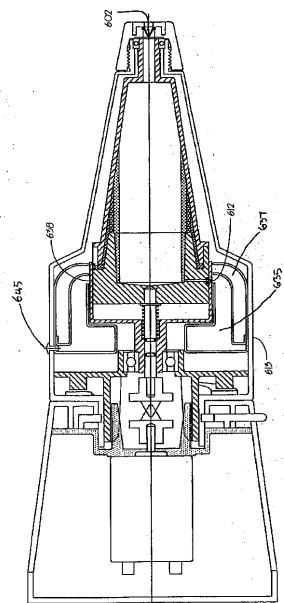


Fig. 25

【図26】

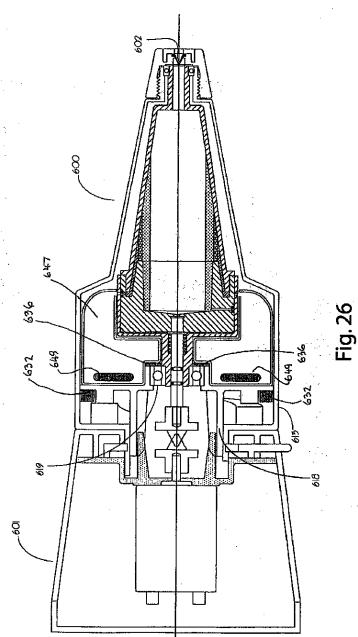


Fig. 26

【図27a】

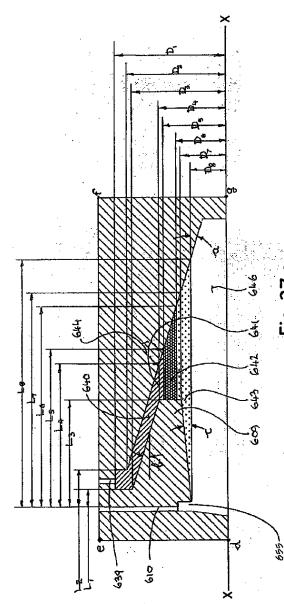


Fig. 27 a

【図27b】

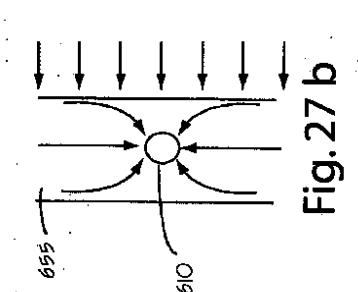
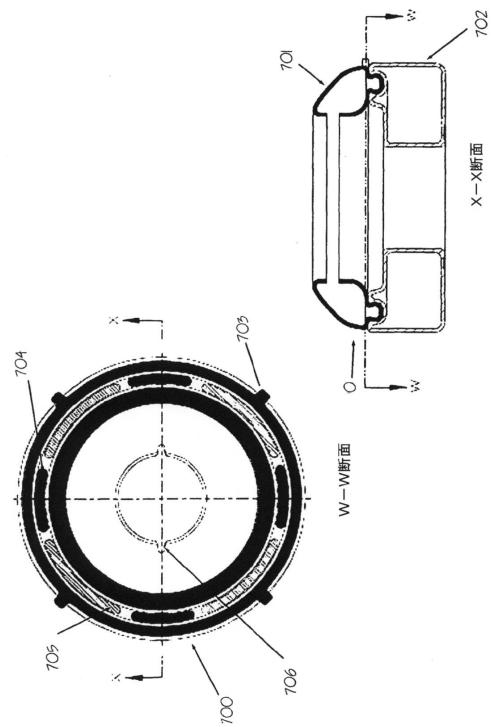
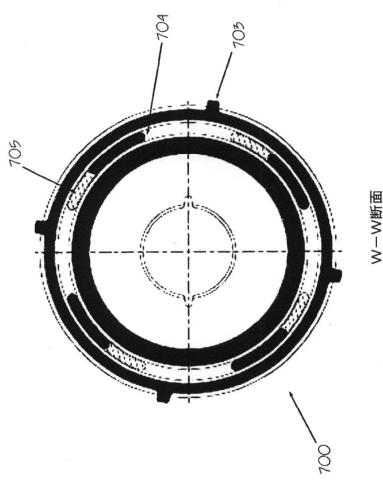


