



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

*A61M 5/155* (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0127001

*A61B 17/12* (2006.01)

(43) 공개일자 2006년12월11일

*A61K 9/12* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7012049

(22) 출원일자 2006년06월16일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년06월16일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/004831

(87) 국제공개번호 WO 2005/048976

국제출원일자 2004년11월17일

국제공개일자 2005년06월02일

(30) 우선권주장	0326768.9	2003년11월17일	영국(GB)
	0422307.9	2004년10월07일	영국(GB)
	60/542,866	2004년02월10일	미국(US)
	60/542,867	2004년02월10일	미국(US)

(71) 출원인  
비티지 인터내셔널 리미티드  
영국 이씨4эм 7에스비 런던 라임버너 레인 플리트 플레이스 10

(72) 발명자  
라이트, 데이비드, 다킨, 이오워쓰  
영국 에이치피11 1파티 버킹검셔 하이 위콤 오스텐우드 클로즈 2  
하멘, 안토니, 데이비드  
영국 알지9 5제이피 옥스포드셔 헨리-온-템즈 로더필드 폐파드그랜지  
애브뉴 7  
로빈슨, 니키  
영국 유비8 2이이 옥스브릿지 카우리 하이 스트리트 앵커코티지스 1  
호제스, 개리  
영국 유비9 6엔에스 미드스 사우쓰 헤어필드 와이드워터 플레이스키톤  
하우스  
카다르, 아딜  
영국 유비9 6엔에스 미드스 사우쓰 헤어필드 와이드워터 플레이스키톤  
하우스  
모그리지, 제오프리, 디.  
영국 씨비2 3알에이 캠브리지 펠브로크 스트리트 뉴 뮤지엄사이트 유니  
버시티 오브 캠브리지 디파트먼트 오브 케미컬엔지니어링  
반 레이, 휴  
미국 02630 매사추세츠 반스타블 굿류 웨이 100

(74) 대리인  
남상선

전체 청구항 수 : 총 86 항

(54) 치료학적 포말

## (57) 요약

본 발명은 생리학적 기체 예컨대, 이산화탄소, 산소 또는 이의 혼합물로 포말된 경화 용액을 포함하는, 특히 정맥류를 치료하기 위한 치료용 포말을 제공한다. 포말의 질소 함량은 0.8% 미만이다. 이는 마이크론 크기의 미세 메쉬가 통합된 가압된 캐니스터를 이용하여 생성될 수 있으며, 상기 메쉬를 통해 기체 및 경화 액체가 통과하여 포말을 형성한다. 대안적으로, 포말은 미세 메쉬를 통해 두개의 시린지 사이에 기체와 용액을 통과시키므로써 생성될 수 있다. 캐니스터 또는 시린지 기초 제작물에서 질소의 양을 최소화시키는 기법이 기술되어 있다. 시린지 기초 디바이스를 이용하여 동시에 포말을 동시에 생성시키고 전달하는 기법이 기술되어 있다.

## 내용도

도 1

## 특허청구의 범위

### 청구항 1.

액체상 및 기체상을 포함하는 포말로서,

액체상은 하나 이상의 경화제를 포함하며, 하나 이상의 증점제가 20% vol/vol 이상으로 존재하며,

기체상은 50% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하며,

0.25g/ml 미만의 밀도 및 100초 초과의 반감기를 갖는 포말.

### 청구항 2.

제 1항에 있어서, 기체상이 75% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하는 포말.

### 청구항 3.

제 1항에 있어서, 기체상이 90% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하는 포말.

### 청구항 4.

제 1항에 있어서, 기체상이 99% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하는 포말.

### 청구항 5.

제 1항에 있어서, 기체상이 실질적으로  $\text{CO}_2$ 로 이루어지는 포말.

### 청구항 6.

제 1항에 있어서, 반감기가 120초 이상인 포말.

#### 청구항 7.

제 1항에 있어서, 반감기가 150초 이상인 포말.

#### 청구항 8.

제 1항에 있어서, 반감기가 180초 이상인 포말.

#### 청구항 9.

제 1항에 있어서, 밀도가 0.07 내지 0.22g/ml인 포말.

#### 청구항 10.

제 1항에 있어서, 밀도가 0.07 내지 0.19g/ml인 포말.

#### 청구항 11.

제 1항에 있어서, 밀도가 0.07 내지 0.16g/ml인 포말.

#### 청구항 12.

제 1항에 있어서, 밀도가 0.08 내지 0.14g/ml인 포말.

#### 청구항 13.

제 1항에 있어서, 기체상이 혈액중에 분산가능한 생리학적으로 허용되는 기타 기체를 추가로 포함하는 포말.

#### 청구항 14.

제 1항에 있어서, 기체상이  $O_2$ 를 추가로 포함하는 포말.

#### 청구항 15.

제 1항에 있어서, 기체상이 본질적으로  $CO_2$  및  $O_2$ 로 이루어진 포말.

#### 청구항 16.

제 1항에 있어서, 하나 이상의 증점제가 글리세롤 및 PVP로부터 선택되는 포말.

### 청구항 17.

제 1항에 있어서, 하나 이상의 증점제가 글리세롤로부터 선택되는 포말.

### 청구항 18.

제 1항에 있어서, 하나 이상의 경화제가 폴리도카놀, 글리세롤 및 나트륨 테트라데실 세페이트로부터 선택되는 포말.

### 청구항 19.

제 1항에 있어서, 하나 이상의 경화제가 폴리도카놀인 포말.

### 청구항 20.

제 1항에 있어서, 폴리도카놀이 액체상중에 0.5 내지 4% vol/vol 농도로 존재하는 포말.

### 청구항 21.

제 1항에 있어서, 액체상이 물 및/또는 살린 용액을 추가로 포함하는 포말.

### 청구항 22.

제 1항에 있어서, 액체상이 알코올을 추가로 포함하는 포말.

### 청구항 23.

제 1항에 있어서, 살린 용액이 pH 6.0 내지 8.0인 인산염 완충된 살린인 포말.

### 청구항 24.

제 1항에 있어서, 포말이 21 게이지 니들(needle)을 하향 통과하여,  $25\mu\text{m}$  이상의 기체 버블 갯수 중 50% 이상은  $150\mu\text{m}$  이하의 직경을 가지며,  $25\mu\text{m}$  이상의 기체 버블 갯수 중 95% 이상은  $280\mu\text{m}$  이하의 직경을 갖는 포말.

### 청구항 25.

제 1항에 있어서, 직경이  $25\mu\text{m}$  이상인 기체 버블 갯수 중 50% 이상은  $120\mu\text{m}$  이하의 직경을 가지며, 직경이  $25\mu\text{m}$  이상인 기체 버블 갯수 중 95% 이상은  $250\mu\text{m}$  이하의 직경을 갖는 포말.

### 청구항 26.

제 1항에 따른 포말을 치료할 혈관에 주입하는 것을 포함하는, 맥관 치료 방법.

### 청구항 27.

제 1항에 따른 포말을 치료할 혈관에 주입하는 것을 포함하는, 정맥 치료 방법.

### 청구항 28.

제 25항에 있어서, 실질적으로 사람 환자의 한쪽 다리의 전체 대복재정맥이 포말의 단일 주입에 의해 치료되는 방법.

### 청구항 29.

제 27항에 있어서, 단일 주입에 10ml 내지 50ml의 포말이 사용되는 방법.

### 청구항 30.

제 27항에 있어서, 단일 주입에 10ml 내지 40ml의 포말이 사용되는 방법.

### 청구항 31.

제 27항에 있어서, 단일 주입에 15ml 내지 30ml의 포말이 사용되는 방법.

### 청구항 32.

기체상 및 액체상을 포함하는 포말로서,

액체상은 하나 이상의 경화제를 포함하며, 하나 이상의 증점제가 20% vol/vol 이상으로 존재하며,

기체상은 50% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하며,

0.25g/cm 미만의 밀도 및 2.0 내지 3.5cP의 점도를 갖는 포말.

### 청구항 33.

제 31항에 있어서, 점도가 2.0 내지 3.0cP인 포말.

### 청구항 34.

제 31항에 있어서, 기체상이 75% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하는 포말.

### 청구항 35.

제 31항에 있어서, 기체상이 90% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하는 포말.

**청구항 36.**

제 31항에 있어서, 기체상이 99% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하는 포말.

**청구항 37.**

제 31항에 있어서, 기체상이 본질적으로  $\text{CO}_2$ 로 구성된 포말.

**청구항 38.**

제 31항에 있어서, 반감기가 120초 이상인 포말.

**청구항 39.**

제 31항에 있어서, 반감기가 150초 이상인 포말.

**청구항 40.**

제 31항에 있어서, 반감기가 180초 이상인 포말.

**청구항 41.**

제 31항에 있어서, 밀도가 0.07 내지 0.22g/ml인 포말.

**청구항 42.**

제 31항에 있어서, 밀도가 0.07 내지 0.19g/ml인 포말.

**청구항 43.**

제 31항에 있어서, 밀도가 0.07 내지 0.16g/ml인 포말.

**청구항 44.**

제 31항에 있어서, 밀도가 0.08 내지 0.14g/ml인 포말.

**청구항 45.**

제 31항에 있어서, 기체상이 혈액중에 분산가능한 생리학적으로 허용되는 기타 기체를 추가로 포함하는 포말.

**청구항 46.**

제 31항에 있어서, 기체상이 O<sub>2</sub>를 추가로 포함하는 포말.

**청구항 47.**

제 31항에 있어서, 기체상이 본질적으로 CO<sub>2</sub> 및 O<sub>2</sub>로 이루어진 포말.

**청구항 48.**

제 31항에 있어서, 하나 이상의 증점제가 글리세롤 및 PVP로부터 선택되는 포말.

**청구항 49.**

제 31항에 있어서, 하나 이상의 증점제가 글리세롤로부터 선택되는 포말.

**청구항 50.**

제 31항에 있어서, 하나 이상의 경화제가 폴리도카놀, 글리세롤 및 나트륨 테트라데실 세페이트로부터 선택되는 포말.

**청구항 51.**

제 31항에 있어서, 하나 이상의 경화제가 폴리도카놀인 포말.

**청구항 52.**

제 31항에 있어서, 폴리도카놀이 액체상중에 0.5 내지 4% vol/vol 농도로 존재하는 포말.

**청구항 53.**

제 31항에 있어서, 액체상이 물 및/또는 살린 용액을 추가로 포함하는 포말.

**청구항 54.**

제 31항에 있어서, 액체상이 알코올을 추가로 포함하는 포말.

**청구항 55.**

제 31항에 있어서, 살린 용액이 pH 6.0 내지 8.0인 인산염 완충된 살린인 포말.

#### 청구항 56.

제 31항에 있어서, 포말이 21 케이지 니들을 하향 통과하여,  $25\mu\text{m}$  이상의 기체 버블 갯수 중 50% 이상은  $150\mu\text{m}$  이하의 직경을 가지며,  $25\mu\text{m}$  이상의 기체 버블 갯수 중 95% 이상은  $280\mu\text{m}$  이하의 직경을 갖는 포말.

#### 청구항 57.

제 31항에 있어서, 직경이  $25\mu\text{m}$  이상인 기체 버블 갯수 중 50% 이상은  $120\mu\text{m}$  이하의 직경을 가지며, 직경이  $25\mu\text{m}$  이상인 기체 버블 갯수 중 95% 이상은  $250\mu\text{m}$  이하의 직경을 갖는 포말.

#### 청구항 58.

제 31항에 따른 포말을 치료할 혈관에 주입하는 것을 포함하는, 맥관 치료 방법.

#### 청구항 59.

제 31항에 따른 포말을 치료할 혈관에 주입하는 것을 포함하는, 정맥 치료 방법.

#### 청구항 60.

제 59항에 있어서, 실질적으로 사람 환자의 한쪽 다리의 전체 대복재정맥이 포말의 단일 주입에 의해 치료되는 방법.

#### 청구항 61.

제 59항에 있어서, 단일 주입에 10ml 내지 50ml의 포말이 사용되는 방법.

#### 청구항 62.

제 59항에 있어서, 단일 주입에 10ml 내지 40ml의 포말이 사용되는 방법.

#### 청구항 63.

제 59항에 있어서, 단일 주입에 15ml 내지 30ml의 포말이 사용되는 방법.

#### 청구항 64.

포말을 생성시키는 방법으로서,

하나 이상의 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체 및 하나 이상의 수성 경화액을 포함하는 혼합물을, 하나 이상의 횡단면 치수가 0.1 내지  $15\mu\text{m}$ 인 하나 이상의 패시지(passage)를 통해 통과시키고,

액체에 대한 기체의 비를, 밀도가  $0.25\text{g/cm}^3$  미만이며, 반감기가 100초를 초과하는 포말이 형성되도록 조정하는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 65.

제 64항에 있어서, 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체가  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  및 이들의 혼합물로부터 선택되는 방법.

### 청구항 66.

제 64항에 있어서, 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체의 50% 이상이  $\text{CO}_2$ 인 방법.

### 청구항 67.

제 64항에 있어서, 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체가 75% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하는 방법.

### 청구항 68.

제 64항에 있어서, 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체가 90% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하는 방법.

### 청구항 69.

제 64항에 있어서, 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체가 99% 이상의  $\text{CO}_2$ 를 포함하는 방법.

### 청구항 70.

제 64항에 있어서, 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체가 실질적으로  $\text{CO}_2$ 로 이루어진 방법.

### 청구항 71.

제 64항에 있어서, 반감기가 120초 이상인 방법.

### 청구항 72.

제 64항에 있어서, 반감기가 150초 이상인 방법.

### 청구항 73.

제 64항에 있어서, 반감기가 180초 이상인 방법.

#### 청구항 74.

제 64항에 있어서, 밀도가 0.07 내지 0.19g/ml인 방법.

#### 청구항 75.

제 64항에 있어서, 혼합물이 20% vol/vol 이상의 하나 이상의 증점제를 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 76.

제 75항에 있어서, 하나 이상의 증점제가 글리세롤 및 PVP로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 77.

제 76항에 있어서, 하나 이상의 증점제가 글리세롤로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 78.

제 64항에 있어서, 하나 이상의 경화제가 폴리도카놀, 글리세롤 및 나트륨 테트라데실 살레이트로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 79.

제 78항에 있어서, 하나 이상의 경화제가 폴리도카놀인 방법.

#### 청구항 80.

제 64항에 있어서, 포말의 점도가 2.0 내지 3.5cP인 방법.

#### 청구항 81.

제 64항에 있어서, 포말이 21 게이지 니들을 하향 통과하여, 25 $\mu$ m 이상의 기체 벼블 갯수 중 50% 이상은 150 $\mu$ m 이하의 직경을 가지며, 25 $\mu$ m 이상의 기체 벼블 갯수 중 95% 이상은 280 $\mu$ m 이하의 직경을 갖는 방법.

#### 청구항 82.

제 64항에 있어서, 직경이 25 $\mu$ m 이상인 기체 벼블 갯수 중 50% 이상은 120 $\mu$ m 이하의 직경을 가지며, 직경이 25 $\mu$ m 이상인 기체 벼블 갯수 중 95% 이상은 250 $\mu$ m 이하의 직경을 갖는 방법.

#### 청구항 83.

생리학적으로 허용되는 용매중의 하나 이상의 경화제를 포함하는 용액을 포함하는 가압 가능한 챔버를 포함하는 하우징을 포함하며;

상기 용액을 가압가능한 챔버로부터 하나 이상의 배출구 오리피스를 통해 디바이스 외부로 통과시키는 하나 이상의 배출구 오리피스를 갖는 경로, 및 가압가능한 챔버가 가압되고 경로가 개방될 경우, 상기 용액이 하나 이상의 배출구 오리피스를 통해 경로를 따라 유출되도록, 가압가능한 챔버로부터 외부로의 경로를 개방시키거나 폐쇄시키는 메카니즘을 포함하며;

상기 하우징은 혈액중에 분산가능한 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 가압된 기체 공급원 (a) 및 기체의 유입을 위한 유입구 (b) 중 하나 이상이 결합되며, 상기 기체는 상기 메카니즘의 작용에 의해 상기 용액과 접촉하여 기체/용액 혼합물을 생성시키며,

상기 하우징 외부로의 경로는 횡단면 치수가  $0.1\mu\text{m}$  내지  $15\mu\text{m}$ 인 하나 이상의 폐시지를 규정하는 하나 이상의 엘리먼트를 포함하며, 용액과 기체 혼합물이 이러한 폐시지를 통하여 디바이스의 외부에 이르고, 상기 폐시지를 통해 혼합물이 통하여 0.07 내지  $0.19\text{g/mL}$  밀도 및 100초 이상의 반감기를 갖는 포말을 형성시키는, 포말 생성 디바이스.

#### 청구항 84.

제 84항에 있어서, 횡단면 치수가 직경인 디바이스.

#### 청구항 85.

생리학적으로 허용되는 용매중의 하나 이상의 경화제를 포함하는 용액 및/또는 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체로 적어도 부분 충전되거나 충전가능한 가압가능한 챔버를 포함하는 하우징을 포함하며;

챔버의 내용물이 하나 이상의 배출구 오리피스를 통해 하우징 외부로 통과되는 경로, 및 챔버 내용물이 하나 이상의 배출구 오리피스를 통해 경로를 따라 외부로 통과하도록 챔버를 가압시키는 메카니즘을 포함하며,

상기 하우징 또는 챔버 외부로의 경로는 횡단면 치수가  $0.1\mu\text{m}$  내지  $15\mu\text{m}$ 인 하나 이상의 폐시지를 규정하는 하나 이상의 엘리먼트를 포함하며, 챔버의 내용물이 상기 폐시지를 통하여 용액 및 기체가 0.07 내지  $0.19\text{g/mL}$  밀도 및 100초 이상의 반감기를 갖는 포말을 형성시키는, 포발 생성 디바이스.

#### 청구항 86.

제 85항에 있어서, 횡단면 치수가 직경인 디바이스.

명세서

#### 발명의 상세한 설명

본 출원을 목적으로, 용어는 하기와 같은 정의를 갖는다: 경화 액체는 혈관 루멘에 주입될 경우 혈관을 경화시킬 수 있는 액체이다. 경화요법은 이를 제거하기 위한 혈관 치료법이다. 에어로졸은 기체중의 액체 분산물이다. 대부분의 기체는 50 부피/부피% 초과를 의미한다. 적은 부분의 기체는 50 부피/부피% 미만을 의미한다. 대기압 및 bar는 1000mbar 게이지이다. 포말의 반감기는 포말중의 액체의 반이 비포말화된 액체상으로 전환되는데 소요되는 시간이다.

한 구체예에서, 포말은 직경이  $25\mu\text{m}$  초과인 기체 버블 갯수의 50% 이상이  $200\mu\text{m}$  직경을 초과하지 않는 포말이다.

반감기는 공지된 부피 및 중량의 포말로 관을 충전시키고, 이로부터 액체를 배출 혈관으로 배출시키므로써 편리하게 측정되며, 주어진 시간에서 배출된 양으로 반감기 즉, 액체 및 기체상 성분으로 되돌아가는 포말의 전환을 계산할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은, 점도는 실온하에 브룩필드 엔지니어링 랩(Brookfield Engineering Lab)에 의해 제조된 브룩필드 DVII+ Pro에 의해 측정하였다.

한 구체예에서, 혼합물중의 기체/액체 비는 포말의 밀도가 0.09g/ml 내지 0.16g/ml, 더욱 바람직하게는 0.11g/mL 내지 0.14g/mL이 되도록 조절된다.

또 다른 구체예에서, 포말은 100초 이상 예컨대, 2분, 2.5분 및 3분의 반감기를 갖는다. 반감기는 1 또는 2시간 만큼 높을 수 있으며, 바람직하게는 60분 미만, 더욱 바람직하게는 15분 미만, 가장 바람직하게는 10분 미만이다.

한 구체예에서, 기체와 경화 액체의 혼합물은 에어로졸 형태 즉, 액체 또는 마크로포말중의 버블이 분산된 형태이다. 마크로포말은 밀리미터의 가장 큰 크기 예를 들어, 1mm 이상으로 측정되는 기체 버블을 갖는 포말을 의미하며, 쉐이킹에 의해 두개의 상을 약하게 교반시키므로써 생성될 수 있는 정도이다. 또 다른 구체예에서, 기체 및 액체는 에어로졸 형태로 제공되며, 여기서 가압된 기체의 공급원 및 두개의 상을 혼합하기 위한 수단은 사용 시점에 제공된다. 액체와 기체가 사용 시점에서만 함께 혼합되는 마크로포말이 먼저 생성될 수 있다.

혼합물중에 사용된 액체에 대한 기체의 비는 생성된 포말의 구조를 조정하여 포말의 안정도를 수행되는 공정 및 환경하에 최적화시키기 위해 중요할 수 있다. 일부 포말에 있어서, 약 6.25 내지 14.3부피(STP), 더욱 바람직하게는 7 내지 12부피(STP)의 기체와 1g의 경화 액체를 혼합할 수 있다.

한 구체예에서, 생리학적으로 허용되는 혈액에 분산가능한 기체는 대부분 이산화탄소 및/또는 산소를 포함한다. 일부 구체예에서, 포말은 소부분의 질소를 포함할 수 있다. 공기에서와 같이 질소 일부가 존재할 수 있지만, 본 발명은 질소 부재하의 이산화탄소 및/또는 산소를 사용하기 위해 제공된다.

한 형태의 사용된 기체는 이산화탄소와 다른 생리학적 기체의 혼합물 특히, 3% vol/vol 이상의 이산화탄소, 예컨대, 10 내지 90% 이산화탄소, 예컨대, 30 내지 50% 이산화탄소를 함유하는 혼합물이다. 이러한 기체의 기타 성분은 산소일 수 있다.

기타 형태의 기체는 50% vol/vol 이상의 산소를 포함하며, 나머지는 이산화탄소일 수 있거나, 이산화탄소, 질소 및 대기중에서 발견되는 미량 기체이다. 한 기체는 60 내지 90%vol/vol 산소 및 40 내지 10%vol/vol 이산화탄소이며, 다른 기체는 70 내지 80% vol/vol 산소 및 30 내지 20% vol/vol 이산화탄소이다. 한 구체예에서는 99% 이상의 산소이다.

바람직하게는, 경화제는 수성 담체 예를 들어, 물 특히, 살린에서의 폴리도카놀 또는 나트륨 테트라데실설페이트 용액이다. 더욱 바람직하게는, 용액은 바람직하게는 멸균수 또는 생리학적으로 허용되는 살린 예를 들어, 0.5 내지 1.5% v/v 살린중의 0.5 내지 5% v/v 폴리도카놀이다. 용액중의 경화제 농도는 유리하게는 클리펠-트레노우네이 증후군(Klippel-Trenaunay syndrome)과 같은 특정 이상에 대해 증가될 것이다.

폴리도카놀은 n의 평균 값이 9인 화학식  $C_{12}C_{25}(OCH_2CH_2)_nOH$ 의 마크로골(macrogol)의 모노라우릴 에테르 혼합물이다. 기타 알킬 사슬, 옥시알킬 반복 유닛 및/또는 n의 평균 값 예를 들어, 7 내지 11이 이용될 수 있으며, 9가 예를 들어, 폴리도카놀의 희석 완충된 용액인 아에톡시스클레롤(Aethoxysklerol<sup>TM</sup>)으로서 클라이슬러(Kreussler, Germany)로부터 가장 통상적으로 수득가능하다.

수성 액체중의 희석액 농도는 1-3%vol/vol 용액이며, 예컨대, 물 또는 살린중의 예컨대, 폴리도카놀 약 1% vol/vol이다. 일부 경우에 물 또는 살린은 또한 적어도 2-4%vol/vol의 생리학적으로 허용되는 알코올 예를 들어, 에탄올을 함유한다. 살린은 완충될 수 있다. 일부 완충된 살린은 인산염 완충된 살린이다. 완충액의 pH는 생리학적으로 예를 들어, pH6.0 내지 pH8.0 더욱 바람직하게는, 약 pH7.0으로 조절될 수 있다.

경화제는 또한 추가적인 성분 예컨대, 안정화제 예를 들어, 포말 안정화제 예컨대, 글리세롤을 함유할 수 있다. 추가의 성분은 알코올 예컨대, 에탄올을 포함할 수 있다.

한 구체예에서, 기체 질소 부피 범위는 0.0001 내지 0.75%, 예컨대, 0.7%, 예컨대, 0.6%, 예컨대, 0.5%이다. 이론적 관점에서 가능한 많은 양의 질소를 제거하는 것이 바람직할 수 있지만, 80% 질소의 대기하에 살고 있기 때문에, 질소 기체에 대하여 매우 높은 정도의 순도를 갖는 포말을 일관되게 제조하는 것이 어려울 것으로 이해된다. 따라서, 바람직한 질소 불순도 범위에 대한 낮은 값 (제조가 용이하고/거나 비용이 덜 소모되는 관점에서)은 0.0005%, 더욱 바람직하게는, 0.001%,

더욱 바람직하게는, 0.005%, 0.01%, 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3% 또는 0.4%이다. 하기 실시예로부터 분명해지겠지만, 범위의 더 낮은 값에서 각각의 증식 증가는 제조 공정 이외에 취해지는 정화 단계에서 유도될 수 있으며, 이는 비용을 절감시킨다.

본 발명에 따라, 포말의 분배에 적합한 캐니스터 시스템이 제공되며, 이의 함유물은 액체상 및 기체상으로 구성되며, 여기서 액체상은 경화제를 포함하며, 기체상은 적은 양의 질소 기체 및 대부분의 기타 기체 바람직하게는, 생리학적으로 허용되는 기체로 이루어져, 캐니스터 시스템에 의해 생성된 포말의 기체상은 0.0001% 내지 0.8% 질소 기체로 구성된다. 상기 기술된 바와 같은 질소 기체 성분의 기타 가능한 범위가 또한 적용된다.

용어 "캐니스터 시스템"은 포말을 생성시키기 위해 분배용 액체 및 기체를 함유하는 단일 캐니스터이거나, 기체가 하나의 캐니스터에 저장되고, 액체는 선택적으로 기체와 함께 다른 캐니스터에 저장된 상기 기술된 바와 같은 두개의 캐니스터 장치를 뜻한다.

한 구체예에서, 캐니스터중의 소부분의 기체는 또한 캐니스터의 총 기체 부피를 기준으로 하여 0.0001% 내지 0.8%이나, 선택적으로 상기 언급된 기타 범위일 수 있다.

또 다른 구체예에서, 캐니스터는 포말을 분산시키기 위해 액체 및 기체 내용물이 통과하는 엘리먼트를 포함한다. 한 구체 예에서, 이러한 엘리먼트는 약 0.1 내지 15마이크론, 더욱 바람직하게는 1-7마이크론, 더욱 바람직하게는 약 5마이크론 직경의 구멍을 갖는다.

본 발명의 또 다른 양태는 혈관 특히, 정맥의 경화요법에 사용하기에 적합한 포말을 제조하는 방법으로서, 기체와 수성 경화 액체의 혼합물을 하나 이상의 횡단면이 0.1 내지 15 $\mu\text{m}$ 인 하나 이상의 패시지(passage)를 통해 통과시키고, 액체에 대한 기체의 비는 포말의 밀도가 0.07g/mL 내지 0.19g/mL이며 반감기가 100초 이상 예컨대, 2분 예컨대, 2.5분이 되도록 조절됨을 특징으로 한다.

바람직하게는, 하나 이상의 패시지는 1-7마이크론, 더욱 바람직하게는 약 5마이크론의 하나 이상의 횡단면을 갖는다.

원래의 명세서에 따르면 (WO00/72821-A1에 기술된 바와 같은), 포말은 직경이 25 $\mu\text{m}$  이상인 기체 버블 갯수의 50% 이상이 200 $\mu\text{m}$  직경을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 또한, WO00/72821-A1의 원래 명세서에 따르면, 바람직하게는, 방법은 직경이 25 $\mu\text{m}$  이상인 기체 버블 갯수의 50% 이상이 150 $\mu\text{m}$  직경을 초과하는 않음을 특징으로 하는 포말을 제공한다. 더욱 바람직하게는, 이러한 기체 버블 수의 95% 이상이 280 $\mu\text{m}$  직경을 초과하지 않는다. 더욱 바람직하게는, 이러한 기체 버블 수의 50% 이상이 130 $\mu\text{m}$  직경을 초과하지 않으며, 더욱 바람직하게는, 이러한 기체 버블 수의 95% 이상이 250 $\mu\text{m}$  직경을 초과하지 않는다.

한 구체예에서, 기체는 1% 내지 50% 바람직하게는, 10% 내지 40%, 더욱 바람직하게는 20% 내지 30% 이산화탄소를 포함한다. 놀랍게도, 더 작은 구멍 크기의 메쉬를 사용하므로써, WO00/72821-A1에 기술된 내역을 갖는 포말이 더 높은 비율의 이산화탄소 및 상용하게 더 낮은 비율의 불용성 기체 예컨대, 질소를 갖는 기체 혼합물로 제조될 수 있다. 이산화탄소는 산소의 가용도 보다 더 높은 극도의 가용성으로 인해 기체 혼합물의 바람직한 성분이 될 수 있다.

또한, 본 발명에 따르면, 맥관학적 치료 방법은, 기체 성분이 0.0001 내지 0.8 부피%의 기체 질소 및 나머지의 기타 기체 바람직하게는, 생리학적으로 허용되는 기체로 이루어진 경화 포말을 유효량으로 주입하는 것을 포함한다. 질소의 분율에 대해서는 상기 언급된 기타 가능한 범위가 적용되며, 상기 언급된 기타 기체에 대한 옵션이 적용될 수 있다.

바람직하게는, 치료 방법은 10ml 내지 50ml의 포말, 바람직하게는 15ml 내지 50ml, 더욱 바람직하게는 20ml 내지 50ml, 더욱 바람직하게는 30ml 내지 50ml 포말의 단일 주입을 포함한다.

본 발명에 따르면, 사람 대복재정맥의 치료 방법은 상기 기술된 포말의 단일 주입으로 한쪽 다리의 전체 대복재정맥을 실질적으로 치료하는 것을 포함한다.

본 발명에 있어서, 혈관 직경이 7mm를 초과하여 혈관의 내피세포에 손상을 초래하는 혈관의 치료 방법은 상기 기술된 바와 같은 포말 주입을 포함한다.

가용성 기체를 포함하는 베블의 혈액내 성향의 이해에 대한 발명자들의 발전에서 추가적 인자는, 주위 혈액 및 조직에서의 질소 분압과 비교하여 베블내의 질소 분압의 차이로 인한 질소의 혈액 및 인접한 조직으로부터 베블로의 확산 현상이다. 이러한 현상은 일반적으로 베블내 질소의 분압이 주위의 혈액 및 조직에서의 분압보다 낮을 경우에만 발생한다.

이산화탄소 및 더 적은 정도의 산소가 베블로부터 분산되어 나와 주위 혈액중의 용액으로 비교적 매우 신속하게 유입되어, 베블내 질소 분압이 주위 혈액 및 조직에서의 질소 분압보다 높아져서, 최종적으로는 베블이 실질적으로 순수한 질소가 되는 시점에 매우 신속하게 도달할 것이다. 질소 분압 구배가 전환되는 대로, 질소는 베블로부터 유출되어 혈액중의 용액으로 유입될 것이며, 이는 질소의 낮은 용해도로 인해 비교적 서서히 발생될 것이다. 이러한 현상은 현저한 정도로 발생하게 되는 경우, 주위 혈액의 질소로의 포화를 증가시키므로써 영향을 받게 된다. 이러한 현상은 혈액내의 질소 분압 구배에 잠재적으로 영향을 끼치며, 또한 주위 혈액이 질소로 완전히 포화되는 경우 질소의 용해에 대한 한계에 도달했음을 의미할 수 있다.

질소로의 혈액의 국부화된 포화의 어느 정도가 분산 포말에서 베블 용해의 요인이 되는지는 현재 알 수 없다. 그러나, 일정하게는 이동하는 혈류로 인해, 이러한 효과가 단지 일시적일 것이며, 질소 용해의 전반적인 상황에 과도한 영향을 주지 않을 것으로 추정된다.

이산화탄소 및/또는 산소가 신속하게 용해되는 액체상이 중요하다는 것은 자명하며; 이러한 기간이 더 짧을 수록 베블로 확산될 수 있는 질소의 용적이 더 적게된다.

잔류 베블을 제거하거나 이들의 크기 및/또는 수를 감소시키는 여러 가능성이 존재한다 (기체상 포말에서 질소의 초기 양을 감소시키는 것과는 별도임). 이들중 하나는 가장 작은 베블을 사용가능하게 하는 것이다. 베블이 더 작을 수록, 이산화탄소 및/또는 산소는 베블로부터 더욱 빠르게 용해되어, 질소에 대한 분압 구배가 베블로부터의 질소 확산에 유리하게 전환되기 전에 혈액으로부터의 질소를 베블로 확산시키는데 소요되는 시간을 더욱 단축시킬 수 있다.

또 다른 가능성은, 환자가 숨 쉬는 산소 또는 산소 풍부 공기가 질소 분압 대신에 혈액중의 산소 분압을 증가시킨다는 점이다. 이러한 기법은 다이빙 및 스페이스 익스플로레이션 분야에 공지되어 있으며, 여기서 이는 "벤드(bend)"의 위험성 즉, (본원과 관련하여 혈관의 혈액과 반대로) 몸체 조직의 용액으로부터 유출되는 질소에 대한 감압 경향을 감소시키는데 사용되었다. 본 발명자들이 알고 있는 한, 종래에는 맥관계로의 기체 주입과 관련하여 이러한 기법을 이용하는 것이 제안된 바 없다.

본 발명의 한 양태에 있어서, 경화 포말은 베블로 이루어지며, 1마이크론 이하의 직경의 베블은 무시할만한 정도이며, 95% 이상은 150마이크론 이하의 직경이며, 50% 이상은 100마이크론 이하의 직경이다. 바람직하게는, 95% 이상의 베블은 100마이크론 이하의 직경을 가지며, 50% 이상의 베블은 50마이크론 이하의 직경을 갖는다. 더욱 바람직하게는, 95% 이상의 베블은 7마이크론 이하의 직경을 가지며, 50% 이상의 베블은 30마이크론 이하의 직경을 갖는다. 더욱 바람직하게는, 95% 이상의 베블은 60마이크론 이하의 직경을 가지며, 70% 이상의 베블은 30마이크론 이하의 직경을 갖는다. 이러한 종류의 베블 분포를 갖는 포말이 어떻게 제조되는지를 보여주는 예가 하기에 제시되어 있다.

이러한 매우 작은 베블 포말은 지금까지 기체에 대한 비교적 높은 액체의 비로 0.3 내지 0.5g/ml의 상대적으로 농후한 포뮬레이션에 의해 발명자들에 의해 수득되었다. 이러한 습식 포말은 혈액보다 상당히 덜 농후하며, 따라서 혈액으로 채워진 정맥에서 부양성을 떨 것이다. 이러한 부양 특성은 대체 혈액에 있어서 맥관계에서 포말의 유리한 성형을 유도하는 정도인 것으로 고려된다. 그러나, 지금까지 발명자들에 의해 생성된 농후한 포말은 이의 유동학적 특성에 있어서 본질적으로 액체와 같이 작용한다 - 이들은 "단단하게(stiff)"되지 않는다.

이러한 농후하나 다소 유동성을 띠는 포말은 유용한 충분히 우수한 치료학적 효과를 가질 수 있으며, 또한 잔류 기체 문제를 제거하거나 감소시킬 수 있다는 것은 중요하지 않다. 그러나, 혈액중의 포말의 유동학적 특성은 중요하며, "단단한" 포말은 혈액을 대체하는데 효과적으로 바람직하며, 따라서 혈관벽 내부로 활성제의 일관되고 균일한 적용을 가능하게 하는 것으로 예상된다. 이러한 이유로, 포말의 단단한 특성/점도를 증가시키기 위해, 증점제를 포뮬레이션에 첨가하거나 포뮬레이션의 포말화 능력을 증가시키는 제제를 첨가함으로써 포말에 추가적인 성분을 첨가하는 것이 요망될 수 있다.

이러한 성분은 폴리소르베이트 20(Polysorbate 20), 폴리소르베이트 80 또는 폴리겔린(Polygeline)이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 글리세롤 및 PVP가 첨가될 수 있다.

상기 규정된 범위내의 버블 크기 분포를 갖는 포말은 미세 메쉬 예를 들어, 5마이크론 메쉬를 통해 반복적으로 기체와 액체를 통과시키므로써 생성될 수 있다. 비록 한계는 있지만 메쉬를 통한 반복된 통과는 버블 크기를 감소시킨다.

고에너지로 기체와 액체 혼합물을 교반하기 위한 기타 공지된 기법은 더욱 미세한 버블을 제조하는데 적용될 수 있는 것으로 예견된다. 예를 들어, 기체와 액체의 혼합 스트림의 음파 또는 초음파 교반이 이용될 수 있거나, 대안적으로, 기계적 수단에 의해 기체와 액체를 비팅시키고, 음파 또는 초음파 에너지를 적용하여 보완한 혼합이 이용될 수 있다.

본 발명자들은 또한, 메쉬를 통과하는 액체 및 기체의 비를 변형시키도록 캐니스터를 개조하여 평균 50마이크론 내지 80마이크론의 평균 버블 크기를 갖는 포말을 제조하였다.

본 발명의 추가의 양태는 포말의 즉석 제조에 대한 문제점중 일부에 대한 해결책으로서 시린지로 소정의 비율로 멸균 기체와 경화 액체 혼합물을 분산시키는데 적합한 가압된 캐니스터 제작물이다. 이와 같이, 양극 산화된 알루미늄 또는 심지어 유리와 같은 적합한 물질일 수 있는, 멸균 기체와 경화 액체를 함유하며, 시린지로 정확한 용적의 액체와 기체를 분배하도록 조정된 가압된 캐니스터가 제공된다. 캐니스터가 상기 정의된 바와 같은 매우 낮은 질소 농도 등을 갖는 멸균 기체를 함유할 것으로 예측된다. 캐니스터는 피하용 니들(needle)로 구멍을 냈 수 있는 관통가능한 격벽을 가질 수 있거나, 시린지 뿐만 아니라 노즐(syringe luer nozzle)의 삽입에 의해 파괴되도록 조정된 브레이크 시일(break seal)을 가질 수 있다.

후자의 경우, 시린지 뿐만 아니라 노즐은 시린지 노즐이 위를 향하면서 밀봉 형태로 캐니스터에 삽입될 수 있다. 캐니스터내의 액체가 가압하에 먼저 분배되고, 캐니스터 및 시린지내의 압력을 균등화시킨다. 캐니스터내의 기체의 압력 및 용적은 물론 정확한 비율의 액체 및 기체가 분배되도록 조정될 수 있다. 대안적으로, 캐니스터는 내부 딥 투브(dip tube)가 구비되어 동일한 효과가 수직 배향의 캐니스터로도 달성될 수 있다.

또한, 본 발명에 있어서, 포말을 생성시키기 전에 주위 온도 이하로 포말 성분을 냉각시키는 단계를 포함하는, 경화 포말을 제조하는 방법이 제공된다. 적합한 온도는 0 내지 15°C, 바람직하게는 0 내지 10°C, 더욱 바람직하게는 3 내지 7°C일 수 있다. 온도를 감소시키면 액체 점도가 증가하며, 이러한 방식으로, 본 발명자들은 포말의 반감기가 증대될 수 있는 것으로 간주한다. 포말의 봉괴 동안에, 버블 크기는 증가하는 경향이 있기 때문에, 이러한 방법론은 몸체에서 시간에 따른 버블의 평균 크기를 감소시킬 수 있으며, 따라서 잔류 버블을 감소시킬 수 있다.

또한, 본 발명에 있어서, 초기에 제시된 논의와 관련하여, 환자의 맥관 치료법은 상기 기술된 바와 같이 포말을 주입하기 전에 소정의 기간 동안 환자가 산소 기체 또는 산소 풍부 공기로 호흡시키는 것을 포함한다. 바람직하게는, 소정의 기간은 1 내지 60분, 더욱 바람직하게는 1-20분, 더욱 바람직하게는 5-10분이다.

본 발명의 또 다른 구체예는 예를 들어, 혈관 및 맥관 기형의 제거에 사용될 수 있으며, 본 발명의 방법 및 장치에 의해 입수 가능하게 제조되는 포말로서, 수성 경화 액체와 함께 혈액중에 용이하게 분산가능한 생리학적으로 허용되는 기체를 포함하며, 밀도가 0.07 내지 0.19g/cm인 포말을 제공한다.

한 구체예에서, 포말은 비포말화된 액체상으로 다시 전환되는 액체 함량을 기준으로 하여 기체 및 액체로 다시 전화되는 비율이 10%를 초과하지 않으면서, 21 게이지 주사로 하향 통과할 수 있다.

반감기는 공지된 용적 및 중량의 포말로 용기를 충전시키고, 이로부터의 액체를 배출 용기로 배출시킴으로써 편리하게 측정될 수 있으며, 주어진 시간에 배출된 양으로 반감기 즉, 마이크로포말이 이의 액체상 및 기체상 성분으로 다시 되돌아가는 전환을 계산할 수 있다. 이는 바람직하게는, 표준 온도 및 압력으로 수행되나, 실제 대기 임상실 또는 실험실 온도면 충분할 것이다.

매우 편리하게는, 깔때기를 수조에서 사전-균형화시켜, 포말의 건조 및 적용 전에 25°C의 온도를 보장하였다. 플런저가 없는 포말로 충전된 시린지를 배출 리셉터클로 유도되는 상기 깔때기 위에 거꾸로 위치시켜 이러한 변수를 편리하게 측정하게 하였다.

한 구체예에서, 상기 니들을 통해 통과하는 포말은 액체 함량을 기준으로 하여 5%가 넘게는 비포말화된 액체로 다시 전환되지 않으며, 더욱 바람직하게는 2% 미만으로 전환된다. 이는 포말 대 액체의 용적 변화를 측정함으로써 측정된다.

한 구체예에서, 포말은 200 $\mu\text{m}$  직경 미만의 버블중 25 $\mu\text{m}$  이상 직경의 기체 버블 수의 50% 이상이 유지되면서 시린지 아래로 통과될 수 있다. 이는 편리하게는 대기 조건 더욱 바람직하게는, STP하에 측정된다.

한 구체예에서, 기체는 40% v/v 미만의 질소를 포함한다. 바람직하게는, 포말의 밀도는 0.09 내지 0.16g/mL 더욱 바람직하게는, 0.11 g/mL 내지 0.14g/mL이다.

한 구체예에서, 액체/기체 비의 측정치인 포말 밀도는 0.13 내지 0.14g/cm이며, 반감기는 2.5분 이상이다. 포말은 더욱 바람직하게는, 이러한 시간에서 상기 규정된 베블 크기의 변수 밖으로 이동되지 않는다.

한 구체예에서, 기체는 50% 이상의 산소 또는 이산화탄소, 바람직하게는 75% 이상의 산소 또는 이산화탄소, 가장 바람직하게는 99% 이상의 산소 또는 이산화탄소, 예를 들어, 실질적으로 100%의 산소 또는 이산화탄소로 이루어진다. 바람직하게는, 산소 또는 이산화탄소는 의학 등급이다.

상기 논의된 바와 같이, 상기 언급된 경화제로의 글리세롤의 첨가는 생성된 포말에 더 긴 반감기를 부여한다. 그러나, 글리세롤은 밀도를 증가시킬 수 있으며, 상기 기술된 바와 같은 메쉬 장치를 사용할 경우 메쉬를 차단하는 경향이 있어서 조심스럽게 사용되어야 하며, 여기서 포말이 생성되는 장치는 여러번 사용될 수 있거나, 백-온-밸브 개념으로 사용된다.

본 발명은 또한 상기 기술된 포말을 혈관에 투여하는 것을 포함하여 혈관의 경화요법이 요구되는 환자를 치료하는 방법; 경화요법용 약제의 제조를 위한 상기 기술된 포말의 용도; 및 치료에 사용하기 위한 상기 기술된 포말을 제공한다.

따라서, 본 발명의 한 양태는 혈관 특히, 정맥의 경화요법에 사용하기에 적합한 포말을 생성시키는 방법으로서, 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체와 수성 경화 액체의 혼합물을 0.1 내지 15%의 하나 이상의 횡단면을 갖는 하나 이상의 패시지를 통해 통과시키는 것을 포함하며, 액체에 대한 기체의 비가 0.07g/mL 내지 0.19g/mL의 밀도를 가지며, 100초 이상의 반감기를 갖는 포말이 생성되도록 조정됨을 특징으로 하는 방법을 제공한다.

### 포말 생성 장치

현재 포말의 즉석 제조 수행은 기체로서 공기가 사용되기 때문에 많은 문제점이 있다. 기타 문제점은 생성물의 일관성이며, 이는 원래 고도로 변화가능한데, 그 이유는 올바른 생성물을 수득하기 위해 기체 대 액체 비를 선택하고, 주어진 횟수 및/또는 주어진 속도로 기체와 공기 혼합물을 펌핑하는 치료자에 따라 좌우되기 때문이다. 포말은 고도로 변화가능하며, 상이한 베블 크기 및 밀도는 상이한 안정도 및 효과 프로파일을 가질 것이다.

매우 최근에는, 개략적으로 일관된 생성물을 수득하기 위해 두개의 시린지를 수용하고, 주어진 속도로 주어진 횟수의 펌프를 가하도록 설계된 디바이스가 입수가능하다. 이러한 디바이스는 "터보폼(Turbofoam)"®으로 불리나, 현재 이는 거의 거래되고 있지 않다. 두개의 시린지가 이러한 디바이스상에 탑재되어 있다 (이중 하나는 경화 용액으로 로딩(load)되어 있다). 활동화시킬 경우, 디바이스는 자동적으로 소정량의 대기를 시린지로 주입시키고, 원하는 특성의 포말이 제조될 때까지 시린지를 순환시킨다.

분명하게는, 상기 기술된 장치는 최소한 기체/액체 비(단 적당한 양의 액체는 사용자에 의해 초기에 로딩됨) 및 또한 순환 횟수 및 속도에 있어서 포말의 재생성에 대한 문제점이 거론될 수 있다. 그러나, 또한 이는 많은 관점에 있어서 매우 불편하며, 예를 들어, 디바이스의 기체 채널에 박테리아가 축적됨으로써 멸균이 손상될 수 있다.

본 발명자들에 의해 제안된 해결책은 선택적으로 임의의 커넥터 등과 함께 1 또는 2개의 시린지를 함유하는 멸균 팩을 제공하는 것이다. 시린지 또는 시린지들은 정확한 용적의 기체와 경화 액체로 사전 로딩된다. 대부분의 시린지는 시간의 경과에 따라 공기가 투과될 수 있는 플라스틱 예컨대, 폴리프로필렌으로 제조된다. 따라서, 패킹은 바람직하게는, 실질적으로 기체-투과성이며, 팩내의 대기는 바람직하게는, 실질적으로 시린지에 사전 로딩된 기체와 동일한 조성을 갖는다. 이러한 종류의 패킹은 본래 널리 공지되어 있으며, 예로는 금속화된 플라스틱 시팅(sheeting) 예를 들어, 알루미늄 및 폴리에틸렌 적층물을 포함한다.

본 발명의 한 양태에 있어서,

액체 경화제, 및 생리학적으로 허용되는 기체 예컨대, 0.0001% 내지 0.8% 기체 질소와 나머지의 기타 기체 예컨대, 생리학적으로 허용되는 기체를 포함하는 기체 혼합물로 충전된 시린지; 및

시린지내의 상기 기체 혼합물과 실질적으로 동일한 조성을 갖는 팩 내부의 기체 대기를 포함하는 실질적으로 멸균된 팩이 제공된다.

한 구체예에서, 기체 혼합물은 0.001% 내지 0.8%, 바람직하게는 0.01% 내지 0.8%, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.7%, 더욱 바람직하게는 0.01% 내지 0.6%로 구성된다.

한 구체예에서, 상기 기타 기체는 산소, 이산화탄소 또는 이들의 혼합물이다. 선택적으로, 대기에서 현저한 양으로 발견되지 않는 적은 분율(예를 들어, 0.1 내지 5%)의 미량 기체가 첨가되어 누출을 확인하는데 이용된다. 이러한 기체는 예를 들어, 헬륨, 네온, 아르곤, 제논 또는 대기 공기중에서 극미한 농도(0.01%)로 발견되는 기타 기체일 수 있다.

오염을 방지하기 위해, 팩 내용물은 대기압을 약간 초과할 수 있다. 이는 표준 실온 미만의 대기 온도에서 팩킹을 수행함으로써 달성될 수 있다. 일단 팩이 정상적인 대기 환경에 놓이는 경우, 팩 내부의 대기의 온도 증가로 인해 압력이 약간 상승할 것이다.

패킹된 제작물의 제조는 당해분야의 표준 기법을 이용하여 무균 조건하에 수행될 것이다.

이러한 사전 팩킹된 제작물은 배럴, 제 1 플런저 및 제 2 플런저를 포함하는 유형의 하나의 시린지를 포함할 수 있으며, 제 2 플런저는 제 1 플런저와 독립적으로 배럴내에서 이동 가능하도록 조작된 구멍난 플런저 헤드를 갖는다.

대안적으로, 시린지는 상기 기술된 적당량의 기체를 함유하는 통상적인 시린지일 수 있다. 경화제를 함유하는 추가의 시린지는 즉석 포말 제조를 위한 공지된 기법을 수행하는데 필요한 커넥터, 3방향 벨브 등과 함께 동일하거나 상이한 팩에 제공될 수 있다.