Fig. 27 b

【図28】



【図29】



【図30】

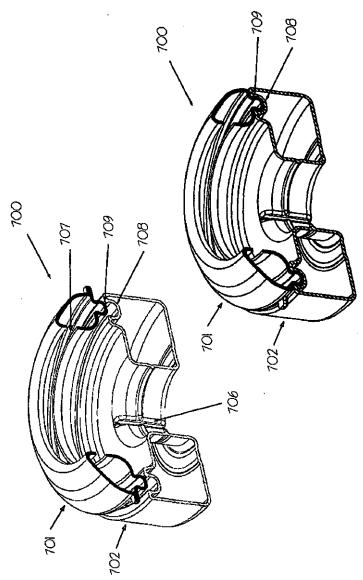


Fig.30

【図31】

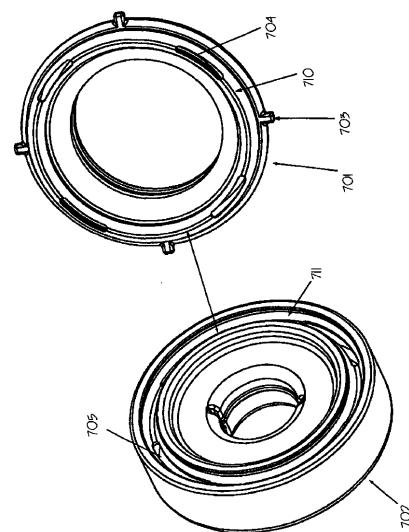
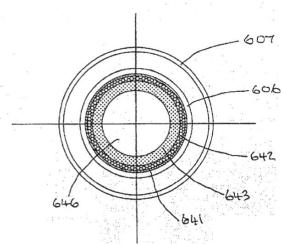


Fig.31

【図22】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	35/14	(2015.01)	A 6 1 K 35/14 A
A 6 1 K	35/15	(2015.01)	A 6 1 K 35/15 A
A 6 1 K	35/17	(2015.01)	A 6 1 K 35/17 A
A 6 1 K	35/18	(2015.01)	A 6 1 K 35/18 A
A 6 1 K	35/19	(2015.01)	A 6 1 K 35/19 A
A 6 1 K	35/28	(2015.01)	A 6 1 K 35/28 Z
			A 6 1 K 35/14

(72)発明者 ナッシュ、ジョン イー。

アメリカ合衆国 19425 ペンシルバニア州 チェスター スプリングス エヌ. チェスター スプリングス ロード 1201 ピー. オー. ボックス 348

(72)発明者 フィッシャー、ウィリアム ティ。

アメリカ合衆国 19473 ペンシルバニア州 シュウェンクスビル ディーバー ロード 9

(72)発明者 サウロ、デニス エム。

アメリカ合衆国 19343 ペンシルバニア州 グレンムア インディアン ラン ロード 4
28

(72)発明者 オニール、ティム

アメリカ合衆国 19341 ペンシルバニア州 エクストン ペンシルバニア ドライブ 73
5 ケンゼー ナッシュ コーポレーション

審査官 池田 周士郎

(56)参考文献 特表2008-528213 (JP, A)

特開昭51-005664 (JP, A)

特開平02-068158 (JP, A)

特表2006-513019 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 M	1 / 0 2
A 6 1 K	3 5 / 1 4 - 3 5 / 1 9
B 0 4 B	1 / 0 0 - 1 5 / 1 2
G 0 1 N	1 / 1 0
G 0 1 N	3 3 / 4 8