사용시, 팩을 개방하고, 액체 또는 기체를 할당할 필요 없이 포말 생성을 위한 통상적인 기법을 수행한다. 두개의 시린지 기법의 경우, 시린지는 사전 연결될 수 있어 편의성을 도모하고, 잠재적인 오염원을 제거할 수 있다.

선택적으로, 팩은 1-200마이크론, 바람직하게는 2 내지 50마이크론, 더욱 바람직하게는 3 내지 20마이크론의 최대 크기의 구멍을 갖는 미세 메쉬와 일체화된 시린지 커넥터를 포함할 수 있다. 대안적으로, 단일 시린지 장치가 사용되는 경우, 플런저의 구멍은 상기 크기의 포어를 갖는 메쉬에 의해 제공될 수 있다.

선택적으로, 패키지는 상기 기술된 "터보폼"®과 유사한 포말 생성 디바이스를 위한 카트리지로 구성될 수 있다.

즉석 포말 제조와 관련된 문제점의 또 다른 해결책이 본 발명자들에 의해 제안되었다. 이는 양극 산화된 알루미늄 또는 심지어 유리와 같은 적합한 물질일 수 있으며, 멸균 기체와 경화 액체를 함유하며, 시린지로 정확한 용적의 액체와 기체를 분배하도록 조정된 가압된 캐니스터를 제공하는 것이다. 캐니스터가 상기 정의된 바와 같은 멸균 기체를 함유할 것으로 예측된다. 캐니스터는 피하용 니들로 구멍을 낼 수 있는 관통 가능한 격벽을 가질 수 있거나, 시린지 루어 노즐의 삽입에 의해 파괴되도록 조정된 브레이크 시일을 가질 수 있다.

후자의 경우, 시린지 루어 노즐은 시린지 노즐이 위를 향하면서 밀봉 형태로 캐니스터에 삽입될 수 있다. 캐니스터내의 액체가 가압하에 먼저 분배되고, 캐니스터 및 시린지내의 압력을 균등화시킨다. 캐니스터내의 기체의 압력 및 용적은 물론 정확한 비율의 액체 및 기체가 분배되도록 조정될 수 있다. 대안적으로, 캐니스터는 내부 딥 튜브가 구비되어 동일한 효과가 수직 배향의 캐니스터로도 달성될 수 있다.

기술된 바와 같이  $0.1\mu\text{m}$  내지  $15\mu\text{m}$ 의 하나 이상의 패시지를 통해 가압하에 경화 액체 및 기체의 스트림을 통과시켜 안정한 혈액 분산성 기체를 기재로 하는 주입 가능한 경화 포말을 제공할 수 있음을 발견하였으며, 이는 종래에는 단지 고속의 브러쉬 및 블렌더를 사용하여 많은 양의 에너지를 공급함으로써 달성 가능한 것으로 여겼던 것이다.

에어로졸, 분산물 또는 마크로포말은 바람직하게는 가압하에 각각의 흐름으로부터의 기체와 액체를 혼합함으로써 생성된다. 혼합은 에어로졸 캐니스터에서 발견될 수 있는 것과 같은 기체 액체 계면 엘리먼트에서 편리하게 수행될 수 있다. 그러나, 계면 장치는 밀리미터 치수 즉, 0.5 내지 20mm 직경, 바람직하게는 1 내지 15mm 직경의 단일 챔버 또는 패시지와 같이 매우 단순할 수 있으며, 별도의 유입구가 기체와 액체를 계면 장치로 유입시킨다. 편리하게는, 계면 장치는 에어로졸 캐니스터에서 통상적으로 발견되나, 액체에 대한 기체의 정확한 비를 선택하여 본원에서 규정된 밀도의 포말을 형성할 수 있도록 고안되었다. 적합한 삽입물은 에코솔(Ecosol)의 상품명으로 프리시즌 벨브(Precision Valves: Peterborough UK)로부터 입수 가능하며, 공지된 방법에 의해 특정화된 비를 유도하도록 선택된다.

그러나, 기체와 액체의 혼합은 가압된 캐니스터의 바닥에 위치한 경화 용액으로부터 유도되는 딥-튜브내에서 수행될 수 있으며, 여기서 딥-튜브내의 홀(hole)에 의해 기체는 튜브의 바닥으로부터 유입되는 액체 스트림에 유입된다. 이러한 경우, 홀은 에코솔의 홀과 유사한 직경을 가질 수 있다. 이러한 홀은 편리하게는 딥-튜브를 레이저 드릴로 처리함으로써 생성될 수 있다.

이렇게 생성된 에어로졸 또는 마크로포말이 통과하여 안정한 포말을 생성시키는 하나 이상의 패시지는  $4\mu\text{m}$  내지  $22\mu\text{m}$ , 더욱 바람직하게는  $5\mu\text{m}$  내지  $11\mu\text{m}$ 의 직경을 가지며, 단순한 패시지는 예컨대, 기체/액체 혼합물의 흐름에 수직으로 위치한 예를 들어, 금속 또는 플라스틱의 메쉬 또는 스크린의 개구에 의해 제공된다. 패시지는 편리하게는 원형 또는 타원형 횡단면을 가지나, 반드시 이에 제한될 필요는 없다. 이러한 많은 메쉬 또는 스크린이 흐름 방향을 따라 사용될 수 있다.

가장 바람직하게는, 패시지는 흐름을 가로질러 위치하는 하나 이상의 엘리먼트에 다중 개구로서 제공된다. 바람직하게는, 엘리먼트는 흐름을 향하여 2 내지 30mm 직경, 더욱 바람직하게는 6 내지 15mm 직경을 가지며, 직포 메쉬에 있어서는 5 내지 65% 개방 영역 예를 들어, 2% 내지 20%의 개방 영역을 가지며, 다공성 멤브레인에 있어서는 20% 내지 70%의 개방 영역을 갖는다. 구멍난 몸체에 제공된 바와 같은 다공성 물질의 개구는 기체 액체 혼합물이 흐를 때 이에 제시되는 바람직하게는 수백개 이상, 더욱 바람직하게는 수만개 또는 수십만개 예를 들어, 10,000 내지 500,000개의 이러한 패시지를 제공한다. 이러한 물질은 구멍난 시이트 또는 멤브레인, 메쉬, 스크린 또는 신터(sinter)일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 수많은 다공성 물질 세트는 기체 및 액체가 각각의 셋트의 패시지를 통과하도록 순차적으로 배열되어 제공된다. 이는 더욱 균일한 포말을 생성시킬 수 있다.

일련의 수개의 엘리먼트가 사용되는 경우, 바람직하게는 1 내지 5mm, 더욱 바람직하게는 2 내지 4mm 예를 들어, 3 내지 3.5mm 이격되어 위치한다. 본 발명의 일부 구체예에서, 패시지는 기체/액체 흐름 경로를 가로지르는 섬유질 시이트에서 섬유간의 갭 형태를 취할 수 있으며, 가장 큰 직경(반드시 그런 것은 아님)으로 기술된 치수는 기체/액체 에어로졸 또는 마크로포말이 흐르는 갭의 폭이다.

대안적으로, 예를 들어, 하나 이상의 이러한 다공체에 의해 제공된 동일한 세트의 패시지를 통해 많은 횟수 예를 들어, 2 내지 2,000회, 더욱 바람직하게는 4 내지 200회, 또는 상기 규정된 요구되는 버블 크기 분포를 갖는 포말이 알맞게 형성되는 만큼의 많은 횟수로 기체와 액체의 혼합물을 통과시키는 방법이 제공된다. 포말이 메쉬를 통과하는 횟수가 더 많을 수록, 포말은 더욱 균일하게 됨을 알 수 있다. 메쉬를 여러번 통과시키는 것이 가능한 경우, 큰 메쉬 크기 예를 들어, 20 내지 300  $\mu\text{m}$ , 예컨대, 40 내지 200  $\mu\text{m}$ , 예컨대, 60 내지 150  $\mu\text{m}$ 의 크기가 요망될 수 있다.

패시지를 통과하기 때문에 기체의 압력은 포말을 생성시키는데 사용된 메카니즘의 특성에 의존적일 것이다. 기체가 가압된 챔버에 함유되고, 액체와 접촉하여 예컨대, 에어로졸 캐니스터내의 메쉬를 단지 1회만 통과하는 경우, 적합한 압력은 전형적으로 대기 압력을 0.01 내지 9 bar 초과하는 압력이다. 메쉬, 예를 들어, 구경이 10-20  $\mu\text{m}$ 인 일련의 배열된 1 내지 8 개 메쉬를 사용하는데 있어서, 대기압보다 0.1 내지 5bar 높은 압력이 특히 적합하다. 20  $\mu\text{m}$  구멍의 3-5개의 메쉬를 사용하는데 있어서는, 대기압보다 1.5-1.7bar 높은 압력이 우수한 포말을 생성시키는데 충분하다. 0.1  $\mu\text{m}$  포어 크기 멤브레인에 있어서, 대기압보다 5bar 넘는 압력이 바람직하다.

본 발명의 한 바람직한 형태에서, 패시지는 예를 들어, 중합체 예컨대, 폴리테트라플루오로에틸렌의 멤브레인 형태이며, 여기서 멤브레인은 불규칙하게 연결된 섬유로 형성되며, 뚜렷한 포어 크기 보다 몇 배 더 작을 수 있는 유효한 포어 크기를 갖는다. 특히 적합한 형태의 패시지는 상표명 "테트라텍스(Tetratec<sup>TM</sup>)"로 테트라텍 USA(Tetratec<sup>TM</sup> USA)에 의해 제공된 이중축 배향된 PTFE 필름이며, 표준 등급은 0.1 내지 10  $\mu\text{m}$  다공이다. 본 방법 및 장치의 바람직한 포어 크기는 3 내지 7  $\mu\text{m}$ 이다. 이러한 물질은 다공성 배킹 물질(backing material)로 적층되어 견고성을 제공하며, 1회 통과로 안정성과 관련하여 상기 규정된 사용 요구를 충족시키는 포말을 생성시키는데 충분할 수 있다는 이점을 갖는다. 그러나, 하나 초과의 일련의 이러한 멤브레인을 사용하면 제공된 규정 조건하에 더욱 균일한 포말을 제공할 것이라는 것은 당업자에게 자명하다.

에어로졸 벨브를 통한 가압하의 액체와 기체의 스트림 및 패시지 예를 들어, 메쉬, 스크린, 멤브레인 또는 신터의 포어를 통한 흐름의 조합 조건은 안정한 수용성 기체 예를 들어, 이산화탄소 및/또는 산소 기체의 경화 포말을 생성시키는데 충분한 에너지를 제공할 수 있을 것으로 여겨지며, 이는 종래에 기술된 바와 같은 고속 브러쉬 및 블렌더를 사용하여 많은 양의 에너지를 가함으로써만 생성될 수 있는 것으로 여겨졌던 것이다.

본 발명의 가장 바람직한 방법은 가압가능한 챔버가 정위된 하우징을 제공한다. 멀균 공급 목적으로, 이는 생리학적으로 허용되는 수성 용매중의 멀균 및 피로젠 비함유 용액으로 적어도 부분적으로 충전되며, 다르게는 사용 시점에 충전될 수 있다. 이러한 편리한 방법은 용액을 가압가능한 챔버로부터 배출구를 통해 하우징 밖으로 통과시킬 수 있는 경로 및 더욱 바람직하게는, 챔버로부터 외부로의 경로가 개방되거나 폐쇄되어 컨테이너가 가압될 경우, 유체가 하나 이상의 배출구 오피피스를 통해 경로를 따라 배출되게 하는 메카니즘을 제공한다.

본 방법은 특히, 하우징이 혈액중에 용이하게 분산가능한 생리학적으로 허용되는 기체의 하나 이상의 가압된 공급원 (a), 및 기체의 공급원을 유입시키기 위한 유입구를 통합시키고, 기체가 메카니즘의 작용하에 용액과 접촉함을 특징으로 한다.

기체 및 용액은 상기 규정된 크기의 하나 이상 바람직하게는 다중의 패시지를 통해 하우징 외부로의 경로를 따라 이동하며, 용액과 기체는 상기 패시지를 통과하여 외부에 도달하며, 이로써 패시지와 접촉함으로써 예를 들어, 패시지를 통과함으로써 액체와 기체는 포말을 형성한다.

바람직하게는, 기체 및 액체는 전형적으로 패시지와 하나 이상의 인접한 패시지가 연합되는 기체 액체 계면 메카니즘을 통해 통과하며, 패시지를 통과하기 전에 에어로졸, 베를 분산물 또는 마크로포말로 전환될 수 있으나, 설명된 바와 같이 기체 및 액체는 먼저 예를 들어, 디바이스를 예를 들어, 수동으로 또는 기계적 쉐이킹 장치로 쉐이킹시킴으로써 마크로포말로 전환될 수 있다.

본 발명의 또 다른 양태에서, 혈관 특히, 정맥의 경화요법에 사용하는데 적합한 포말을 생성시키는 디바이스로서, 제 1 양태에서 언급된 생리학적으로 허용되는 용매중의 경화제 용액을 함유하는 가압 가능한 챔버가 정위된 하우징; 상기 용액을 가압가능한 챔버로부터 하나 이상의 배출구 오리피스를 통해 디바이스 외부로 통과시키는 하나 이상의 배출구 오리피스를 갖는 경로, 및 컨테이너가 가압되고 경로가 개방될 경우, 유체가 하나 이상의 배출구 오리피스를 통해 경로를 따라 유출되도록, 챔버로부터 외부로의 경로를 개방시키거나 폐쇄시키는 메카니즘을 포함하며,

상기 하우징은 혈액중에 분산가능한 생리학적으로 허용되는 기체의 가압된 공급원 (a) 및 기체의 유입을 위한 유입구(b)를 통합시키며, 상기 기체는 상기 메카니즘의 작용에 의해 용액과 접촉하여 기체 용액 혼합물을 생성시키며,

상기 하우징의 외부로의 경로는 바람직하게는 0.1 $\mu$ m 내지 15 $\mu$ m 직경의 획단면을 갖는 하나 이상의 패시지를 규정하는 하나 이상의 엘리먼트를 포함하며, 용액과 기체 혼합물이 이러한 패시지를 통과하여 디바이스의 외부에 이르고, 상기 패시지를 통해 혼합물이 통과하여 0.07 내지 0.19g/mL 밀도 및 2분 이상의 반감기를 갖는 포말을 형성시킨다.

바람직하게는, 장치는 예를 들어, 단일 챔버내의 혈액 분산성 기체 및 경화 액체로 충전된 예컨대, 밀봉된 캐니스터와 같은 챔버를 포함하며, 디바이스 경로는 디바이스가 수직으로 놓일 때 이러한 챔버내의 액체 수준하에 유입구 개구를 갖는 딥튜브를 포함한다. 바람직하게는, 딥-튜브는 기체 액체 계면 연합부에 유출구 개구를 가지며, 여기서 액체 위의 챔버에 잔류하는 기체는 디바이스 배출구로의 경로에 접근하게 된다. 가압되거나 상하로 움직여서 디바이스 외부로의 경로를 개방하는 벨브 엘리먼트에 의해 경로가 개방되거나 폐쇄되어, 액체는 기체 압력하에 딥 튜브를 상승시키며, 기체와의 계면 연합부에서 혼합되어 에어로졸, 액체중의 베를 분산물 또는 마크로포말을 생성시킨다.

밸브로의 경로에 배치된 가압가능한 챔버내에 또는 벨브의 하류측에는, 기체 액체 혼합물 즉, 액체중의 베를 분산물, 에어로졸 또는 마크로포말이 패시지를 통과하여 포말을 형성하게 하도록 탑재된 제 1 양태에서 기술된 하나 이상의 패시지를 갖는 엘리먼트가 제공된다. 이러한 엘리먼트는 탑재된 벨브와 배출구 노즐 사이의 캐니스터상의 캡에 알맞게 위치할 수 있다. 적당하게는, 엘리먼트는 기체 액체 계면부 위에 탑재된 캐니스터내에 존재한다.

본 디바이스의 대안적인 구체예에서, 기체 액체 계면부는 캐니스터 내부 챔버내의 액체 수준 위의 딥 튜브의 홀을 포함할 수 있다.

이용된 기체 압력은 사용되는 물질 및 이들의 형태에 따라 좌우되며, 적합하게는 대기압보다 0.01 내지 9bar, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 3bar, 더욱 바람직하게는 1.5 내지 1.7bar 높을 것이다.

본 발명의 양태의 바람직한 디바이스는 "백-온-밸브"형이다. 이러한 디바이스는 가압가능한 챔버내의 제 2 내부 챔버를 형성하는 가요성의 기체 및 액체 밀봉 컨테이너를 포함하며, 이는 딥-튜브 주위로 밀봉되며, 액체로 충전된다. 더욱 바람직하게는, 딥-튜브는 경화 액체에 위치한 이의 말단부와 기체 액체 계면부 사이에 위치한 일방향 벨브를 가지며, 이는 외부로의 패시지가 폐쇄될 경우, 액체를 챔버내의 액체 주위의 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체를 분리하도록 폐쇄

된 채 유지된다. 외부로의 경로가 개방되면, 일방향 밸브가 또한 개방되어, 액체를 텁-튜브위의 기체 액체 계면부로 방출시키고, 여기서 에어로졸이 생성되며, 이어서 패시지를 통과하여 포말로 전환된다. 적합한 일방향 밸브는 예를 들어, 베네이랩스 인크(Vernay Labs Inc, Yellow Springs, Ohio, USA)로부터 입수 가능한 덕-빌(duck-bill) 타입 밸브이다. 적합한 백-온-밸브는 코스터 에어로졸(Coster Aerosols, Stevenage, UK)로부터 입수 가능한 구성물이며, 알루미늄 호일/플라스틱 라미네이트를 포함한다.

편리하게는, 일방향 밸브는 딥-튜브와 기체 액체 계면부 즉, 에코솔 디바이스 사이의 딥-튜브 상단부에 위치한다. 이는 일방향 밸브를 적용시키기 전에 백을 충전시켜, 캐니스터 내부이던지 외부이던 상관없이 내용물을 멸균시킨다.

이러한 바람직한 디바이스는 몇가지의 잠재적인 이점을 갖는다. 산소가 기체인 경우, 이는 사용전에 액체로부터 분리되어 유지되어, 예를 들어, 조사와 같은 멸균 공정 동안 산소 라디칼이 액체중의 유기 성분과 반응할 가능성을 감소시킨다. 이산화탄소가 기체인 경우, 저장시 높은 용적의 기체를 액체중에 용해시킬 수 있으며, 대기 또는 저압으로의 방출시, 탈기되어 포말이 신속하게 파괴된다. 이러한 분리는 또한, 저장 또는 운송시 특히, 수직 방향 이외로 배향되어야 할 경우 사용되지 않은 디바이스의 치수 민감성 오리피스에서 고형화된 경화제 성분의 증착을 방지한다.

기체 액체 계면부는 피리시젼 밸브(Precision Valve: Peterborough UK)에 의해 제조된 에코솔 디바이스와 같은 규정된 오리피스 크기의 디바이스로서 제공된다. 규정된 크기의 패시지가 가압된 챔버의 외부 즉, 밸브 스템상에 탑재된 디바이스에 있어서, 액체 홀에 대한 기체 홀의 영역 비는 3 내지 5, 바람직하게는 약 4이어야 한다. 패시지가 가압된 챔버 내부에 존재하는 경우, 바람직하게는 이 보다 높다.

본 발명의 또 다른 양태는 혈관 특히 정맥의 경화요법에 사용하는데 적합한 포말을 생성시키기 위한 디바이스로서, 생리학적으로 허용되는 용매 및/또는 생리학적으로 허용되는 혈액 분산성 기체로 적어도 부분 충전되거나 충전가능한 가압가능한 챔버가 정위된 하우징; 챔버의 내용물이 하나 이상의 배출구 오리피스를 통해 하우징 외부로 통과되는 경로, 및 챔버 내용물이 하나 이상의 배출구 오리피스를 통해 경로를 따라 외부로 통과하도록 챔버가 가압되는 메카니즘을 포함하며,

상기 하우징 또는 챔버 외부로의 경로는 바람직하게는  $0.1\mu\text{m}$  내지  $15\mu\text{m}$  직경의 횡단면 크기의 하나 이상의 패시지를 규정하는 하나 이상의 엘리먼트를 포함하며, 챔버의 내용물이 상기 패시지를 통과하여, 패지시 통과시 용액 및 기체가  $0.07$  내지  $0.19\text{g/mL}$  밀도 및 2분 이상의 반감기를 갖는 포말을 형성시킨다.

상기 경로 또는 챔버내의 패시지를 규정하는 엘리먼트는 고정될 수 있거나, 이의 내부 챔버의 외부로부터 디바이스의 조작에 의해 이동가능할 수 있다.

바람직하게는, 하우징은 챔버를 규정하는 컨테이너이며, 여기에 가압하에 용액 및 기체가 위치하게 되며, 경로는 컨테이너 내부의 챔버로부터 컨테이너 벽의 개구를 폐쇄시키는 밸브로 유도되는 도관이다.

본 발명의 디바이스에 사용하기 위한 다중 패시지를 규정하는 바람직한 형태의 하나 이상의 엘리먼트는 메쉬, 스크린 또는 신터이다. 따라서, 용액/기체 배제 경로에 수직인 이의 주요 표면과 수평으로 배치된 일련의 엘리먼트를 사용하는 형태가 바람직한 형태의 하나 이상의 메쉬 또는 구멍 뚫은 스크린 또는 신터가 제공된다.

바람직하게는, 중요한 크기를 갖는 본 발명에 따른 디바이스의 모든 엘리먼트는 수성 물질에 노출될 경우 크기가 변화되지 않는 재료로 제조된다. 따라서, 패시지의 크기를  $0.1\mu\text{m}$ - $15\mu\text{m}$ 로 규정하는 엘리먼트 및 공기 액체 계면부와 같은 이러한 작용을 갖는 엘리먼트는 수분 동안 용액에 노출될 경우에 나일론 66과 같이 물에 팽창되지 않는 물질이어야 한다. 이러한 노출 가능성이 있는 경우, 이를 부분은 더욱 바람직하게는, 폴리올레핀 예컨대, 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌으로부터 고안된다.

바람직하게는, 캐니스터는  $500\text{mL}$  이하, 더욱 바람직하게는  $1\text{mL}$  내지  $200\text{mL}$ , 가장 바람직하게는  $10$  내지  $60\text{mL}$  포말을 형성하는데 효과적인 기체 및 용액을 함유하도록 크기가 결정된다. 특히, 이러한 캐니스터내의 압력하의 기체량은 하나 이상의 정맥류 사람 복재정맥을 치료 즉, 충전시키기 위한 충분한 포말을 생성시키기에 충분해야 한다. 이와 같이, 본 발명의 바람직한 캐니스터는 가정용 무스형 포말의 공급에 현재 사용되는 것보다 더 작을 수 있다. 가장 바람직한 캐니스터 디바이스는 1회용이거나, 멸균 유지 문제점을 회피하기 위해 일단 개방되면 재사용될 수 없다.

포말이 배출될 때 캐니스터내의 기압을 유지시키는 디바이스를 통합시키는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 디바이스는 상표명 PECAP 및 애트모솔(Atmosol)과 같은 것이다. 그러나, 현저한 기체 헤드스페이스 또는 압력이 제공되는 경우, 필요 없을 것이다.

그러나, 캐니스터 시스템은 일부 단점을 갖는다. 이는 비교적 복잡하며 고가이다. 게다가, 캐니스터 시스템을 사용하여 생성된 포말의 초기 량은 예측할 수 없는 양이며, 따라서 사용을 위해 포말을 분배하기 전에 버려지는 경향이 있다. 가압된 캐니스터로부터 환자 정맥의 캐뉼러로 직접적으로 포말을 전달하는 것이 용이하지 않으며, 이것이 이론적으로 가능하다 하더라도, 치료제를 투여하는 임상의에 의해 전달 속도를 고도로 제어 가능하게 하는 특정 벨브/제어 장치가 캐니스터 배출구상에 요구된다. 추가의 문제점은, 포말의 분배가 중단되거나 현저하게 감속되는 경우, 사용 가능한 포말을 분배하기 전에 적량의 포말을 다시 폐물로 재전환시켜야 한다.

모든 이러한 이유로, 잘 디자인되고 매우 효과적인 시스템이더라도, 상기 언급된 캐니스터 제작물은 포말 생성물을 환자에 후속 투여하기 위한 시린지로 전달시키도록 고안된다. 특정 포말 전달 유닛이 본 목적에 사용된다. 시린지 노즐을 이러한 전달 디바이스상의 포트(port)에 삽입시키고, 그 후 사용 가능한 포말로 시린지를 충전시키기 전에 디바이스를 사용하여 포말의 제 1 부분을 전환시킨다.

추가의 문제점은, 일단 제조된 포말은 즉시 액체가 배출되고 버블이 유합되기 시작한다. 임상의에게는 초기량의 포말을 캐니스터로부터 전환시키고, 시린지를 우수한 포말로 충전시키고, 이를 환자 정맥 라인에 연결시키고, 포말을 투여하는 일정 시간이 필요하다. 이러한 시간은 임상의 마다 상이하며, 게다가 동일한 임상이라 하더라도 항상 동일한 시간이 소요되는 것은 아니다. 게다가, 각각의 처리가 상이하며, 포말은 상이한 기간에 걸쳐 주입되며; 때때로 임상의는 짧은 기간 동안 포말의 분배를 중단하고 재개할 것이다. 모든 이러한 시간에, 포말의 특성은 변할 것이다.

소위 "테사리(Tessari)" 및 "DSS" 기법을 포함하는, 경화요법에 사용하기 위한 포말을 생성시키는 기타 기법이 있으며, 이들 각각은 두개의 시린지 간의 액체 경화제와 기체의 펌핑을 포함한다. 이러한 두 기법은 공기로 제조된 경화 포말을 생성시키는데 널리 사용되며, 또한 덜 사용되는 많은 다른 기법들이 있다. 이들 기법이 캐니스터 시스템 보다 더욱 단순하지만, 이들은 상기 언급된 문제점에 대한 해결책을 제공하지 못하며, 이들은 또한 대기 이외의 기체를 사용하는데 있어서의 어려움 및 생성물의 비예측성과 같은 이들 자체의 문제점을 갖는다.

본 발명자들은 환자에 직접적으로 연결될 수 있으며, 필요할 때 포말을 생성시켜 포말이 환자의 정맥으로 유입되기 전에 가능한 최소의 분해 시간만을 갖게되는, 디바이스가 필요하다는 것을 인식하였다. 이상적으로는, 이러한 디바이스는 초기 적은 적량의 포말을 생성시키는 문제점을 갖지 않을 것이다. 이러한 디바이스는 포말로 혼입시키기 위한 공기 이외의 기체를 함유하기에 적합해야 한다.

본 발명자들은 또한, 특히 고도의 가용성 기체에 있어서, 디바이스가 대기 보다 실질적으로 높은 압력하에 기체를 액체와 함께 저장하지 않아야 한다는 것을 인식하였다. 가용성 기체 특히, 고도의 가용성 기체 예컨대, 이산화탄소에 있어서, 압력 하에 기체 및 액체 저장은 포말 파괴의 가속에 기여할 수 있다. 이는 가압된 기체가 경화 액체중의 용액으로 유입되려는 경향이 있기 때문이다. 포말의 배출구에, 기체는 버블로부터 용액으로 유출되어, 포말의 분해를 가속화시킨다. 물론 기체의 가압은 시스템의 복잡화 및 비용을 가중시킬 것이다.

본 발명의 제 1 양태에 있어서, 치료용 포말을 생성시키고 분배하기 위한 디바이스는

- (a) 하우징;
- (b) 실질적인 대기압하에 기체를 함유하는 조절가능한 용적의 제 1 챔버가 구비된 하우징;
- (c) 경화 용액을 함유하는 조절가능한 용적의 제 2 챔버가 추가로 구비된 하우징;
- (d) 포말 형태의 액체 및 경화 용액을 분산시키기 위한 배출구, 및 배출구와 제 1 및 제 2 챔버간을 소통시키는 흐름 통로;
- (e) 기체와 용액의 혼합이 수행되는 영역을 갖는 흐름 통로;
- (f) 혼합 영역의 하류에 위치하며, 흐름 방향에 대한 횡단면이 0.1 내지 100마이크론인 훌을 갖는 포말형성 유닛을 포함한다.

홀 크기가 1 내지 50마이크론, 더욱 바람직하게는 2 내지 20마이크론, 더욱 바람직하게는 3 내지 10마이크론인 것이 바람직하다. 이러한 홀은 예를 들어, 메쉬, 구멍 뚫린 스크린, 신타 또는 섬유에 의해 제공될 수 있다. 홀의 형상 및 배향이 일정하지 않지만, 유닛은 대부분 (50% 초과, 바람직하게는 80% 초과)의 홀을 가지며, 흐름에 대한 대략적인 횡단 방향에서의 홀의 하나 이상의 치수는 상기 규정된 범위내에 있어야 한다.

사용시, 제 1 및 제 2 챔버의 용적은 챔버로부터 기체와 용액을 유도하고, 혼합 영역 및 포말형성 유닛을 통과시키기 위해 조절된다. 기체와 용액의 혼합물은 기체와 액체가 혼합 영역을 통과할 때 형성되며, 그 후, 혼합물이 포말형성 유닛을 통과할 때 포말이 형성된다.

액체 및 기체를 소정 범위에 해당하는 유속으로 혼합 영역 및 포말형성 유닛을 통과하도록 유도하는 것이 바람직하며, 요망되는 유속은 액체 및 기체의 특성, 혼합 영역과 포말형성 유닛의 특성, 및 가능하게는 시스템의 기타 특성에 따라 좌우된다. 챔버 용적을 수동으로 변화시켜 포말을 생성시킬 수 있으나, 동력의 일부 기타 공급원 예를 들어, 전기, 태엽, 기압 또는 수압 모터를 사용하거나, 가압된 기체의 직접적인 작용에 의해 또는 심지어는 단순한 스프링에 의해 챔버를 조절하는 것이 바람직하다. 온/오프 제어기는 바람직하게는, 사용자가 포말 전달을 개시하고 중단시키기 위해 제공된다.

동력 공급원은 디바이스의 일부로서 제공될 수 있다. 대안적으로, 디바이스는 수송 디바이스로 삽입하기 위한 카트리지로서 고안되며, 상기 수송 디바이스는 예를 들어, 연장된 기간에 걸쳐 시린지로부터 자동적으로 약제를 전달하는 공지된 디바이스와 유사할 수 있다.

디바이스는 혼합 영역 및 포말형성 유닛과 연결된 예를 들어, 이중 챔버를 갖는 백, 또는 두개의 분리된 백 형태의 가요성 하우징으로 구성된다. 백(들)은 전달 디바이스에서 둘둘 말려질 수 있거나, 내용물이 일부 기타 기계적 수단에 의해 스queeze(squeeze)된다. 바람직하게는, 챔버는 동일한 속도로 스queeze될 수 있는 크기 및 형태를 가져서 점도에 있어서 목적하는 포말 밀도를 달성한다. 이로 인해 챔버를 스queeze하기 위한 기계적 수단이 더욱 단순한 디자인을 가질 수 있다.

대안적으로, 디바이스는 내용물을 배출시키기 위해 가압될 수 있는 각각의 플런저를 갖는 제 1 및 제 2 챔버가 구비된 시린지 형태일 수 있다. 바람직하게는, 챔버의 크기 및 형상, 그중에서도 이들의 횡단면은 플런저가 동일한 속도로 구동되어 포말중중의 목적하는 액체에 대한 기체의 비가 달성되도록 선택된다.

상기 논의된 바와 같이, 디바이스는 포말 전달용 캐뉼러 니들을 선택적으로 라인을 통해 몸체 예를 들어, 관 예컨대, 혈관 특히, 정맥류 또는 기타 정맥 기형부에 연결시키는데 적합할 수 있다. 배출구로부터 포말을 배출하는 동일한 작업에 의해 포말이 생성되기 때문에, 캐뉼러를 디바이스의 배출구에 연결시키고, 포말을 이를 생성시키는 것과 동일한 시간에 환자에 투여하는 것이 가능할 수 있다. 이는 포말을 생성시키고, 시린지로 흡입하고, 시린지를 라인/캐뉼러에 연결시킨 후, 포말을 투여하는 것 보다 훨씬 더욱 단순해진 공정이다.

본 발명에 있어서, 포말을 사람 몸체 예를 들어, 관 예컨대, 혈관 특히, 정맥류 또는 기타 정맥 기형부에 투여하기 위한 방법은 (a) 경화 포말 생성 장치를 환자에 삽입된 캐뉼러 니들에 연결시키는 단계; 및 (b) 포말을 생성시키고 환자에 포말을 분배시키는 디바이스를 작동시키는 단계를 포함한다. 특히, 상기 단계는

(a) 상기 기술된 디바이스를 환자에 삽입된 캐뉼러 니들에 연결시키고;

(b) 제 1 및 제 2 챔버의 용적을 조절하여 포말을 생성시키고 환자에 포말을 전달하는 것을 포함한다.

단일 단계의 포말 생성 및 전달의 추가적 이점은 포말이 몸체에 유입되어 이의 작용 예를 들어, 정맥류의 경화를 수행하기 전에 매우 짧은 분해 시간을 갖는다는 점이다. 따라서, 디바이스는 특히 매우 가용성인 기체 예컨대, 이산화탄소 또는 산화질소로 포말을 생성시키는데 특히 적합하며, 포말은 이의 기체상 및 액체상을 비교적 신속하게 되돌아 가는 경향이 있다.

기체 및 액체가 포말을 형성할 때 까지 분리 챔버내에서 저장되기 때문에 기체가 액체중에 용해될 가능성은 매우 적은데, 이는 종래에 기술된 가압된 캐뉼러 시스템에서는 종종 발생한다.

본 발명에 있어서, 경화 용액 예를 들어, 폴리도카놀 용액 및 기체로 제조된 포말이 제공되며, 포말의 형성시 용액중에 용해된 기체의 수준은 STP하의 대기에 노출될 경우 용액중의 용해된 기체 수준 보다 실질적으로 더 높지 않으며; 기체는 70

부피% 이상의 이산화탄소, 바람직하게는 90부피% 이상의 이산화탄소, 더욱 바람직하게는 실질적으로 100부피% 이산화탄소이다. 기체는 또한, 0.1 내지 50%의 산소를 포함할 수 있다. 대안적으로, 기체는 실질적으로 100% 산화질소 또는 산화질소와 이산화탄소의 혼합물일 수 있다.

또한, 본 발명에 따라, 경화 액체, 예를 들어 폴리도카놀 용액, 및 상술된 바와 같은 용융성 기체로부터 포말을 발생시키기 위한 디바이스가 제공되는데, 이러한 디바이스는 기체가 실질적으로 대기압으로 저장되는 챔버를 도입한다. 바람직하게는, 디바이스는 경화 액체가 저장되는 챔버를 추가로 포함한다. 바람직하게는, 디바이스는 기체 및 경화 액체로부터 포말을 발생시키기 위한 포말형성 유닛을 포함하며, 포말형성 유닛은 0.1 내지 100 마이크론, 예를 들어, 1 내지 50, 2 내지 20, 3 내지 11, 및 특히 약 5의 흐름 방향에 대해 횡단 치수를 갖는 홀을 구비한다.

본 발명의 추가 특징 및 잇점은 첨부된 도면과 관련하여 하기 다양한 특이적 구체예의 설명으로부터 명확해질 것이다.

본 발명에 따른 디바이스의 한 구체예는 기체를 함유한 고리형 챔버를 갖는 시린지 배럴 및 경화 용액, 예를 들어 1% 폴리도카놀 용액의 카트리지를 수용하기 위한 중앙 챔버를 포함하는 시린지 형태의 디바이스를 포함한다. 도 1은 개방 단부를 갖는 저장 조건에서의 시린지 배럴(1)이 금속/플라스틱 라미네이트 물질의 밀봉(2)과 밀접하게 있음을 나타낸 것이다. 배럴(1)은 표준 루어 노즐(5)을 연장시키는 것으로 부터 앞쪽에 원뿔의 작아지는 말단부(4)를 구비한 외부 실린더벽(3)을 포함한다. 외부 실린더벽내에는 내부 챔버(14)를 규정하는 내부 실린더벽(6)이 배치된다. 내부벽(6)의 앞쪽은 말단면(8)에 의해 부분적으로 밀폐되어 있으며, 이는 부서지기 쉬운 밀봉(10)을 갖는 오리피스(9)를 형성한다. 내부벽은 웹(11)에 의해 앞쪽 말단에서 지지되며, 이는 천공(12)이 형성된다.

외부벽 및 내부벽(3,6)은 이들 사이에 실질적으로 100% 순도의 이산화탄소 기체로 채원진 고리형의 공간(7)을 규정한다. 고리형 공간(7)은 웹(11)의 구멍(12)을 통하여 루어 노즐(5)의 내부 공간과 연결된다. 고리형 공간(7)에서 배럴의 후미에는 외부 및 내부 실린더벽(3,6)에 대해 밀봉시키는 탄력성의 플라스틱 물질의 고리형 폴런저 밀봉(13)이 위치된다.

도 2는 1% 폴리도카놀로 채워지고 탄력성의 플라스틱 마개(21)에 의해 각 말단이 밀봉되는 유리튜브(20)를 포함하는 카트리지를 나타낸 것이다. 하나 또는 둘 모두의 마개는 폴런저 밀봉으로서 작용할 수 있으며, 즉 튜브의 길이를 짧게 이동시킬 수 있는 반면 실링의 유지는 튜브의 내부벽을 함유한다. 도 2의 카트리지는 상술한 바와 같은 시린지 배럴으로 사용하기에 적합하지 않으나, 하기 기술되는 바와 같이 배럴의 개질된 모델로 사용될 수 있다.

도 3은 도 1과 관련하여 상술된 시린지 배럴으로 사용하기에 적합한 카트리지를 나타낸 것이다. 카트리지는 1% 폴리도카놀 용액으로 채워진 유리튜브(30)를 포함한다. 튜브(30)의 후미 말단에, 상술된 바와 같은 플러지 밀봉으로서 작용할 수 있는 탄력성의 마개(31)가 존재한다. 튜브의 앞쪽 말단에, 노즐(33)에 위치된 말단면(32)은 말단 캡(34)으로 밀봉된다. 튜브(30)의 크기 및 모양은 도 1의 시린지 배럴의 내부벽(6)의 모양을 보완한다. 특히, 튜브(30)의 직경은 튜브가 배럴(1)의 내벽(6)내에 규정된 내부 공간(14)에 밀폐 고정되도록 되며, 카트리지의 노즐(33)은 배럴의 내부 챔버(14)내로 전부 삽입되는 경우, 챔버(14)(먼저 제거되는 말단 캡(34))의 앞쪽에서 오리피스(9)를 통하여 튀어나오는 크기를 갖는다.

도 2 및 3에 나타낸 유형의 카트리지는 액체 약제로 널리 공지된 것이다. 카트리지는 특별히 고안된 주사 디바이스에 장착되어 약제를 투여하고, 이후 빙 카트리지는 디바이스로부터 제거되고 처리된다.

도 4는 도 3에 나타낸 카트리지(30)를 나타낸 것으로, 도 1의 배럴에 삽입된 것이다. 카트리지의 말단 캡(34)이 제거됨을 주목하여라.

도 5는 배럴(1)에 전부 삽입된 카트리지(30)를 나타낸 것으로, 노즐(32)은 배럴의 내부 챔버(14)의 오리피스(9)에 밀봉시킨다. 시린지 폴런저 스템(40)은 실린지통(1)의 후면에 장착된다. 폴런저 스템(40)은 손의 압력을 적용하기 위한 디스크(43)를 포함하며, 이는 중앙 디스크 형태의 압력 패드(41) 및 고리형 압력 패드(42)에 샤프트(44)를 통하여 연결된다. 압력 패드(41,42)는 고리형 배럴 챔버(7) 및 카트리지(30) 각각의 마개/폴런저 밀봉(31,13)으로 이용된다.

통(1)의 앞쪽에, 포말형성 유닛(50)은 루어 노즐(5)에 장착된다. 포말형성 유닛은 미세천공을 갖는 메쉬 요소의 스택을 포함한다. 포말형성 유닛은 도 11, 12 및 13과 관련하여 하기에서 보다 상세하게 기술될 것이다.

사용시에, 폴런저 스템(40)은 수동적으로 또는 도 8에서 개략적으로 나타내고 하기에 기술된 바와 같이 시린지 드라이버 중에서 가압된다. 부분적으로 가압된 폴런저 스템을 구비한 시린지 및 장착된 포말형성 유닛은 도 6에 나타내었다. 고리형 이산화탄소 챔버 및 카트리지내에 규정된 챔버의 폴런저 밀봉(13,31)은 폴런저 스템이 가압되도록 진행되므로써, 천공(12) 및 오리피스(9)를 통해 이산화탄소 및 폴리도카놀 용액을 이동시킨다. 기체와 액체의 혼합은 고리형 기체 흐름이 액

체 흐름과 반응하는 오리피스(9)의 앞쪽 영역(15)에서 수행된다. 이후 혼합물은 기체 및 액체가 5 마이크론의 평균치수의 미세 천공에 통과되어 미세 포말 또는 약 100 마이크론의 평균 베를 크기를 갖는 포말을 생성시키는 포말형성 유닛(50)으로 시린지 노즐(5)을 통하여 도 6의 화살표 A에 의해 지시된 바와 같이 진행된다.

도 7은 대안적인 시린지 계열 고안을 나타낸 것이다. 시린지 배럴(101)은, 말단에 탄력 있는 마개(171a, 171b, 121a, 121b)를 갖는 도 2에 나타낸 유형의 개개의 카트리지(170, 120)을 수용하는 두개의 평행한 기체 및 액체 챔버(107, 114)를 하우징한다. 기체 챔버(107)는 실질적으로 대기압에서 실질적으로 100% 순수한 이산화탄소로 채워진 카트리지(170)을 함유한다. 액체 챔버(114)는 1% 폴리디카놀 용액으로 채워진 카트리지(120)를 함유한다.

통(101)의 후면 말단에서 손압력을 적용하기 위한 디스크(143)를 포함하는 플런저 스템은 고정되고, 샤프트(144)를 통하여 기체 및 액체 챔버(107, 114) 각각 내에 수용되는 두개의 디스크 모양의 압력 패드(41, 42)에 연결된다.

시린지 배럴의 앞쪽 말단에서 말단에 노즐(105)를 갖는 원통형의 허브(hub, 116)로부터 말단벽(104)가 존재한다. 허브(116) 내에 혼합 챔버 또는 혼합 영역(115)이 존재한다. 이러한 영역에서 정적 혼합 핀(117)이 위치한다. 챔버(107, 114)의 앞면에 중공의 니들-유사 구성요소(118, 119) 각각이 위치하며, 포인트(118a, 119a)를 갖는 각각은 개개의 챔버에 접한다. 각각의 니들-유사 구성요소는 개개의 챔버의 앞면을 따라 놓여지고 혼합 챔버(115)로 연장되도록 외관을 나타낸다.

시린지의 노즐(105)에 도 1 내지 6의 디바이스에서 사용되는 것과 유사한 고안의 포말형성 유닛(50)이 고정된다. 포말형성 유닛은 도 11 내지 13과 관련하여 하기에 보다 충분히 기술될 것이다.

시린지는 미리 고정된 카트리지(120, 170)과 함께 공급된다. 클립(119)는 클립이 사용하기 전에 즉기 제거될 때까지 플런저 스템(140)의 감압을 방지한다. 시린지를 사용하는 것이 바람직한 경우, 클립(119)은 제거되고, 플런저는 수동으로 감압되어 개개의 챔버(114, 107)에 고정되는 스너그(snug)가 존재하는 카트리지(120, 170)가 니들 엘리먼트(119, 118) 각각에 접촉되도록 전진시킨다. 플런저 스템(140)의 추가 감압은 주시기 포인트(119a, 118a)를 야기시켜 카트리지의 앞면에 탄력 있는 마개(121a, 171a)를 관통시키며, 이에 의해 카트리지의 내부와 혼합 챔버(115) 사이의 연결 채널이 개방된다.

플런저 스템(140)의 추가 감압은 이산화탄소 및 포리도카놀 용액이 혼합 챔버로, 카트리지의 단면적에 의해 미리 결정된 비율로 함께 흐르도록 한다. 혼합 챔버의 핀(117)은 기체 및 액체가 포말로 전환되는 포말형성 유닛(50)에 들어가기 전에 기체 및 액체가 완전하게 혼합되도록 한다.

환자를 치료할 때, 임상의는 상기 단계를 진행하며, 일정한 포말이 포말형성 유닛(50)으로부터 배출되도록 한다. 압력은 플런저 스템(140)으로부터 방출되고, 캐뉼라로부터의 라인은 먼저 치료될 정맥에 삽입되고, 포말형성 유닛의 출구에 고정된 표준 루어에 의해 연결된다. 압력은 다시 플런저 스템(140)에 적용되어 포말을 형성하고, 동시에 라인 및 캐뉼라를 통하여 환자의 정맥에 주입된다.

포말의 정확한 성질은 플런저 스템(14)이 감압되는 속도 상에서 일부 범위에 따를 것이다. 이러한 이유로, 시린지 드라이버가 포말을 투여하는 것이 바람직하다. 시린지 드라이버는 도 8에 개략적으로 나타내었으며, 도 7의 시린지는 시린지 드라이버에 고정되어 있다. 드라이버(200)는 베이스(201), 시린지 클램프(202) 및 모터 마운팅(203)에 고정된 모터(204)를 포함한다. 모터(204)는 외부 실(210)을 갖는 드라이브 샤프트(206)에 커플링(209)를 통하여 커플링된다. 드라이브 샤프트 상에 드라이브 샤프트의 외부 실(210)로 고정된 내부 실(211)을 갖는 고리형의 구성요소(207)가 수용된다. 고리형 구성요소(207)로부터 시린지 클램프(202)에 클램핑된 시린지의 플런저 스템(140)을 지니는 드라이빙 구성요소가 연장된다.

모터는 DC 전력 공급기(212)에 연결되고, 정확한 드라이브 속도로 셋팅하기 위한 속도 조절 제어기(209)를 갖는다.

사용시에, 임상의는 도 7의 시린지로부터 클립(119)를 제거하고, 플런저 스템(140)을 일정한 포말이 생산되는 지점에서 낮춘 후, 시린지를 드라이버로 삽입시키고 환자이 정맥에 이미 설치된 라인(80)에 연결한다. 모터(204)의 속도는 이전에 사용되는 시린지에 대해 적절한 속도로 조절될 수 있다. 이후 임상의는 온/오프 스위치의 수단으로 환자에게 포말의 전달을 조절한다.

가능한 한 짧은 라인이 사용되기 때문에, 매우 적은 양의 포말이, 모터가 꺼져있을 때 라인에 잔류한다. 이러한 방식으로, 환자에게 전달되는 거의 모든 포말은 이전에 단지 짧은 순간에 발생되며, 퇴화되는데 거의 기회가 없게 된다.

도 9 및 10은 포말형성 및 분산 디바이스의 대안적인 구체예(300)을 나타낸 것이다. 본 구체예는 금속/플라스틱 라미네이트 물질의 백(301)을 기초로 한 것이다. 백에는 초음파적으로 결합되는 봉합선(310)에 의해 분리되는 챔버(302, 303)이 위

치되어 있다. 챔버(302,303)은 각각 이산화탄소 및 1% 폴리도카놀 용액을 함유한다. 챔버는 백의 전체 길이에 따라 실질적으로 평행하게 배치되며, 챔버의 단면적은 충전되는 경우, 시린지 구체예로서 정확한 기체/공기 혼합물을 확보하기 위해 선택된다. 각각의 챔버(302,303)는 채널(304,305)을 가져, 혼합 영역 또는 하우징(307)내에 규정된 혼합 챔버(306)와 통하게 한다. 하우징(307)의 앞면이 루어 노즐(308)인 경우, 여기에 종래 구체예로서 포말형성 유닛(50)이 고정된다. 혼합 챔버(306) 내에 혼합 펀(311)이 위치된다.

백(301)의 후면에 비교적 딱딱한 봉(309)이 존재한다. 사용시, 백(301)은 봉(309) 주위로 롤링되어 챔버(302,303) 개개로부터 기체 및 액체를 방출한다. 종래 구체예에서, 기체 및 액체는, 이들이 포말형성 유닛(50)에 들어가고 미리조절된 밀도의 포말로 전화되기 전에 잘 혼합되는, 혼합 챔버에 들어간다.

다른 구체예에 따라, 백은 바람직하게는 도 10에서 개략적으로 나타낸 것과 같은 드라이버 디바이스와 함께 사용된다. 도 10에서, 측면도에서 볼 수 있는 백(301)은 베이스 플레이트(320) 상에 슬라이딩가능하게 마운팅된 이동가능한 운반대(321) 상에 고정된다. 백(301)의 후면은 운반대(321)의 후면의 백 클램프(322)에 의해 클램핑된다; 이러한 상황에서 봉(309)은 클램프를 통하여 백의 미끄러짐을 방지하는데 도움을 준다. 백의 앞면에서 혼합 챔버 하우징(307)은 운반대(321)의 앞면에서 혼합 챔버 클램프(323)에 클램핑된다.

드라이버를 설치하기 위해, 백(bag)이 완비된 운반대는 베이스 플레이트(320) 상에 마운팅된 롤러(324) 아래의 옆길로 슬라이딩된다. 이를 수행하기 위하여, 백은 수동으로 봉(309)에 인접한 후면 말단에서 감압되어, 롤러(324) 아래로 고정시킨다.

롤러(324)는 DC 전력공급기(326)로부터 공급된 전기모터(325)에 의해 구동된다. 모터의 속도는 속도 조절기(327)를 이용하여 조정될 수 있으며, 온/오프 스위치(328)를 이용하여 멈추고 시작될 수 있다.

모터를 개시할 때, 롤러는 화살표 B에 의해 지시된 의미로 회전되어 백이 완비된 운반대를 롤러 아래로 슬라이딩시킨다. 백에 함유된 기체 및 액체는 이에 의해 혼합 챔버(306) 및 포말형성 유닛(50)을 통하여, 및 포말형성 유닛의 출구 밖으로 힘이 가해진다.

종래 구체예에 따라, 임상의는 일정한 포말이 환자의 정맥에 설치된 캐뉼라에 라인(80)을 연결시키기 전에 생산될 수 있도록 한다.

도 11 내지 13과 관련하여, 포말형성 유닛은 4개의 메쉬 엘리먼트를 포함하며, 각각은 이를 가로질러 고정된 메쉬(52)를 갖는 고리(51)를 포함한다. 메쉬는 대략 5 마이크론 직경의 천공을 갖는다. 각각의 메쉬 엘리먼트는 각각 수컷 및 암컷 밀봉 표면(53,54)을 갖으며, 이는 도 12에 가장 잘 나타내었다.

도 13은 한 엘리먼트의 수컷의 밀봉 표면이 다른 엘리먼트의 암컷 표면을 고정시키도록 함께 적층된 4개의 메쉬 엘리먼트를 나타낸 것이다. 이러한 엘리먼트는 소켓의 할프(half)(56) 및 노즐 할프(57)을 갖는 하우징(55)에 보유된다. 하우징의 헬프 사이에, 메쉬 엘리먼트는 압력하에서 유지되며, 밀봉 표면(53,54)은 서로 고정되고 각 말단에 하우징(55)의 내부와 함께 고정된다. 이러한 방식으로, 양호한 밀봉은 메쉬 엘리먼트 사이에 발생되어, 포말형성 유닛을 통한 모든 흐름이 메쉬를 통과해야만 한다.

하우징의 소켓 말단(56)은 사용시 상술된 다양한 디바이스의 루어 노즐 출구에 걸쳐 고정되는 표준 루어 소켓(58)으로 형성된다. 하우징의 노즐 말단(57)은 고정될 수 있는 표준 루어 소켓을 갖는 의학적 라인상으로 표준 루어 노즐(59)을 도입한다.

기술된 메쉬 엘리먼트의 대안이 고려된다: 0.1 마이크론 내지 100 마이크론의 흐름 방향에 대략 수직 방향의 치수를 갖는 공극, 천공, 틈새 등을 제공하는 것이 적합할 수 있다. 예로는 직물, 천공된 스크린 또는 소멸이 포함된다.

하기 실시예는 본원에 기술된 본 발명의 개념을 지지하기 위해 제고된다.

본 발명은 하기 도면 및 실시예를 참고로 하여 단지 설명로서 추가로 기술될 것이다. 본 발명의 범위에 속하는 추가 구체예는 이러한 측면에서 당업자에게 발견될 것이다.

## 실시예

## 실시예 1

1% 폴리도카놀 용액과, 필수적으로 7 내지 8% 질소 및 잔부가 이산화탄소(약 22%)와 산소(약 70%)로 구성된 기체 혼합물로 이루어진 포말을 주사하여 정맥류 정맥에 대한 10명의 환자를 치료하였다.

이러한 과정은 대복제 정맥의 대퇴부로 30 ml 이하의 포말(25.5 ml 기체)을 주사함을 포함하였다. 4-심방 심장초음파 시험을 버블이 심장에 도달하는 것을 시험하기 위해 모든 환자에게 수행하였다. 버블이 조사된 10명의 모든 환자의 우심방 및 우심실에서 관찰되었다. 일반적으로, 버블은 포말의 주입 후 수분내에 나타났으며, 초음파 기록을 주입 후 약 40 분에 멈출 때까지 계속되었다.

한 환자에게서, 마이크로버블이 좌심방 및 좌심실에서 관찰되었다. 이 환자는 이후에 난원공 환자인 것으로 확인되었다.

## 실시예 2

본 실험의 목적은 상이한 기체 혼합물로 이루어진 폴리도카놀 포말을 복제 정맥에 주사한 후 심장을 통과하는 잔여 버블의 특성을 조사하기 위한 것이다.

26 kg의 체중의 마취된 암컷 하운드 개에 다양한 기체 혼합물로 제형화된 폴리도카놀을 함유한 포말을 주사하였다. 잔여 버블을 식도관통 심장초음파상 (TEE)을 사용하여 폐동맥에서 모니터링하였다. TEE 상에서 시각화된 잔여 버블을 큰 구멍 도뇨관을 통하여 폐동맥으로부터 샘플링하였다. 이러한 혈액 샘플을 광학현미경 및 초음파를 사용하여 잔여 버블의 존재를 분석하였다.

하기와 같은 세가지의 상이한 포말의 조성물을 사용하였다:

1% 폴리도카놀 및 공기,

1% 폴리도카놀, 및 7 내지 8% 질소 및 잔부가 이산화탄소와 산소로 구성된 기체 혼합물,

1% 폴리도카놀 용액, 및 1% 미만의 질소 및 잔부가 이산화탄소와 산소를 포함하는 기체 혼합물.

TEE 출력을 비디오테이프로 녹화한 후 분석하였다. 세가지 모든 조성물에 대하여, 버블은 실질적으로 불투명한 상을 야기시키기에 충분한 양으로 폐정맥에 도달하였다. 이는 한계 버블 밀도가 이러한 이미지를 생산하기 위해 매우 낮은 것으로서 요망되며, 그러므로 이러한 이미지 자체는 유용한 데이터가 아닌 것으로 여겨진다. 흡수된 이미지를 정상 상태 배경 이미지로 되돌리기 위하여 소요되는 시간은 대략 모든 버블 또는 대부분의 버블이 혈액에 용해되는데 소요되는 시간의 길이를 지시하는 것으로 여겨진다. TEE는 매우 민감한데(살린이 대조군으로서 주입되는 경우에도 활성화를 나타냄), 이로 인해 정확한 종말점을 결정하기가 어렵다. 그러나, 하기 평가는 이미지의 혼탁에서부터 배경 수준으로 봉괴되는 시간으로 이루어진 것이다.

4 분,

2 분,

20 초.

TEE 분석 이외에, TEE 이미지가 실질적으로 불투명한 시기 동안 각각의 포말에 대해 폐동맥으로부터 뽑아낸 혈액 샘플을 관찰하였다. 이러한 관찰 결과는 하기와 같다.

샘플을 획득하자 마자, 상당한 양의 버블이 시린지에서 관찰되었다. 시린지를 이의 세로축 수평봉에 고정시킬 때, 연속적인 버블 스트립이 20 ml 시린지의 전체 길이로 실질적으로 확장된 것으로 관찰되었다.

샘플을 획득한 초기에, 버블은 시린지에서 관찰되지 않았으나, 수초 후에, 시린지가 수평 위치에 고정된 후에 라인 보다 얇은 버블의 라인이 포말 A에 대해 관찰되었다.

샘플을 획득하고 시린지를 수평 위치에 고정시킨 후에, 버블은 1 분 이상 관찰되지 않았다. 점진적으로, 얇은 라인의 버블이 시린지의 상단을 따라 나타나기 시작하였다.

버블을 측정할 수 없었으나, 버블은 조성물 B 보다 조성물 C에 대해 보다 작은 것으로 나타났으며, 조성물 B로부터의 버블은 조성물 A로부터의 버블 보다 작은 것으로 나타났다.

### 실시예 3

새로운 인간 정맥혈에 상이한 기체와 함께 제조된 포말의 흡수를 측정하기 위하여 시험관내 실험을 수행하였다.

비교적 큰 피하 니들로 배럴의 측벽을 편평하여 대략 직경 1 mm의 홀을 갖는 20 ml 폴리프로필렌 시린지 배럴을 제작하였다. 클리어 접착 테이프로 클리어 가요성 비닐 시트 조각을 고정시켜 홀을 커버링하였다. 작은 자석막대 엘리먼트를 시린지 배럴에 도입하여 플런저를 교체하였다. 20 ml 인간 정맥혈을 인간 피검체로부터 특별히 제작된 피하 니들이 장착된 시린지를 사용하여 통상적인 방식으로 회수하였다.

피하 니들을 제거한 후 시린지를 자석막대 유닛 상에 배치시켜 혈액을 시린지 중 자석 엘리먼트로 전반적으로 교반시켰다. 시린지의 루어(Luer) 노즐을 수평으로 배열되고 한쪽 말단이 개방된 압력계 배관의 50 cm 단편에 연결하였다. 압력계 배관에 연결시켰다. 압력계 배관은 치수에 대해 안정적이다.

미세한 사전-장착된 니들을 구비한 0.5 ml 측정 시린지를 1 % 폴리도카놀 용액 및 공기로 이루어진 포말으로 채웠다. 포말의 밀도는 0.13 g/ml( $\pm 0.03$  g/ml)이었으며, 액체 성분은 포말의 총부피의 대략 13%( $\pm 3\%$ )를 구성하였다.

0.5 ml 시린지의 니들을 20 ml 시린지의 측벽 상에 비닐 시트를 통하여 도입하였다. 소량의 혈액이 압력계 배관으로 들어간 것으로 확인되었으며, 이러한 혈액 칼럼의 원위 말단의 위치가 치수에 대하여 확인되었다. 0.5 ml 분취량의 포말을 신속하게 주입하고 동시에 시간기록기를 작동시켰다( $t_0$ ). 포말이 20 ml 시린지에서 혈액을 대체함에 따라, 20 ml 시린지로부터의 혈액 칼럼을 압력계 배관으로 대체하였으며, 혈액 칼럼의 원위 말단에 의해 도달되는 배관에 따른 거리가 치수로서 확인되었다. 이의 치수는 약 1 cm 간격으로 동일하게 이격된 마커 라인으로 이루어진다. 이러한 치수의 45 간격의 거리가 대략 0.5 ml의 압력계 배관에서의 내부 부피에 상응하는 것으로 측정되었다.

포말 중 기체가 혈액에 의해 흡수되기 시작할 때, 압력계 배관 중 혈액은 시린지 쪽으로 감소되기 시작하였다. 칼럼의 움직임이 멈춘 후에, 시간 기록기를 정지시켰다( $t_F$ ). 원위 말단의 위치를 다시 확인하였다.

이러한 실험을 산소 기체("의료 등급" 순도-최소 99.5%)로 이루어진 것을 제외하고 동일한 밀도의 포말에 대해 반복하였다.

본 실험을 의료 등급의 실린더로부터 산소기체가 포말 대신에 0.5 ml 시린지로 직접적으로 도입되는 것을 제외하고 다시 반복하였다.

이러한 세가지 시험의 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

시험	포말/기체	혈액의 출발 위치("x")	$t_0$ 에서 혈액의 위치("y")	$t_F$ (초)	$t_F$ 에서 혈액의 위치("z")	$t_F$ 에서 흡수된 부피(ml) $0.5(y-z)/(y-x)$	흡수되지 않은 기체	
							ml	%
1	공기 포말	2	47	80*	40	0.08	$0.13 \times 0.5 = 0.07$	0.35
2	산소 포말	4	48	140	11	0.42	$0.13 \times 0.5 = 0.07$	0.01
3	산소 기체	2	47	140	5.5	0.46	ml	0.04
								8%

\*80 초 후에 혈액 칼럼의 추가 움직임이 관찰되지 않음.

산소 기체 또는 산소 포말에 대한 기체의 잔류 부피의 존재 여부를 판단하기 위한 본 실시예에서의 실험 오차는 불행히도 너무 크지만, 명확하게는 적어도 대부분의 기체가 흡수되었다. 단지 99.5% 순도를 갖는 산소 실린더로부터, 기체 중 작은 백분율의 질소가 존재하며, 또한 본 실험 동안 도입될 수 있다. 혈액으로부터 버블로의 질소 확산은 상술된 바와 같이, 가능성이 있으며, 일부 질소는 과정 동안 의도되지 않게 도입될 수 있다.

본 실험에서, 공기 포말 시험은 tF 후 수분 동안 관찰되었다. 그러나, 추가 실험은 본 발명자들에 의해 수행되었으며, 그 결과는 본원에서 정식으로 기술하지 않았으나, 1%의 질소를 갖는 포말을 포함하는 결과를 얻었다. 상기 실험과 같이 새로운 인간 정맥혈의 20 ml 시린지에 1% 질소를 함유한 0.5 ml 분취량의 포말을 주사하였다. 시린지의 내용물을 상기와 같이 교반하고, 24 시간이 경과되었다. 용이하게 시각적으로 보이는 양의 버블이 시린지에 잔류하였다.

#### 실시예 4 - 매우 낮은 질소 캐니스터의 제조

개방된 상단을 갖는 양극처리된 알루미늄 캐니스터를 물로 채웠다. 캐니스터를 수욕에 담그고 뒤집었다. 산소 기체의 가압된 실린더로부터의 라인을 수욕에 도입하고, 산소의 공급을 개시하여 임의의 공기의 라인을 흘려보냈다. 밸브, 딥튜브(dip tube) 및 메쉬 스택 유닛을 포함하는 캐니스터 해드 어셈블리를 수욕에 담그고 수초 동안 산소 라인에 연결하여 어셈블리로부터 공기를 퍼징시켰다.

산소 라인을 모든 물이 캐니스터로부터 대체될 때까지 뒤집혀진 캐니스터에 도입하였다. 라인을 캐니스터로부터 제거하고, 미리 퍼징된 해드 어셈블리를 빠르게 캐니스터의 상단에 걸쳐 클램핑하여 캐니스터를 밀봉하였다. 캐니스터를 수욕으로부터 제거하였으며, 해드 어셈블리는 아직까지 클램핑되었다; 해드 어셈블리를 표준 크립팅(crimping) 기술을 이용하여 캐니스터에 고정시켰다.

캐니스터 밸브를 조절된 산소 라인에 1 분 동안 연결시켜 캐니스터를 약 8 바(bar) 절대 압력까지 가압시켰다. 밸브를 캐니스터의 압력이 1 바 초과의 절대압력일 때까지 밸브를 개방하여 압력을 경감시켰다; 캐니스터 압력이 1 바 절대압력 이하로 떨어지지 않도록 압력 방출 작동 동안 압력 게이지를 간헐적으로 밸브에 적용하였다. 이는 캐니스터로 대기성 공기의 유입 가능성을 막기 위한 것이다.

캐니스터를 약 8 바 절대 압력까지 가압하고, 압력 방출 작동을 반복하였다. 이러한 공정을 3차례 반복하여, 최종 캐니스터 압력이 1.1 내지 1.2 바 절대압력이 되도록 하였다.

18ml의 1% 폴리도카놀 용액을, 루어 노즐에 임의의 공기를 포함하는, 모든 에어포켓을 갖는 시린지를 이용하여 캐니스터 밸브를 통해 도입하고, 제거하였다. 캐니스터 밸브를 이산화탄소 실린더에 연결하고, 2.2 바 절대압력까지 가압하였다. 산소라인을 밸브에 다시 연결하고, 압력을 3.6 바 절대압력까지 증가시켰다.

하기 표 2는 산소의 가압 및 감압 순환으로부터의 예상되는 결과를 나타낸 것으로, 실린더에서 100% 순수한 산소인 것으로 가정하고, 사전예방에도 불구하고 초기 산소 충전 과정후 캐니스터의 1%의 기체가 질소인 것으로 가정한다. 제일 나쁜 경우는 캐니스터 압력 밸브에 대해, 1.2 바 절대압력("바라(bara)") 및 7.6 바라로 가정된 것이다.

표 2

	N2 부분압 (바라)	캐니스터 압력(바라)	%N2
개시	0.012	1.2	1%
1 <sup>st</sup> 주기	0.012	7.6	0.16%
	0.00189	1.2	0.16%
2 <sup>nd</sup> 주기	0.00189	7.6	0.02%
	0.000299	1.2	0.02%
3 <sup>rd</sup> 주기	0.000299	7.6	0.00%
	0.0000472	1.2	0.00%

영으로의 질소 감소의 백분율로서 볼 수 있는 바와 같이, 세번의 산소 가압/방출 주기 후에 소수점 두자리까지 계산하였다.

상기 과정에서 사용되는 산소 실린더는 B.O.C에서 공급된 표준 의학 등급 산소 실린더였으며, 99.5% 이상의 순도로 특정된다. 사용되는 이산화탄소 실린더는 99.995%의 순도 수준을 갖는 B.O.C.로부터의 소위 "CP 등급"이었다.

소수점 두자리까지 계산하여, 초기 충전 과정으로부터 상승하는 불순물(주로 질소일 것임)이 가압/방출 주기 후에 0으로 감소되었다. 유사하게는 이산화탄소 실린더로부터 캐ニ스터의 불순물 수준이 소수점 두자리까지 0으로 간주될 수 있는데, 소스의 순도는 99.995%이었으며 최종 캐ニ스터 중 대략 1/3의 기체가 이산화탄소이기 때문이다.

본 발명자들은 보다 높은 순도의 산소 및 이산화탄소 소스를 이용하여 상기 방법에 따라 추가 실험을 수행할 것이다. 하기 실린더 산소는 B.O.C.로부터 용이하게 입수 가능하다.

"의학 등급" 99.5% 순도 (상기 과정에서 사용된 바와 같음)

"0 등급" 99.6% 순도

"N5.0 등급" 99.999% 순도

"N5.5 등급" 99.995% 순도

"N6.0 등급" 99.9999% 순도

각각의 경우에서, 불순물은 주로 질소이다.

하기 실린더 이산화탄소 산물은 B.O.C.으로부터 용이하게 입수 가능하다. 이는 하기 사양을 갖는다:

"CP 등급 N4.5" 99.995% 순도(상기 과정에서 사용된 바와 같음)

"연구 등급 N5.0" 99.999% 순도.

"0 등급" 산소를 사용한 상술된 과정의 반복은 최대 0.4%의 불순물(주로 질소일 것임)을 갖는 최종 캐ニ스터를 초래한다.

물론, 가압/방출 주기의 수는 산소 및 이산화탄소 소스가 100% 순수한 것인 경우 이론적인 최대 불순물을 추가로 감소시키기 위해 증가될 수 있다. 이는 소수점 3, 4 또는 5자리까지 계산되는 최대 백분율 불순물 수준을 0으로 감소시키는데 필수적인 주기의 수를 나타내기 위한 간단한 계산이다. 단 캐ニ스터 압력은 1 바 절대 압력까지 또는 그 미만으로 떨어지지 않으며, 산소 및 이산화탄소 실린더로부터의 라인은 캐ニ스터 밸브에 부착하기 전에 기체와 함께 통과하여 흐르는 경우, 임의의 현저한 불순물이 가압/방출 주기 동안 캐ニ스터에 들어갈 것이라고 가정할 필요가 없다.

불순물이 들어가는 추가의 임의의 기회를 감소시키기 위한 정제 과정은 초기 플러싱(fushing) 후 즉시 폴리도카놀 용액을 도입하게 될 것이다. 이러한 방법으로, 폴리도카놀과 함께 도입된 임의의 공기/질소는 이어지는 가압/방출 주기 동안 제거될 것이다.

추가 정제 기술은 연속적으로 충전되는 산소 대기하에서 24 시간 동안, 자석 막대를 사용하여 교반된 상태로 수욕을 유지시킬 수 있다. 이러한 방법으로, 수욕중에 임의의 용해된 질소는 제거될 것이며, 용해된 산소로 대체될 것이다. 이러한 산소화된 수욕으로부터의 캐ニ스터는 충전되면서, 질소 불순물의 가능한 소스로서 수욕을 제거될 것이라고 가정된다.

5, 10, 12 또는 심지어 100번의 가압/방출 주기가 수행될 수 있는 것으로 파악된다.

이러한 방식으로, 상기에서 상세히 기술된 바와 같이, 산소 및 이산화탄소의 적절한 소스를 사용하여, 폴리도카놀, 및 CP 등급 이산화탄소를 이용하여 0.005 미만(주로 질소)의 불순물 백분율 또는 연구 등급 이산화탄소를 이용하여 0.001% 이하의 불순물 백분율을 갖는 산소 및 이산화탄소 혼합물로 캐ニ스터를 충전할 수 있을 것이다. 또는 N6.0 등급 산소를 이용하여 0.0001% 이하의 질소 기체의 불순물 백분율을 갖는 폴리도카놀 및 산소 캐ニ스터를 제조할 수 있을 것이다.

물론 다소 높은 최소 질소 수준을 갖는 이러한 방식의 캐ニ스터의 생산이 어려운 것은 아니며, 예를 들어 가압/방출 주기의 수를 감소시켜 달성될 수 있는 것으로 이해될 수 있다.

또한 대안적인 액체 성분에 의한 폴리도카놀의 치환은 평범한 방식이라는 것으로 이해될 수 있다.

### 실시예 5 – 매우 낮은 질소 캐니스터의 제조

본 발명자들은 현재 유사한 방법을 이용하여, 매우 낮은 질소 캐니스터의 대규모 스케일 제작을 위한 과정을 개발하고 있다. 이러한 공정으로, 두개의 캐니스터를 제작하고, 하나는 5.8 절대압력의 산소를 함유하고, 다른 하나는 약 1.2 바 절대 압력으로 이산화탄소 및 폴리도카놀 용액을 함유한다. 사용시에,  $\text{CO}_2$ /폴리도카놀 캐니스터를, 산소 캐니스터에 연결하여 사용하기 전에 즉시 가압한다. 이는 WO 02/41872-A1[CDE10]에 기술되어 있다.

그러므로, 산소 및 이산화탄소/폴리도카놀 캐니스터에 대해 개별적인 제작 과정이 존재한다. 그러나, 이러한 과정은 폴리도카놀 및 산소, 이산화탄소 또는 두개의 혼합물을 함유하는 단일 캐니스터 생성물의 생산에 적용가능하다는 것은 자명할 것이다.

이러한 과정으로 먼저 산소 캐니스터에 대해 기술하는데, 이는 상단에 표준 밸브 어셈블리를 구비한 양극처리된 알루미늄 캐니스터를 단수화환 것이다. 밸브 어셈블리를 고정시키기 전에, 먼저 산소 라인을 직립형 실린더의 개방된 상단에 10 초 동안 삽입하여 캐니스터에 산소 기체를 흘려보낸다. 라인을 회수한다. 본 단계에서 모든 공기는 제거되지 못하며, 질소 불순물 수준이 대략 5 또는 6%일 것으로 사료된다; 이는 특별히 측정되지 않으나, 공정의 후속 단계에서 측정된 불순물 수준으로부터 추정된다(하기 참조). 보다 긴 시간동안 캐니스터의 풀러싱은 실질적으로 질소 기체 불순물에 대한 값을 변경시킬 것으로 여겨지지 않는다.

밸브 어셈블리를 느슨하게 고정시키고, 캐니스터 벽에 대한 기체를 채운 밀봉을 만들기 위해 캐니스터 및 밸브 어셈블리의 상단 주변으로 충전 해드를 연결시킨다. 산소용 라인은 충전 해드에 연결된다. 캐니스터를 대략 5.5 바 절대압력(bar)의 압력으로 만든다. 본 단계에서의 질소 기체 불순물은 표준 기체크로마토그래피 기술에 의해 약 1%로 측정되었다.

본 단계에서, 대략 1%의 질소 불순물 수준을 갖는 것을 허용하는 것으로 여겨지지만, 임상적 시도의 결과(실시예 1) 이후에, 보다 낮은 질소 함량이 요망되는 것으로 결정되었다. 이러한 이유로, 하기와 같이, 공정에 추가 단계를 추가하였다.

캐니스터와 충전 해드 사이의 밀봉을 유지하면서, 캐니스터의 내용물은 캐니스터의 압력이 1 바라 정도일 때까지 충전 해드를 통하여 배출된다. 상기 실시예 4에서와 같이, 이는 밀봉을 통하여 대기성 공기의 임의의 잠재적 진입을 방지하기 위한 것이다.

캐니스터와 충전 해드 사이의 밀봉을 유지하면서, 압력을 약 5.5 바라로 다시 증가시키고, 1 바라 정도로 방출시킨다. 캐니스터는 5.5 바라  $\pm$  0.4 바라의 최종 압력을 갖는다. 본 단계에서, 기체 크로마토그래피에 의해 측정된 질소 기체 불순물은 약 0.2%이다.

각각의 가압/방출 주기는 누출이 예상되지 않는 약 5의 인자에 의해 잔류하는 공기/질소에 기인한 불순물을 감소시키는 것으로 인식될 것이다. 포지티브 압력이 캐니스터에 항상 유지되기 때문에 누출되지 않는다고 가정하는 것은 합당하다. 100% 순도의 산소 소스를 가정하면, 세번의 가압/방출 주기 후의 이론적 질소 불순물은 대략 0.05%일 것이다. 측정된 질소 수준이 대략 0.2%이기 때문에, 라인에 불순물이 존재하거나 질소가 측정 공정동안 샘플에 들어간 것이다. 불순물 수준이 0.2% 이상인 것으로 적어도 단정지울 수 있다.

폴리도카놀 용액, 또는 임의의 기타 액체 경화제가 상기 공정동안 캐니스터에 첨가되며, 표준 밸브 및 딥튜브가 작은 구멍 메쉬와 같은 포말형성 수단을 포함하는 유닛으로 대체될 수 있는 것으로 자명할 것이다. 최종 단계에서, 캐니스터의 압력은 요구되는 정도, 예를 들어 대략 3.5 바라일 수 있다. 이러한 방식으로, 경화제 및 실질적으로 순수한 산소를 함유한 최종 가압된 캐니스터 생성물이 제조될 수 있다.

현재, 가압된 산소하에서 폴리도카놀 용액을 저장하는 가능한 산화 효과를 포함하는 효과는 전체적으로 이해되지 않는다. 그러므로, 폴리도카놀 용액이 이산화탄소 및/또는 질소하에서 저장되는 두개의 캐니스터 시스템을 갖는 것이 바람직하다.

종래의 생성물(실시예 1에서 사용됨)에서, 폴리도카놀 캐尼斯터 중 기체 혼합물은 25% 질소 및 75% 이산화탄소이다. 질소는 포말의 안정성에 대해 고도의 용융성 이산화탄소의 유효한 효과를 감소시키기 위해 존재한다. 포말 중 이산화탄소 및 질소 둘모두의 함량을 최소화시키기 위해, 본 캐尼斯터는 0.5 바라로 유지된다. 이는, 캐尼斯터가 산소 캐尼斯터에 연결되고 최종 압력이 약 3.5 바라로 상승되는 경우, 질소 함량이 대략 7%로 감소됨을 의미한다.

(1) 캐尼斯터가 오염 위험을 방지하게 위해 대기압 초과를 유지하기 위해 필요하며, (2) 질소의 백분율은 너무 높다는 것을 본 발명자들에 의해 이해되었다. 새로운 캔(can)의 고안은 포말발생 메쉬가 보다 낮은 구멍, 즉 20 마이크론 대신에 5 마이크론을 갖도록 제작되었다. 이러한 수준에서 크기의 차이가 포말에 대한 현저한 효과를 갖지 않는다고 종래에 생각되었지만, 놀랍게도 실제로 메쉬 공극 크기의 감소가, 캐尼斯터에 실질적으로 순수한 이산화탄소를 갖으며, 0.5 바라 대신에 1 바라 정도로 압력을 유지시키는 것으로부터 초래되는, 이산화탄소의 증가된 백분율을 보상하기에 충분하다는 것을 밝혀내었다.

이러한 고안의 폴리도카놀 캐尼斯터, 및 단지 가압된 상술된 바와 같은 산소 캐尼斯터를 사용하여, 얻어진 포말은 대략 1 내지 2%의 질소 불순물을 갖는다.

현재의 과정은 금속 양극처리된 캐尼斯터의 개방 상단으로 이산화탄소 라인을 10 초 동안 삽입하기 위한 것이다. 이후 라인은 회수된다. 본 단계에서, 모든 공기가 제거되지 않으며, 질소 불순물 수준이 대략 5% 또는 6%일 것으로 사료된다. 보다 긴 시간 동안의 캐尼斯터의 플러싱이 실질적으로 질소 기체 불순물에 대한 값을 실질적으로 변경시킬 것으로 여겨지지 않는다.

18 ml의 1% 폴리도카놀 용액을 캐尼斯터에 도입하고, 이산화탄소를 다시 도입하고, 캐尼斯터를 수초 동안 다시 흘려보낸다.

딥튜브, 밸브 및 포말발생 메쉬 유닛을 포함하는 헤드 어셈블리를 느슨하게 고정시키고, 캐尼斯터 벽에 대한 기체를 채운 밀봉을 만들기 위해 캐尼斯터 및 밸브 어셈블리의 상단 주변으로 충전 해드를 연결시킨다. 이산화탄소용 라인은 충전 해드에 연결된다. 캐尼斯터를 대략 1.2 바 절대압력(bar)의 압력으로 만든다. 본 단계에서의 질소 기체 불순물은 측정하지 않았으나, 0.8% 정도일 것으로 예상된다.

산소 캐尼斯터에 연결하여 약 3.5 바라이하로 압력을 형성시킨 후에 변경된 폴리도카놀 캐尼斯터로부터 발생된 포말의 최종 질소 불순물은 하기에 제공되었다:

$$(0.8 \times 1.2 + 0.2 \times 2.3) / 3.5 = 0.4\%$$

## 실시예 6

표준 루어 연결부로서 형성된 각각의 말단에 포트를 갖는 하우징을 포함하는 유닛을 제작하였다. 하우징내에 포트 간의 내부 통로가 존재하며, 통로에는 4개의 메쉬 엘리먼트가 설치되어 포트 간의 흐름이 메쉬를 통하여 흐르도록 요구되었다. 메쉬는 5 마이크론 구멍을 갖는다.

8 ml의 1% 폴리도카놀 용액을 표준 20 ml 시린지로 뽑아낸 후 이러한 시린지를 상술된 메쉬 스택 유닛 중 하나의 포트에 장착하였다. 이후 제 2의 20 ml 시린지를 이용하여, 12 ml의 공기를 뽑아낸 후 메쉬 스택 유닛 상의 다른 두개의 포트에 장착하였다. 메쉬 스택 유닛의 내부 부피를 측정하였으며, 본 목적에 대해 필수적으로 무시할 수 있는, 0.5 ml 미만인 것으로 결정되었다.

이후 공기 및 폴리도카놀 용액을 손으로 1분 동안 가능한한 빠르게 시린지 사이를 왕래시켰다. 달성된 패스(pass)의 수가 15였다.

얻어진 생성물은 눈에 보이는 버블을 지니지 않은 균일한 외관의 백색 액체였다. 이러한 액체의 샘플을 버블 크기에 대해 분석하고 (하기 실시예 9 참조), 얻어진 결과를 하기에 표로 만들었다(표 2).

표 2

버블 직경 ( $\mu$ )	버블의 수	누적 횟수 (%)	횟수 (%)
0-15	1420	28.4	28.4
15-30	1293	54.3	25.9
30-45	1230	78.9	24.6
45-60	819	95.3	16.4
60-75	219	99.7	4.4
75-90	15	100.0	0.3
90-105	0	100.0	0.0
105-120	0	100.0	0.0
120-135	0	100.0	0.0
전체	4996		100.0

실시예 7

상기 실시예 6과 유사한 실험을 5 마이크론 메쉬를 각각 포함하는 4 메쉬 유닛을 함유하는 하우징과 함께 수행하였다. 이 때에, 10 ml의 1% 폴리도카놀 용액을 하나의 20 ml 시린지로 뽑아내고, 10 ml의 공기를 다른 20 ml 시린지로 뽑아내었다. 공기 및 폴리도카놀을 손으로 2 분 동안 가능한 빠르게 왕복시켰다; 27번의 패스를 달성하였다.

얻어진 생성물은 눈에 보이는 버블이 존재하지 않는 균일한 외관의 백색 액체였다. 이러한 액체 샘플을 버블 크기에 대해 분석하고(하기 실시예 9 참조), 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

버블 직경 ( $\mu$ )	버블의 수	누적 횟수 (%)	횟수 (%)
0-15	2387	47.8	47.8
15-30	1293	73.7	25.9
30-45	969	93.1	19.4
45-60	309	99.2	6.2
60-75	32	99.9	0.6
75-90	4	100.0	0.1
90-105	2	100.0	0.0
105-120	0	100.0	0.0
120-135	0	100.0	0.0
전체:	4996		100.0

실시예 8

상기 실시예 6 및 7과 유사한 실험을 11 마이크론 메쉬를 각각 포함하는 4 메쉬 유닛을 함유한 하우징과 함께 수행하였다. 8 ml의 1% 폴리도카놀 용액을 하나의 20 ml 시린지에 뽑아내고, 12 ml의 공기를 다른 하나의 20 ml 시린지에 뽑아내었다. 공기 및 폴리도카놀을 1 분 동안 손으로 가능한 빠르게 왕복시켰다; 25번의 패스를 달성하였다.

얻어진 생성물은 눈에 보이는 버블이 존재하지 않는 균일한 외관의 백색 액체였다. 이러한 액체 샘플을 버블 크기에 대해 분석하고(하기 실시예 9 참조), 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

버블 직경 ( $\mu$ )	버블의 수	누적 횟수(%)	횟수(%)
0-15	620	12.4	12.4
15-30	753	27.5	15.1
30-45	1138	50.3	22.8
45-60	1279	75.9	25.6
60-75	774	91.4	15.5
75-90	331	98.0	6.6
90-105	85	99.7	1.7
105-120	15	100.0	0.3
120-135	1	100.0	0.0
전체:	4996		100.0

#### 실시예 9: 버블 크기측정 기술

상기 실시예 6 내지 8로부터 포말의 버블 크기 분포를 측정하기 위해 사용되는 버블 크기측정 기술은 현미경을 통하여 버블의 이미지를 컴퓨터 분석함을 포함한다. 작은 포말의 샘플을 특별히 제작된 각 측면 상에 마운팅된 37 마이크론의 스페이서를 갖는 슬라이드 상에 중착시켰다. 이후 추가 슬라이드를 샘플 및 스페이서의 상단에 조심스럽게 위치시키므로써, 37 마이크론 두께의 층으로 샘플을 분산시켰다. 이후 37 마이크론의 버블층의 일부의 디지털 이미지를 기록하고, 처리하였다: 이미지상에서 버블은 고리로 나타났으며, 고리는 버블의 가장 바깥쪽 직경을 나타낸다. 각각의 버블을 개별적으로 확인하여 개수하고, 이의 직경을 계산하였다. 직경이 37 마이크론에 대한 버블에 대해, 버블이, 이미지 상의 고리의 직경이 일그러지지 않은 버블의 직경 보다 크게 될 정도로 평탄화된 것으로 추측되었다. 일그러지지 않은 버블의 본래 직경을 계산하기 위한 알고리즘을 적용하였다. 37 마이크론 이하의 버블에 대해, 버블이 윗쪽 슬라이드의 아래부분에 대해 부유되고 일그러지지 않는 것으로 추측되었다. 디지털 이미지의 시각적 검사로부터, 이는 겹쳐진 버블 이미지가 완전히 부재하거나 매우 드물기 때문에 비합리적인 추측으로 여겨지지 않는다. 그럼에도 불구하고, 이러한 것이 개발되자 마자, 10 마이크론 캡을 갖는 슬라이드 세트 및 적합하게 개조된 소프트웨어를 사용하여 실험을 반복할 수 있어, 실질적으로 모든 버블이 슬라이드 사이에 평탄하게 될 것이다.

#### 실시예 10

상기 실시예 6, 7 및 8을 하기 방법을 사용하여 반복하였다.

폴리도카놀 용액을 실시예 6, 7 및 8에 기술된 바와 같이 20 ml 시린지로 뽑았으며, 과량의 용액을 뽑은 후 용액이 적절한 부피의 폴리도카놀 용액으로 존재할 때까지 용액이 노즐 위쪽으로 배치되도록 하였다. 이러한 방법으로, 시린지, 특히 노즐에서 임의의 공기 공간을 제거하였다.

이후 폴리도카놀-충전된 시린지를 메쉬 유닛, 시린지가 위쪽을 향하도록 지향된 어셈블리, 및 용액으로 채워진 메쉬 유닛에 연결하였으며, 모든 공기 버블을 제거하였다.

의학 등급 산소(99.5% 순도)의 실린더로부터의 라인을, 플런저를 제거하면서 20 ml 시린지의 루어 연결부에 연결하였다. 산소 라인 및 시린지 배럴 및 루어 연결부를 실린더로부터의 산소로 10 초동안 흘려주었다. 이후 산소 라인을 제거하고, 산소 공급을 유지하고, 시린지 플런저를 배럴에 삽입하고, 플리저를 감압시켰다. 이후 산소 라인을 시린지 루어에 재부착하고, 산소의 압력을 시린지 플런저를 눌러서 시린지가 산소로 채워지게 하였다.

산소 시린지를 즉시 메쉬 유닛에 연결시키고, 실시예 6, 7 또는 8에 기술된 포말 발생 과정을 수행하였다.

#### 실시예 11

상기 실시예 10에 기술된 바와 같이 폴리도카놀 용액으로 채워진 시린지 및 메쉬 유닛을 접혀질 수 있는 "글러브 박스(glove box)"(용기의 내용물을 사용자에 의해 조작되도록 용기의 벽에 도입된 통합된 글러브를 구비한 밀봉가능한 용기)에 배치시켰다. 추가로, 빈 시린지를 글러브 박스에 배치시켰다. 이후 박스를 진공 소스에 밀봉되게 연결시키고, 이에 의해 접혀지므로써 실질적으로 모든 공기를 제공하였다. 이후 진공 소스를 99.995% 순도의 산소의 소스로 대체하고, 글로브 박스를 이러한 소스로부터 산소로 채웠다; 산소 공급을 유지하고, 작은 벤트(vent)를 산소 첨가 지점과는 반대로 글러브 박스의 벽에서 개방하였다. 빈 시린지를 산소를 채우기 위한 상기 실시예 10에 기술된 과정을 글로브 박스내에 99.995% 순도의 산소 공급을 사용하여 수행하였다. 이후 실시예 6, 7 및 8에 기술된 과정을 수행하여 포말을 발생시켰다.

### 실시예 12

폴리도카놀 시린지 및 메쉬 유닛을 상기 실시예 10과 같이 제작하였다. 시린지를 물탱크에 담그고 플런저를 제거하였다. 시린지 배럴이 물 전체가 완전히 에어포켓이 존재하지 않도록 하자마자, 스톱퍼(stopper)로 루어 노즐을 잠궜다. 시린지 배럴을 노즐의 윗쪽으로 향하게 고정시키고, 99.9999% 순도의 산소 실린더로부터의 라인을 먼저 펴징한 후, 시린지 배럴으로 도입시켰다. 모든 물을 산소로 대체하는 경우(노즐 중의 물이 이동되도록 처리함), 플런저를 삽입하고, 시린지를 물탱크로부터 제거하였다. 이후 실시예 10의 과정을 수행하여 메쉬 유닛에 시린지를 연결하고, 포말을 생성시켰다.

상기 실시예 4와 같이, 이러한 과정은 시린지를 충전하기 전에 99.9999% 순도 산소의 연속적으로 새로이 공급되는 분위기 하에서 24 시간 동안 물탱크를 저장하므로써 정제될 수 있다.

### 실시예 13

실시예 10 내지 12의 변형에 있어서, 메쉬 유닛을 간단한 연결부 또는 세방향 밸브로 대체할 수 있으며, 모든 다른 것에 대하여, 기술은 허용가능한 포말을 형성시키기 위해 더 많은 패스를 요구하는 것을 제외하고 동일하게 유지될 수 있다. 기체 및 액체를 통과시키는 표준 연결부 또는 세방향 밸브의 구멍은 가장 큰 치수가 약 0.5 mm 내지 3 mm일 수 있다. 이러한 구멍을 통하여 액체 및 기체를 반복적으로 통과시킴으로써, 실시예 6 내지 12의 방법의 의해 수득되는 것 보다 현저하게 큰 버블 크기를 갖는 유용한 포말을 수득할 수 있다. 이러한 기술은 통상적으로 "테사리(Tessari)" 기술로서 공지되었다. 본 발명자들은 테사리 기술로 실험하였으며, 버블의 크기 및 분포가 공기에 대한 기체의 비율 및 구멍을 통과하는 기체 및 액체의 패스의 수에 따라 광범위하게 변함을 밝혀내었다. 테사리 포말에 대한 평균 버블 크기는 대략 300 마이크론인 것으로 문헌에 보고되었다. 테사리 기술을 사용하여 달성할 수 있는 것은 대략 70 마이크론의 평균 버블 크기를 갖는 포말이며, 이럼에도 불구하고, 기체에 대한 액체의 비율이 약 40% 액체, 60% 기체로 증가될 수 있다.

본 실시예에서, 테사리 기술은 요망되는 밀도 및 버블 크기의 포말을 제조하기 위해 상기 기술된 제한내에서 매우 낮은 백분율의 질소 불순물을 갖는 기체를 사용하여 개조될 수 있다.

### 실시예 14

캐尼斯터를 5 마이크론 구경 크기를 갖는 메쉬 더미 유닛과 함께, 한쌍의 작은 공기 입구 구멍과 함께 제공된 딥튜브 및 표준 밸브 어셈블리를 갖는 WO 00/72821-A1에 기술된 유형으로 제작하였다. 밸브의 구멍의 크기를 WO 00/72821-A1에 기술된 밸브 배열(1.1 g/ml 내지 1.6 g/ml의 밀도의 포말을 생산하기 위해 고안됨)과 비교하여 약간 확장되었다. 이러한 변형의 목적은 메쉬 스택을 통과하는 혼합물에서 기체에 대한 액체의 비율을 증가시키기 위한 것이다.

캐尼斯터를 18 ml의 1% 폴리도카놀 용액으로 채우고, 산소, 이산화탄소 및 질소의 혼합물로 가압하였다. 이후 포말이 분산되었다.

이러한 과정을 상이한 밸브 구경의 크기 및 생산되는 포말의 수에 대해 반복하였으며, 이러한 모든 것은 백색 액체의 외관 및 0.3 내지 0.5 g/ml의 밀도를 갖는다. 버블 크기 분석을 이러한 각각의 포말에 대해 수행하였으며, 평균 버블 크기는 직경이 50 내지 80 마이크론인 것으로 나타났다.

### 실시예 15

딥튜브의 길이 및 직경이 밸브 유닛의 개구의 크기 보다 작게 조절한 것을 제외하고 상기 실험을 반복하였다. 짧아진 딥튜브가 캐尼斯터에서 액체 수준에 도달하도록 하기 위하여 캐尼斯터의 액체 부피를 증가시키는 것이 필수적이다. 상기 실시예 6에서 기술된 바와 같이 동일한 유형의 포말을 생산하는 것이 가능하다.

## 실시예 16

본 발명자들은 상술한 바와 같이 불순물 수준의 질소를 갖는 순수한 산소 또는 산소 및 이산화탄소 제형을 사용하여 상기 실험을 재연함을 구상하였다. 실시예 4 및 5에 기술된 것과 동일한 기술을 매우 낮은 수준의 질소 불순물을 생산하기 위해 수행할 수 있다.

## 실시예 17 사전-가압된 용기

WO 00/72821-A1에 기술된 바와 같이, 본 발명에 따른 치료학적 포말의 발생을 위한 통상적인 기구를 도 14에 나타내었다.

캐니스터는 에폭시 수지로 코팅된 내측 표면인 알루미늄벽(1)을 갖는다. 캐니스터의 바닥(2)은 안쪽으로 반구형이다. 15 ml의 1% 부피/부피 폴리도카놀/20 mmol 포스페이트 완충 살린 용액/4% 에탄올을 함유한 캐니스터 내부 챔버(4)는 100% 산소로 1 분 동안 사전 퍼짐한 후, 요구되는 기체 혼합물로 채워진다.

표준 1 인치 직경의 에코솔(Ecosol™) 에어로졸 밸브(5)(Precision Valve, Peterborough, UK)는 용액으로 채워진 멸균 부 뒤 캐니스터의 상부에 크림핑되며, 구동기 캡(6)을 감압시키므로써 활성화시켜 시린지 또는 다방향 연결부(기재되지 않음)가 장착된 루어를 연결시키기 위한 크기의 출구 노즐(13)을 통하여 내용물을 방출할 것이다. 추가 연결부(7)는 표준 밸브의 바닥에 위치하며, 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 고리(8)에 고정된 네개의 나일론 66 메쉬를 탑재하며, 이는 모두 말단이 개방된 폴리프로필렌 케이싱내에 있다. 이러한 메쉬는 6 mm의 직경을 가지며, 20  $\mu\text{m}$  공극으로 이루어진 14% 열린 지역을 가지며, 메쉬는 3.5 mm로 이격되어 있다.

추가 연결부(9)는 연결부의 바닥 상에 위치하여 메쉬를 고정시키고, 텁 튜브(12)를 탑재하는 하우징(10)을 수용하고 기체를 챔버(4)로부터 구동기(6)의 작동 상에서 딥-튜브를 상승시키는 액체의 흐름으로 들이는 기체 수용 홀(11a, 11b)를 포함한다. 이는 삽입물과 함께 제공되는 Ecosol™ 디바이스(Precision Valve, Peterborough, UK에서 제공됨)에 의해 편리하게 규정된다. 홀(11a, 11b)은, 밸브 하우징의 기재(딥-튜브의 상단)에서 액체 조절 오리피스의 단면적에 대한 홀의 비율의 전체합이 요구되는 기체/액체 비율을 제공하도록 조절되는 단면적을 갖는다.

## 실시예 18 고정 수단 및 메쉬 스택 셔틀을 구비된 용기

WO 02/41872-A1에 기술된 바와 같이, 본 발명에 따른 고정 수단(engaging) 및 메쉬 스택 셔틀과 함께 제공된 용기를 포함하는 디바이스는 도 15에 나타내었다. 디바이스는 수성 경화 액체 및 비반응성 기체 분위기용 저압 용기(1), 생리학적으로 허용되는 혈액-분산성 기체용 용기(2) 및 연결부를 포함하는 고정 수단(3)을 포함한다.

생리학적으로 허용되는 혈액-분산성 기체용 용기(2)는 요구되는 기체 혼합물로 5.8 바 절대 압력으로 충전되며, 용기(1)은 불활성 기체로 충전된다. 용기(2)는 사용시에 용기(1)를 대략 3.5 바 절대 압력으로 가압되며, 이후 포말이 요구되기 전 까지 폐기된다. 따라서, 두개의 용기는 하기에서 PD[폴리도카놀] 캔(1) 및 O<sub>2</sub> 캔(2)으로서 언급될 것이며, 용어 "바이-캔(bi-can)"은 두개의 용기의 개념을 칭하는 것으로 사용될 것이다.

각각의 캔(1,2)은 스냅-피트 마운팅(snap-fit mounting)(4,5)와 함께 제공된다. 이는 동일한 몰딩으로서 제조될 수 있다. 스냅-피트부(4,5)는 높은 마찰력을 갖는 각각의 캔(1,2)의 크리프-온(crimped-on) 마운팅 컵(6,7)과 연결된다. 연결부는 두개의 할브(halve)(8,9)로 이루어지며, 마찰력은 사용자가 두개의 연결된 캔(1,2)를 잡고 연결부(3)와 캔 사이의 미끄러짐 없이 서로에 대해 연결부 할브(8,9)를 회전시킬 수 있다. 각각의 캔 마운팅(6,7)은 연결부의 두개의 할브(8,9)의 적절한 표면 상에 존재하는 매트 갈퀴(12,13)를 걸기 위한 스냅-피트 홀(10,11)을 갖는다.

연결부(3)는 다수의 주입 몰딩을 포함하는 어셈블리이다. 연결부의 두개의 할브(8,9)는 두개의 동심튜브로서 함께 고정시키는 캠 트랙 슬리브(cam track sleeve) 형태이다. 이러한 튜브는 다른 절반 상에 폭 들어간 캠 트랙(15)을 거는 다른 절반 상의 프라우드(proud) 핀(14)에 의해 연결된다. 캠 트랙은 세개의 잠금 위치를 갖는다. 제 1의 멈춤쇠는 저장을 위한 잠금 위치이다. 이러한 멈춤쇠 상의 특별한 안전은 한 슬리의 말단과 다른 하나 사이의 간격에서 제거가능한 칼라(16)를 배치시킴으로써 제공된다. 이러한 칼라(16)가 제거될 때까지, 제 1 멈춤쇠 위치를 지나서 슬리브를 회전시키는 것은 불가능하다. 이는 연결부의 우발적인 장동에 대해 안전하게 한다.

캡 트랙 슬리브(8,9)는 개별적인 항목으로서 ABS로부터 몰딩된 주사이며, 후에 이들이 멈춤쇠 장착된 캡 트랙의 제 1 스텁 상에서 서로 결리도록 결합된다. 결합된 슬리브는 4개의 위치된 갈퀴를 통해 O<sub>2</sub> 캔(2) 마운팅 플레이트(5) 상으로 유닛으로서 스냅-피팅된다. 안전 칼라는 O<sub>2</sub> 캔 서브어셈블리를 제조하는 시점에 부가된다.

연결부(3)는 PD 캔(1)에 인접한 연결부 절반(8) 상에 메쉬 스택 셔틀(17)을 포함하는 일련의 포말형성 요소를 내부에 포함한다. 메쉬 스택 셔틀(17)은 20  $\mu\text{m}$ 의 메쉬 홀 크기 및 대략 14%의 개구 영역을 갖는 4개의 주사 몰딩 디스크 필터, 및 두개의 캐니스터에 누출되지 않는 연결에 적합한 두개의 말단 고정부로 이루어진다. 이러한 성분은 사전 결합되고 메쉬 주위에 기체로 충전된 밀봉을 제공하는 오버몰딩 주위에 둘러싸여지고 추가 주사 몰딩 작동에서 삽입물로서 사용되며, 메쉬 스택 셔틀의 외부 표면을 규정한다. 스택(17)의 말단 고정부는 두개의 캔 사이에 기체 이동의 불가능을 확보하기 위하여 두개의 캔(1,2)의 스템 밸브(19,20)에 대해 기체로 채워진 면 및/또는 테두리 밀봉을 제공하기 위해 고안된다.

메쉬 스택 셔틀(17)은 방부성 환경에서 함께 성분을 푸시-고정화시킴으로써 PD 캔 밸브(19) 상에 결합된다.

PD 캔(1) 및 부착된 셔틀(17)은 연결부(3) 및 부착된 O<sub>2</sub> 캔(2)에 제공되며, 슬라이딩은 PD 캔(1) 상의 마운팅 플레이트(4)에서 짹지어진 홀(10)로 연결부로의 연결부(3)의 PD 캔 측면 상에 4개의 위치하는 갈퀴(12)를 스냅-피팅시키기 위해 적장히 제조된다. 이로 시스템의 어셈블리가 완료된다. 이러한 상태에서, O<sub>2</sub> 캔(2)의 스템 밸브(20)와 스택으로부터 웅성 뿐만 아니라 출구에 대해 밀봉을 형성하는 지점 사이에 대략 2 mm의 간극이 존재한다.

안전 칼라(16)가 제거되는 경우, 두개의 캔(1,2)을 움켜잡고, O<sub>2</sub> 캔 밸브(20)를 고정시키고 개방하기 위해 다른 절반에 대해 연결부(3)의 한 절반을 회전시킬 수 있다.

연결부(3)의 회전이 제 2의 멈춤쇠 위치에서 계속됨에 따라, PD 캔 밸브(19)는 전부 개방된다. O<sub>2</sub> 캔(2)으로부터의 기체 흐름은 스템 밸브(20)에서 작은 출구 홀(21)에 의해 제한된다. 기체 압력을 3.45 바 ± 0.15 바의 수준으로 두개의 캔 사이를 (거의) 평행을 유지시키기 위해 제 2의 멈춤쇠 위치에서 약 45초가 소요된다.

제 2 멈춤쇠 위치에서 45초를 머문 후에, 연결부(3)는 사용자에 의해 제 3의 멈춤쇠 위치에서 추가로 회전된다. 이러한 위치에서, 두개의 캔(1,2)은 분리되어, PD 캔(1)은 연결부와 PD 캔 사이에 계류된 연결부의 절반(8) 및 셔틀 어셈블리(17)로 남는다. O<sub>2</sub> 캔(2)은 이러한 지점에서 폐기된다.

표준 1 인치 직경 에어로졸 밸브(19)(Precision Valve, Peterborough, UK)를 용액으로 멀균 충전 전 또는 후에 PD 캔(1)의 상단으로 클립핑되고, 에어로졸 밸브 구동기 메카니즘으로써 작용하는 메쉬 스택 셔틀(17)를 감압시키므로써 활성화되어 시린지 또는 다방향 연결부(미도식됨)의 고정된 루어를 고정시킬 수 있는 크기의 출구 노즐(22)을 통하여 내용물을 방출시킬 수 있다.

#### 실시예 19: 메쉬 스택의 메쉬 물질에 대한 변화로부터 포말의 물리적 성질의 효과를 평가하기 위한 연구

본 연구는 캐니스터에서 기체 압력 및 기체 조성의 변경을 조합하여, 20 마이크론 내지 5 마이크론의 셔틀 메쉬 크기 변경에 대한 포말 성질의 효과를 약술한 것이다. 본 연구는 0.8 이하의 질소 농도가 바람직하다는 발명자들의 이해 전에 시작하였다. 주된 목적은 20 마이크론 메쉬 대신에 5 마이크론의 사용이 폴리도카놀 캐니스터에 종래 의도적으로 도입되는 25% 질소의 제거에 대한 보충 여부를 시험하기 위한 것이다. 본 실시예 및 하기 실시예에서 언급되는 "100%" 이산화탄소 및 "100%" 산소는 약 1 내지 2%의 질소 불순물의 포말으로서 생산되는 것으로 실시예에서 기술된 질소 불순물 및 최종 이중 캐니스터 생성물의 수준을 도입한 것이다.

두개의 상이한 조성물이 사용되었다. 하나는, 1% 폴리도카놀 용액 및 75%/25%의 CO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> 분위기를 함유하는 캐니스터를 0.5 바 절대 압력으로 만들었으며, 다른 캐니스터는 산소와 함께 5.9 바 절대 압력으로 가압되었다. 다른 하나는, 1% 폴리도카놀 용액을 함유한 캐니스터는 100% CO<sub>2</sub>로 1.2±0.1 바 절대 압력으로 가압되었으며, 다른 캐니스터는 산소로 5.8±0.1 바 절대 압력으로 가압된다.

본 연구의 목적은 통용되는 기체 분위기를 갖는 0.5 바의 PD 캐니스터 절대 압력 및 충전기체로서 100% CO<sub>2</sub>를 갖는 1.2 바의 PD 캐니스터의 절대 압력에 대해 5 마이크론 및 20 마이크론 셔틀 메쉬를 사용하여 수득된 결과를 시험하고 비교하기 위한 것이다.

#### 물질 및 방법:

모든 샘플 제조는 분위기에 대한 노출시간을 최소로 유지시키면서 라미나 흐름 부스(laminar flow booth)에서 수행되었다.

클래스 100K 클린룸 몰딩 설비에 6 mm 직경의 나일론 6/6 직포 메쉬의 스택을 함유한 셔틀 유닛을 사용하였다. 이는 하기 표 3에 나타낸 하기 양태로 차이가 난다.

표 5. 20  $\mu\text{m}$  및 5  $\mu\text{m}$  메쉬를 비교한 물리적 특징

메쉬 유형	두께( $\mu\text{m}$ )	공극 크기( $\mu\text{m}$ )	개구 영역(공극의 % 영역)	실 직경( $\mu\text{m}$ )
5 $\mu\text{m}$	100	5	1	37
20 $\mu\text{m}$	55	20	14	34

바이오렐리언스사(Bioreliance Ltd, Stirling, Scotland, U.K.)는 표 4의 포뮬러에 대한 조절된 조건하에서 본 연구를 위해 1% 폴리도카놀 용액을 제조하였다.

표 6. 1% 폴리도카놀 용액의 조성

물질	양	1000 g 당
	% w/w	
폴리도카놀	1.000	10.00 g
에탄올 96% EP	4.200	42.00 g
인산수소이나트륨 이수화물 .EP	0.240	2.40 g
인산이수소칼륨 . EP	0.085	0.85 g
0.1M 나트륨히드록사이드 용액 [pH:7.2-7.5의 조절을 위해 사용]	q.s.	q.s.
0.1M 염산	q.s.	q.s.
주사용 물. EP [최종중량 조절을 위해 사용]	100.00%에 대해 대략 94.475 q.s.	1000.00 g에 대해 대략 744.75 g q.s.
전체:	100.00%	1000.00 g

폴리도카놀 용액을 깨끗한 유리 스크류 상부 뚜껑으로 막기 전에 0.2 마이크론 필터를 사용하여 멸균 여과하였다.

바이-캔 어셈블리를 표 5에서 상세히 기술된 기체 혼합물 및 폴리도카놀 캐니스터의 압력의 사양을 시험하기 위해 제조하였다.

표 7. 각 처리군에 대한 PD 캐니스터 제조의 개요

캐니스터 라벨	샘플 유형	기체 조성	기체 압력 (바 절대압력)	메쉬 공극 크기 ( $\mu\text{m}$ )
C	대조군 1	75% CO <sub>2</sub> /25% N <sub>2</sub>	0.5	20
D	시험 1	75% CO <sub>2</sub> /25% N <sub>2</sub>	0.5	5
A	대조군 2	100% CO <sub>2</sub>	1.2	20
B	시험 2	100% CO <sub>2</sub>	1.2	5

실험 시리즈의 시험 순서는 주변 실험실 온도의 변화가 1/2 분리 시간 결과에 영향을 미치는 바, 중요하다. 실험은 하나의 샘플 유형의 모든 시험에 비해 샘플 유형을 통하여 주기적으로 진행한 후, 다른 샘플 유형에 대해 모두 수행하였다. 이는 실험을 통하여 실험실 온도의 임의의 흐름의 영향을 최소화시켰다. 실험실 온도를 가능한한 20°C에 근접하게 유지하였다.

또한, 1/2 분리 시간 디바이스가 연속적인 실험 측정 사이의 세척 및 건조 후에 주변 실온에 거의 평형하게 하는 것이 필수적이다.

#### 시험의 요약:

본 연구에서의 바이-캔 상에서 수행된 시험 및 사양은 표 6에 요약하였다.

표 8. 시험 및 사양의 요약

	시험	사양
1	디바이스의 외관	캐尼斯터 또는 밸브의 부식이 없음 누출 및 외부 손상의 표시가 없음
2	기체 압력 폴리도카놀 캐尼斯터 산소 캐尼斯터	유형 2 샘플에 대해 1.10 내지 1.30 바 절대압력 유형 1 샘플에 대해 0.4 내지 0.6 바 절대압력 4.9 내지 5.9 바 절대압력
3	포말의 외관	작동시에 백색 포말이 생산됨. 포말을 가라앉힌 후에, 맑고 무색의 액체가 관찰됨.
4	용액의 pH (붕괴된 포말)	6.6 내지 7.5
5	포말 밀도	0.10 내지 0.16 g/ml
6	포말 1/2 분리 시간	150 내지 240 초
7	버블 크기(직경 분포) < 30 $\mu\text{m}$ 30 $\mu\text{m}$ 내지 280 $\mu\text{m}$ 281 $\mu\text{m}$ 내지 500 $\mu\text{m}$ >500 $\mu\text{m}$	$\leq 20.0\%$ $\geq 75.0\%$ $\leq 5.0\%$ 없음
8	미립자(보이거나 약간 보임)	Ph. Eur.을 따름
9	미립자(약간 보임)	붕괴된 포말은 ml 당 1000개이하의 $\geq 10 \mu\text{m}$ 입자를 함유하고, 100 개이하의 $\geq 25 \mu\text{m}$ 입자를 함유.
10	GC 법에 의해 폴리도카놀 확인	참고문헌 제조과 균등한 GC 패턴 및 잔류 시간
11	폴리도카놀 검정	0.90 내지 1.10% w/w
12	관련된 물질	$>0.20\%$ 영역에서 단일 확인된 불순물 없음 $>0.10\%$ 영역에서 단일 확인된 불순물 없음 $\leq 4.0\%$ 영역의 전체 불순물

#### 결과:

표 5에 기술된 바와 같이 제조된 바이-캔 상에서 표 6에 기술된 시험의 결과는 하기 문단에 요약하였다.

#### 디바이스 및 포말의 외형

모든 경우에서, 디바이스의 외관은 디바이스가 캐尼斯터 또는 밸브의 부식을 나타내지 않으며 누출 및 외부 손상의 표시가 없는 것으로 사양에 따랐다. 변경된 PD 캐尼斯터의 작동시에, 백색 포말이 생산되었다. 포말을 가라앉힌 후에, 맑고 무색의 액체가 관찰되었다.

#### 밀도, 1/2 분리 시간 및 pH

모든 디바이스로부터의 포말은 밀도 및 1/2 분리 시간 사양에 따른다. 그러나, 하나의 예상치 못한 낮은 결과가 얻어졌으나(C1 캐尼斯터 1), 추가의 두개의 디바이스가 예상되는 바와 같이 작동되는 것으로 시험되었다. 낮은 결과에도 불구하고, 평균적으로 사양에 따른다. 일반적으로, 5  $\mu\text{m}$  셔틀을 통해 발생된 포말은 보다 긴 1/2 분리 시간을 갖았다. 결과는 표 7에 요약되었다.

발생된 포말의 평균 pH는 사양에 따른다. 그러나, 100% CO<sub>2</sub> 캐니스터로부터 생산된 포말은 사양의 검출의 최저 한계에 근접하였으며, 일예(C2 캐니스터 4)에서, 단지 사양 미만이었다. 결과는 표 7에 요약되었다.

산소 캔 및 폴리도카놀 캔의 기체 압력은 모든 경우에 사양에 따른다. 일예(C1 캐니스터 6)에서, 예상된 것 보다 약간 낮은 산소 캐니스터 압력이 기록되었다. 결과는 표 7에 요약되었다.

표 9. 포말 밀도, 1/2 분리 시간, pH 및 캐니스터 기체 압력을 요약한 표

시험 조건	밀도 (g/cm <sup>3</sup> )	1/2 시간 (초)	가스압력 (bars abs)		
			pH	산소	PD
사양	0.10-0.16	150-240	6.6-7.5	4.9-5.9	0.4-0.6
<b>100% CO<sub>2</sub>, 1.2 Bar, 20 μm 메쉬</b>					
캐니스터 A1	0.12	164	6.7	5.6	1.1
캐니스터 A2	0.13	150	6.7	5.5	1.1
캐니스터 A3	0.13	153	6.6	5.8	1.1
캐니스터 A4	0.15	154	6.5	5.5	1.1
캐니스터 A5	0.13	154	6.7	5.6	1.1
캐니스터 A6	0.15	154	6.5	5.6	1.1
평균	0.13	155	6.6	5.6	1.1
<b>100% CO<sub>2</sub>, 1.2 Bar, 5 μm mesh</b>					
캐니스터 B1	0.12	182	6.6	5.4	1.1
캐니스터 B2	0.12	169	6.7	5.6	1.1
캐니스터 B3	0.14	162	6.6	5.4	1.1
캐니스터 B4	0.1	173	6.7	5.7	1.1
캐니스터 B5	0.12	168	6.6	5.6	1.1
캐니스터 B6	0.15	161	6.5	5.4	1.1
평균	0.13	169	6.6	5.5	1.1
<b>75% CO<sub>2</sub>/25% N<sub>2</sub>, 0.5 Bar, 20 μm mesh</b>					
캐니스터 C1	0.14	157#	6.9	5.4	0.6
캐니스터 C2	0.15	182	6.9	5.5	0.6
캐니스터 C3	0.13	193	6.9	5.4	0.6
캐니스터 C4	0.15	183	6.9	5.7	0.6
캐니스터 C5	0.15	192	6.8	5.6	0.5
캐니스터 C6	0.15	191	6.9	5.0	0.6
캐니스터 C11	0.14	189	7.0	5.7	0.6

캐나스터 C12	0.13	179	7.0	5.4	0.6
평균	0.14	183	6.9	5.5	0.6

**75% CO<sub>2</sub>/25% N<sub>2</sub>, 0.5 Bar, 5 μm mesh**

캐나스터 D1	0.15	203	6.9	5.4	0.6
캐나스터 D2	0.12	209	7.0	5.6	0.6
캐나스터 D3	0.16	198	6.8	5.6	0.6
캐나스터 D4	0.12	205	6.9	5.7	0.6
캐나스터 D5	0.12	208	6.9	5.4	0.6
캐나스터 D6	0.15	205	6.9	5.6	0.6
평균	0.14	205	6.9	5.6	0.6

**버블 크기 분포:**

모든 조건에 대한 버블 크기는 >500 μm에서 하나의 과다하게 큰 버블에서 평균값을 갖는 대조군 1(C)를 제외하고 사양에 따른다. 결과는 표 8에 요약되었다.

**표 10. 발생된 포말의 버블 크기 분포를 요약한 표**

	버블 직경 (μm)			
	<30	30-280	281-500	>500
사양	<=20%	>=80%	<=5%	없음
<b>100% CO<sub>2</sub>, 1.2 Bar, 20 μm mesh</b>				
캐나스터 A1	8.2%	89.5%	2.3%	0
캐나스터 A2	8.1%	89.7%	2.2%	0
캐나스터 A3	7.9%	85.3%	6.8%	0
캐나스터 A4	9.0%	88.3%	2.6%	1
캐나스터 A5	7.9%	90.7%	1.5%	0
캐나스터 A6	11.0%	88.1%	0.9%	0
평균	8.7%	88.6%	2.7%	0
<b>100% CO<sub>2</sub>, 1.2 Bar, 5 μm mesh</b>				
캐나스터 B1	7.8%	91.8%	0.4%	0

캐니스터 B2	5.5%	94.2%	0.3%	0
캐니스터 B3	8.6%	90.7%	0.7%	0
캐니스터 B4	8.8%	91.1%	0.2%	0
캐니스터 B5	7.7%	92.2%	0.0%	0
캐니스터 B6	8.2%	91.3%	0.5%	0
평균	7.8%	91.9%	0.4%	0

**75% CO<sub>2</sub>/25% N<sub>2</sub>, 0.5 Bar, 20 μm mesh**

캐니스터 C1	8.9%	87.2%	3.9%	0
캐니스터 C2	10.0%	89.3%	0.6%	0
캐니스터 C3	8.9%	86.5%	4.5%	1
캐니스터 C4	9.7%	87.7%	2.5%	4
캐니스터 C5	10.7%	87.9%	1.5%	0
캐니스터 C6	10.1%	88.0%	1.9%	0
캐니스터 C11	9.6%	89.5%	1.0%	0
캐니스터 C12	11.0%	87.6%	1.4%	0
평균	9.7%	88.1%	2.5%	1.0

**75% CO<sub>2</sub>/25% N<sub>2</sub>, 0.5 Bar, 5 μm mesh**

캐니스터 D1	7.8%	92.0%	0.2%	0
캐니스터 D2	8.1%	91.4%	0.6%	0
캐니스터 D3	10.9%	89.0%	0.1%	0
캐니스터 D4	8.5%	91.2%	0.2%	0
캐니스터 D5	8.8%	91.1%	0.1%	0
캐니스터 D6	10.2%	89.8%	0.0%	0
평균	9.0%	90.7%	0.2%	0

# 대조군 1으로부터의 값, 캐니스터 1은 평균에 포함되지 않는다.

**미립자(약간 보이는 것)**

모든 캐니스터로부터의 봉괴된 포말은 미립자에 대해 사양에 따르는데, 이러한 범위 내에서 1,000 개 이하의  $\geq 10 \mu\text{m}$  미립자 및 100개 이하의  $\geq 25 \mu\text{m}$  미립자가 존재한다. 100% CO<sub>2</sub> 기체 혼합물을 갖는 것은 전반적으로 가장 작은 수의 미립자를 제공한다. 봉괴된 포함에 관찰되는 보이는 미립자는 존재하지 않는다. 결과는 표 7에 요약되었다.

각 디바이스로부터의 포말의 외관은 사양에 따른다. 모든 캐니스터의 외관은 사양에 따른다.

**표 11. 하우스 방법 MS 14에서의 약간 보이는 미립자**

장치 번호	ml 당 갯수			용기(18 ml) 당 갯수			결과
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 10\text{-}25\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 10\text{-}25\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	
Ref A Can 7 281.6	271.4	10.2	5,069	4,885	184	만족	
Ref A Can 8 235.3	227.9	7.4	4,235	4,102	133	만족	
Ref B Can 7 112.8	109.8	3	2,030	1,976	54	만족	
Ref B Can 8 123.1	116.3	6.8	2,216	2,093	122	만족	
Ref C Can 7 386.1	370.2	15.9	6,950	6,664	286	만족	
Ref C Can 8 369.5	350.6	18.9	6,651	6,311	340	만족	
Ref D Can 7 130.2	123.5	6.7	2,344	2,223	121	만족	
Ref D Can 8 152.1	141.4	10.7	2,738	2,545	193	만족	

### 폴리도카놀 확인, 검정 및 관련 물질

대조군 및 시험 제조물의 결과 사이에 현저한 차이는 관찰되지 않았다. 모든 샘플은 관련된 물질, 검정 값 및 확인에 대해 모든 사양을 만족하였다.

25 m 칼럼을 이용하여 샘플의 분석을 수행하였으나, 이러한 샘플에서 나일론 6,6 상호작용과 관련하여 현저한 피크가 관찰되지 않았다.

### 실시예 20. 메쉬 스택에서 메쉬 물질의 변화로부터의 포말의 물리적 성질의 효과를 검정하기 위한 추가 연구

실시예 9의 연구를 셔틀 메쉬 공극 크기가 20 마이크론, 11 마이크론 및 5 마이크론인 디바이스를 사용하여 캐니스터에서의 기체 압력 및 기체 조성을 변화시키면서 반복하였다. 바이-캔 어셈블리를 표 9에 상세히 기술된 기체 혼합물 및 폴리도카놀 캐니스터의 사양으로 시험하기 위하여 제조하였다.

### 표 12. 각 처리군의 PD 캐니스터 제조물의 요약

샘플 유형	가스 조성	가스 압력 (절대 압력)	메쉬 공극 크기 ( $\mu\text{m}$ )
대조군 1	75%CO <sub>2</sub> /25% N <sub>2</sub>	0.5	20
대조군 2	100% CO <sub>2</sub>	1.2	20
시험 2	100% CO <sub>2</sub>	1.2	5
시험 3	100% CO <sub>2</sub>	1.2	11

셔틀 메쉬 공극 크기가 11 마이크론인 시험으로부터 얻어진 포말의 다양한 배치는 하기 특성을 갖는다:

### 표 13(a). 베블 직경(마이크로미터)

$\leq 30$	$> 30\text{-}280$	$> 280\text{-}500$	$> 500$
9.2%	90.2%	0.6%	0.0%
11.8%	88.2%	0.0%	0.0%
10.6%	89.4%	0.0%	0.0%
10.2%	89.8%	0.0%	0.0%
10.6%	89.1%	0.3%	0.0%
10.5%	89.4%	0.1%	0.0%

### 표 13(b). 30 $\mu\text{m}$ 미만이 배제된 베블 직경(마이크로미터)

< 30 - 130	> 30 - 280	> 280 - 500	> 500
59.1%	99.4%	0.6%	0.0%
71.2%	100.0%	0.0%	0.0%
75.3%	100.0%	0.0%	0.0%
67.3%	100.0%	0.0%	0.0%
66.4%	99.7%	0.3%	0.0%
73.6%	99.9%	0.1%	0.0%

표 14. 밀도 및 반감기

밀도 (g/cm <sup>3</sup> )	반감기 (분)
0.12	180 초
0.14	171 초
0.14	175 초
0.12	175 초
0.13	177 초
0.15	177 초

### 실시예 21

EP 0656203호에 기술된 바와 같이, 폴리도카놀(PD) 용액을 포말로 만들기 위해 작은 솔을 고속으로 회전시키며, 주변 분위기로서 CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> 기체 혼합물의 범위를 사용하여 카르레라(Cabrera) 방법에 의해 제조된 경화 포말의 물리적 성질을 비교하기 위해 실험을 수행하였다.

모든 샘플 제조물을 크로이슬러(Kreussler) 1% 아에톡시스클레롤(Aethoxysclerol)로부터 수득된 폴리도카놀 용액을 사용하여, 18 내지 22°C의 온도에서 조절된 실험실 조건하에서 수행하였다. 용기는 100 ml 비커였다. 비커 및 10 ml 용액을, 내부 공간이 대기로부터 밀봉되도록 개질된 작은 유리 수조 탱크에 배치시킨 후, 시험 기체 혼합물을 흘려보내고 가득차게 하였다.

실험하는 동안, 시험 기체 혼합물의 작은 진입은 대기성 질소 및 산소가 유리 탱크에 들어가지 못하고 공지된 기체 혼합물이 변화되도록 존재하였다. 가용성 드라이브 샤프트는 마이크로모터가 유리 탱크의 바깥쪽에 머물도록 마이크로모터에 부착시키고, 요망되는 속도로 유리 탱크의 내부의 솔을 구동시켰다. 가요성 드라이브 샤프트가 유리 탱크에 들어가는 경우, 대기로부터 누출을 방지하기 위해 밀봉시켰다.

유리 탱크의 플러싱(fushing)은 유리 탱크로 2.0 바 초과의 대기압으로 공급된 기체 혼합물로 30 초 동안 수행되었다. 30 초 동안 플러싱한 후, 조절기는 나머지 실험을 위해 소량의 진입한 기체를 허용하기 위해 줄였다. 포말형성의 회전속도 및 시간은 11500 rpm 및 90 초로 고정되었다.

표 15의 결과는 100% CO<sub>2</sub>, 100% O<sub>2</sub>, 75% CO<sub>2</sub>/25% O<sub>2</sub> 및 공기로 제조된 포말의 밀도 및 반감기를 나타낸 것이다. 각각의 기체에 대해, 포말은 완전 폴리도카놀, 폴리도카놀 및 5% 글리세롤, 폴리도카놀 및 25% 글리세롤, 및 폴리도카놀 및 40% 글리세롤로 이루어졌다. 두가지의 수행은 각각의 포말에 대해 보고되었다(1 및 2). 결과는 보다 높은 백분율의 글리세롤이 적당한 밀도 및 반감기를 갖는 CO<sub>2</sub> 포말을 제조할 수 있음을 나타낸 것이다.

표 15(a) 공기

밀도 및 1/2 분리 시간		
	밀도 (g/ml)	반감기(초)
완전 PD 공기 1	0.16	173
완전 PD 공기 2	0.17	170
5% 글리세롤 1	0.20	188
5% 글리세롤 2	0.20	195
25% 글리세롤 1	0.30	539
25% 글리세롤 2	0.27	535
40% 글리세롤 1	0.44	459
40% 글리세롤 2	0.45	575

표 15(b) 100% O<sub>2</sub>

밀도 및 1/2 분리 시간		
	밀도 (g/ml)	반감기(초)
완전 PD O2 1	0.18	122
완전 PD O2 2	0.17	120
O25GA	0.18	144
O25GB	0.18	140
O225ga	0.30	343
O225gb	0.34	429
O240ga	0.47	432
O240gb	0.44	525

표 15(c) 75% CO<sub>2</sub>/25% O<sub>2</sub>

밀도 및 1/2 분리 시간		
	밀도 (g/ml)	반감기(초)
2575 완전 PD 1	0.20	72
2575 완전 PD 2	0.18	78
2575 5%G A	0.16	81
2576 5%G B	0.19	82
2575 25% G A	0.33	216
2576 25% G B	0.29	229
2575 40% G A	0.46	399
2576 40% G B	0.47	410

표 15(d) 100% CO<sub>2</sub>

밀도 및 1/2 분리 시간		
	밀도 (g/ml)	반감기(초)
완전 PD CO2 1	0.19	55
완전 PD CO2 2	0.19	71
CO25GA	0.24	57
CO25GB	0.20	66
CO225ga	0.29	187
CO225gb	0.33	239
co240ga	0.48	227
co240gb	0.51	273

### 실시예 22 : 폴리도카놀, 글리세롤 및 CO<sub>2</sub> 포말

포말을 폴리도카놀, 글리셀로 및 CO<sub>2</sub>로 다양한 기술을 이용하여 제조하였다. 포말을 제조하기 위해 사용되는 기술은 얻어진 포말의 반감기 및 밀도에 중요한 역할을 한다.

### 이중 시린지 기술

500 ml의, 1% 폴리도카놀 및 30% 글리셀로의 완충된 용액은 하기 과정을 사용하여 제조된다.

왁스성 고형물인 100% 폴리도카놀(pd)을 온수욕에 배치시켜 용융시켰다.

100 ml 증류수를 1000 ml 비이커에 계량하였다.

0.425 g 인산이수소칼륨을 안정화제로 첨가하였다.

5 g의 액화된 pd를 계량하였다.

21 g의 96% 에탄올을 계량하였다.

에탄올 및 pd를 혼합한 후, 증류수에 첨가하였다.

150 g 글리세롤을 첨가하였다.

물을 425 ml 마크(mark)에 첨가하였다.

pH를 0.1 M 수산화나트륨을 첨가하므로써 pH 7.34 내지 7.38로 조절하였다.

증류수를 첨가하여 500 g으로 만들었다.

용액을 0.25 마이크론 필터를 통하여 여과하였다.

동일한 과정을 글리세롤의 양을 증가시키면서 수행하여 40% 글리세롤 용액을 제조하였다.

50 ml 유리 시린지로 10 ml의 pd/글리세롤 용액을 뽑아내었다. 다른 50 ml 유리 시린지의 노즐을 이산화탄소의 실린더로부터의 라인에 연결시켰다(B.O.C. 99.995%의 순도 등급을 갖는 "CP 등급"). 시린지를 이산화탄소로 채운 후 라인으로부터 제거하고, 플런저를 가압한 후, 시린지를 시린지 배럴의 50 ml 수준으로 다시 채운 후, 라인으로부터 분리하였다. 각각의 말단에 암루어 및 대략 1 mm 직경의 관통 구멍을 갖는 연결부를 라인에 연결시킨 후 이를 통하여 흘려주었다. 두개의 시린지를 각각 연결부 디바이스에 연결시켰다.

이산화탄소 및 pd/글리세롤 용액을 수작업으로 가능한한 30 주기 이상으로 두개의 시린지 사이로 왕복으로 펌핑시켰다. 포말은 이러한 공정 동안에 시린지에서 형성되었다. 최종 주기 후에, 포말은 반감기 및 밀도 측정 디바이스로 빠르게 이동시키고, 포말의 반감기 및 밀도를 측정하였다.

과정을 1% 폴리도카놀 및 30% 글리세롤의 완충된 용액에 대해, 및 1% 폴리도카놀 및 40% 글리세롤의 완충된 용액에 대해 수행하였다.

각각의 경우에서, 얻어진 포말은 액체와 달리 다소 흐르는 것으로 관찰되었다. 이는 표면 상에 5초내에 퇴화되어 액체로 되는 매우 평평하고, 온화하게 둥근 "물방울(blob)"을 형성시켰다.

### 이중 시린지 및 메쉬 기술

이중 시린지 기술에 대해 상기 개략된 과정은 하기 변형으로 기술되었다.

1 mm 구멍을 갖는 연결부를 사용하는 대신에, 일련의 4개의 메쉬 엘리먼트를 도입하는 흐름 통로를 갖는 소위 "메쉬 스택" 디바이스를 제작하였다. 각각의 메쉬 엘리먼트는 직경이 약 2 내지 3 mm로 측정되었고 직경 5 마이크론을 갖는 공극을 갖는다. 디바이스의 각각의 말단에서 뿐만 아니라 연결부를 가졌다.

시린지를 가능한한 다시 순환시켰으나, 이는 1 mm 구멍을 갖는 단순한 연결부를 갖는 것보다 현저하게 느렸다. 10 주기 후에, 시린지의 펌핑을 멈추었는데, 이는 포말의 추가 변경이 관찰되지 않았다. 두개의 작동기는 이러한 순환을 수행하는 필수적이며, 각각 작동기는 개개의 시린지 상에 플런저를 가압하였다.

과정을 1% 폴리도카놀 및 30% 글리세롤의 완충된 용액에 대해 및 1% 폴리도카놀 및 40% 글리세롤의 완충된 용액에 대해 수행하였다.

포말의 외관은 이중 시린지로 제조되었고, 메쉬 스택 기술은 이중 시린지 유형 기술로 제조된 것과 매우 유사하였다; 그러나, "물방울"은 보다 덜 평평하지 않으며, 붕괴되는데 다소 더 길었다.

### 캐니스터 기술

대략 100 ml의 용량을 갖는 가압된 캐니스터는 약 20 ml의 완충된 폴리도카놀/글리세롤 용액과 함께 제조되었다. 이후 캐니스터는 실질적으로 순수한 이산화탄소로 3.5 바 절대 압력으로 가압되었다.

캐니스터는 각각 벨브와 함께 고정되고, 딥튜브는 벨브에서 캐니스터의 베이스로 연장되었다. 벨브의 각 측면 상에 가압하면서 딥튜브 위로 통과하는 액체를 기체에서 뽑아내는 구멍이 존재한다. 벨브 위에서, 각 캐니스터는 상술한 바와 같이 메쉬 스택 유닛으로 고정된다.

포말을 분산시키기 위해, 캐니스터 벨브가 개방된다. 포말의 제 1 부분은 제거된 후 포말은 반감기 및 밀도 측정 디바이스로 직접적으로 분산된다.

과정은 1% 폴리도카놀 및 30% 글리세롤의 완충된 용액을 함유한 캐니스터, 및 1% 폴리도카놀 및 40% 글리세롤의 완충된 용액을 함유한 캐니스터와 함께 수행되었다.

30% 글리세롤 용액에 의해 생성된 포말은 비교적 팽팽하였고, 표면 상에 빽빽한 등근 물방울을 형성하였다. 물방울은 수초내에 붕괴되기 시작하나, 보다 긴 시간 동안 액체 진흙 보다 덜 물방울로서 잔류됨을 볼 수 있다. 관찰은 40% 글리세롤에 대해 기록되지 않았다.

### 결과

#### 이중 시린지 포말

1) (100% CO<sub>2</sub>, 1% 폴리도카놀, 30% 글리세롤)

밀도= 0.231; 반감기=99 초

2) (100% CO<sub>2</sub>, 1% 폴리도카놀, 40% 글리세롤)

충분한 양의 포말을 생성시키지 못함

#### 이중 시린지 및 메쉬 기술

1) (100% CO<sub>2</sub>, 1% 폴리도카놀, 30% 글리세롤)

밀도= 0.174; 반감기=155 초

2) (100% CO<sub>2</sub>, 1% 폴리도카놀, 40% 글리세롤)

밀도= 0.186; 반감기=166 초

### 캐니스터

1) (100% CO<sub>2</sub>, 1% 폴리도카놀, 30% 글리세롤)

밀도= 0.094; 반감기=121 초

2) (100% CO<sub>2</sub>, 1% 폴리도카놀, 30% 글리세롤)

밀도= 0.124; 반감기=166 초

3) (100% CO<sub>2</sub>, 1% 폴리도카놀, 30% 글리세롤)

밀도= 0.124; 반감기=108 초

### 실시예 23: 폴리도카놀, 글리세롤 및 CO<sub>2</sub> 포말

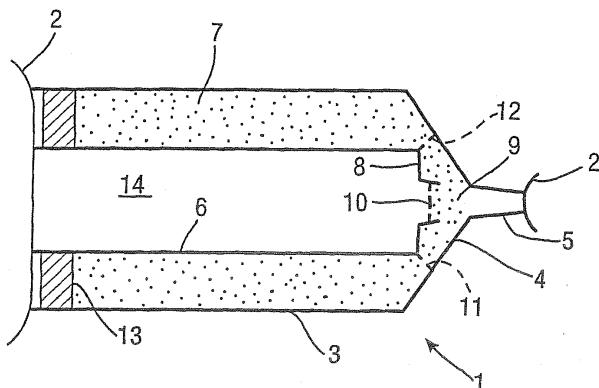
포말을 생산하기 전에 액체상의 점도에 대한 상이한 점도 개선제(글리세롤, PVP 및 에탄올)의 효과가 시험되었다. 점도는 상술된 브룩필드 디바이스를 사용하여 23°C에서 측정되었다.

카브레라의 방법을 사용하여 제조된 CO<sub>2</sub> 포말의 밀도 및 반감기에 대한 추가 구성성분의 효과가 또한 연구되었다. 포말은 폴리도카놀(PD) 및 상이한 백분율의 점도 개선제(중량/중량) 및 상술된 카브레라 방법을 이용하여 제조되었다. 얻어진 포말의 반감기 및 밀도는 상술된 바와 같이 측정되었다. 유사한 실험을 점도 개선제, 경화제 및 기체의 특정 결합이 적합한 반감기 및 밀도를 갖는 포말을 형성시키는 경우를 측정하기 위하여 이용될 수 있다. 포말은 또한 상술된 바와 같이 캐尼斯터를 사용하여 제조되었으며, 결과를 도 16에 나타내었다.

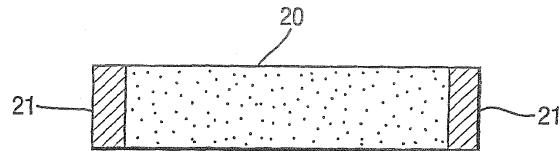
조성 (모든 조성물은 100% CO <sub>2</sub> 및 1% 폴리도카놀)	밀도 (g/ml)	반감기 (초)	평균밀도 (g/ml)	평균반감기 (초)	액체 성분의 점도 (cP)
5% 글리세롤	0.105	76	0.112	63	1.5
5% 글리세롤	0.109	58			
5% 글리세롤	0.111	60			
5% 글리세롤	0.117	59			
5% 글리세롤	0.121	61			
10% 글리세롤	0.112	78	0.117	76	1.6
10% 글리세롤	0.115	75			
10% 글리세롤	0.118	78			
10% 글리세롤	0.124	73			
20% 글리세롤	0.113	92	0.115	96	2.2
20% 글리세롤	0.113	99			
20% 글리세롤	0.113	104			
20% 글리세롤	0.120	95			
20% 글리세롤	0.114	90			
25% 글리세롤	0.105	111	0.109	111	2.6
25% 글리세롤	0.106	109			
25% 글리세롤	0.108	109			
25% 글리세롤	0.109	118			
25% 글리세롤	0.115	106			
30% 글리세롤	0.094	121	0.114	132	-
30% 글리세롤	0.124	166			
30% 글리세롤	0.124	108			
40% 글리세롤	0.083	172	0.118	173	-
40% 글리세롤	0.133	174			
40% 글리세롤	0.137	174			
1% PVP C30	0.091	73	0.107	67	1.6
1% PVP C30	0.107	62			
1% PVP C30	0.111	69			
1% PVP C30	0.119	64			
2% PVP C30	0.102	70	0.107	68	2.0
2% PVP C30	0.105	69			
2% PVP C30	0.106	69			
2% PVP C30	0.114	63			
1% PVP K90	0.068	142	0.073	135	5.0
1% PVP K90	0.071	118			
1% PVP K90	0.072	129			
1% PVP K90	0.074	159			
1% PVP K90	0.078	129			

도면

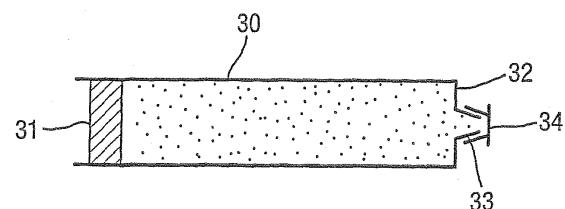
도면1



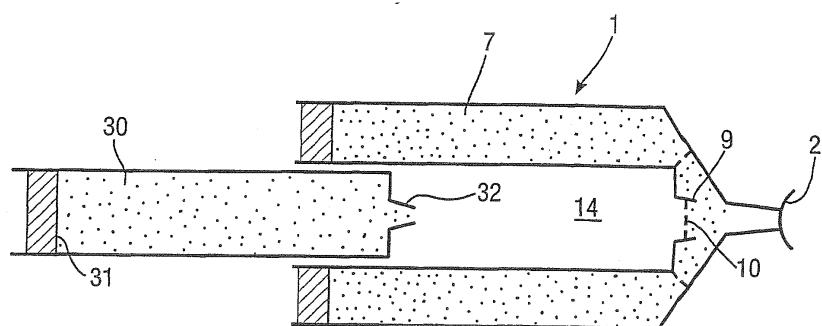
도면2



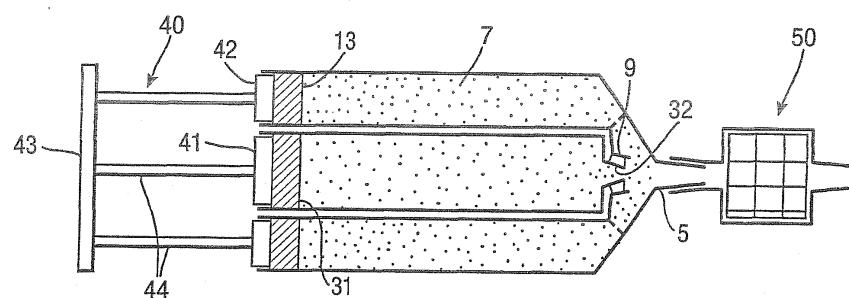
도면3



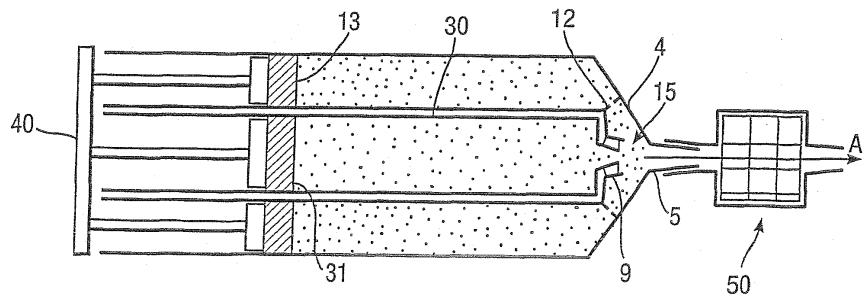
도면4



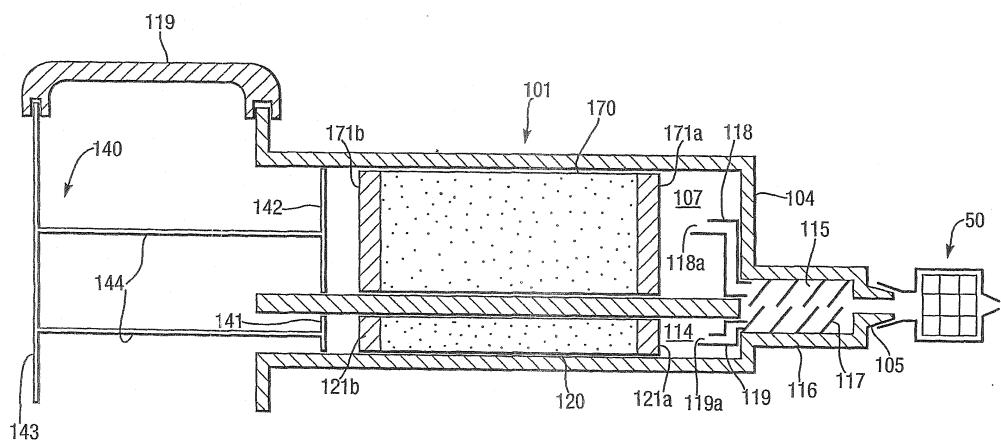
도면5



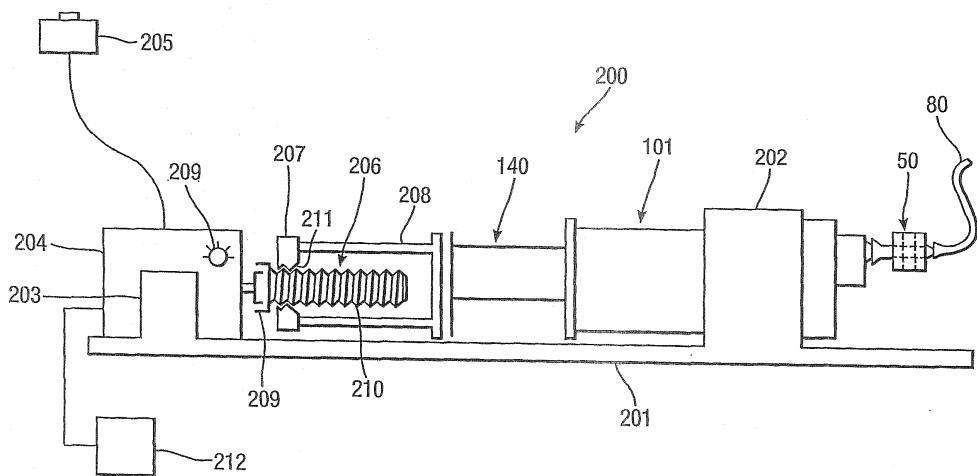
도면6



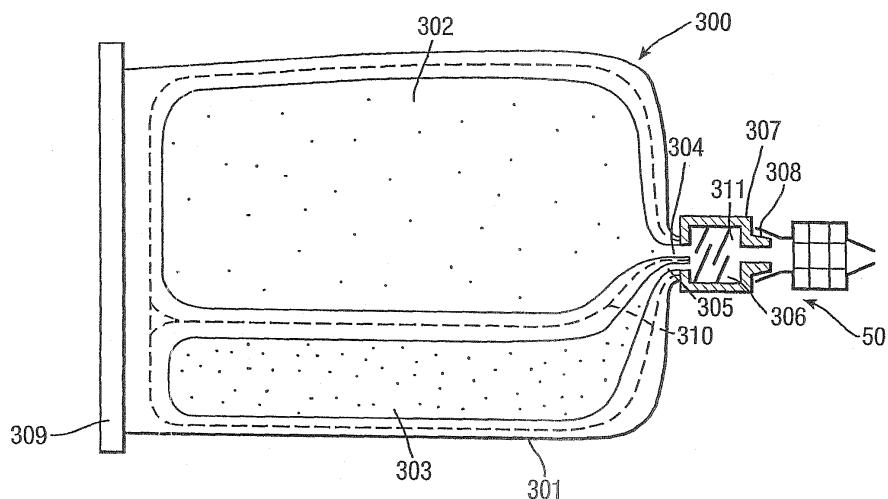
도면7



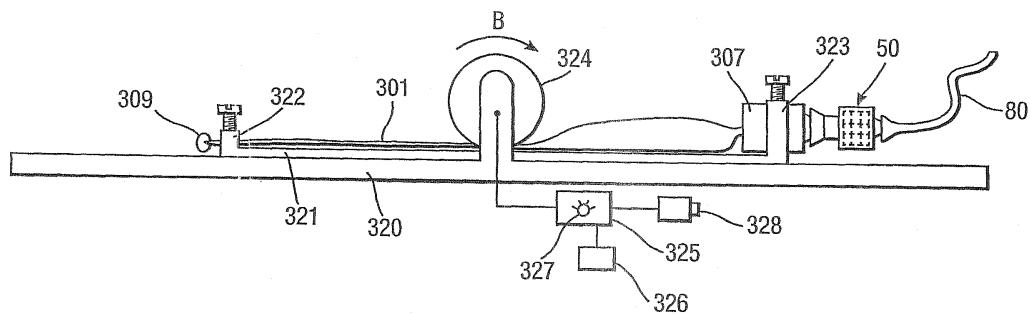
도면8



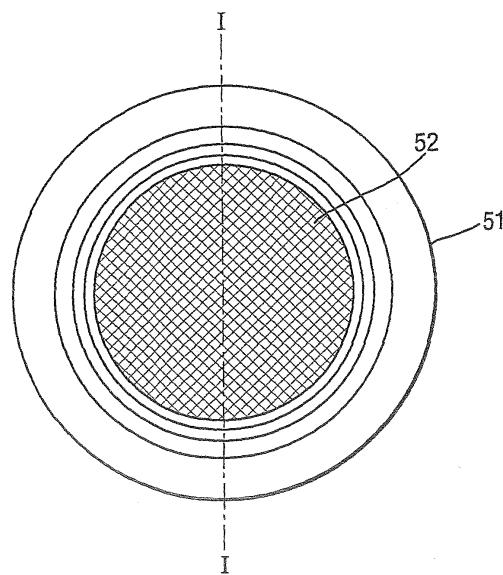
도면9



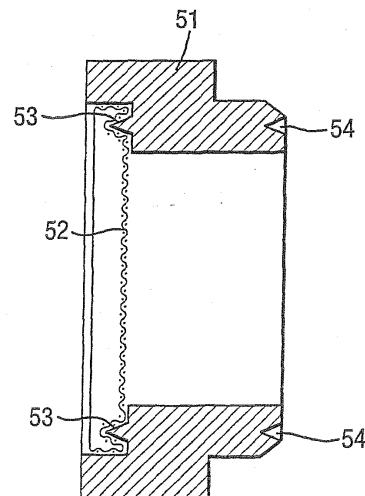
도면10



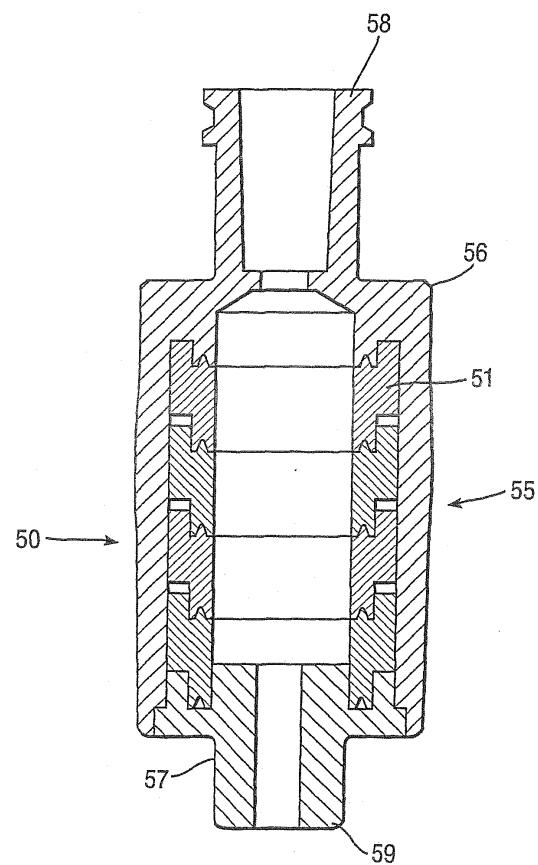
도면11



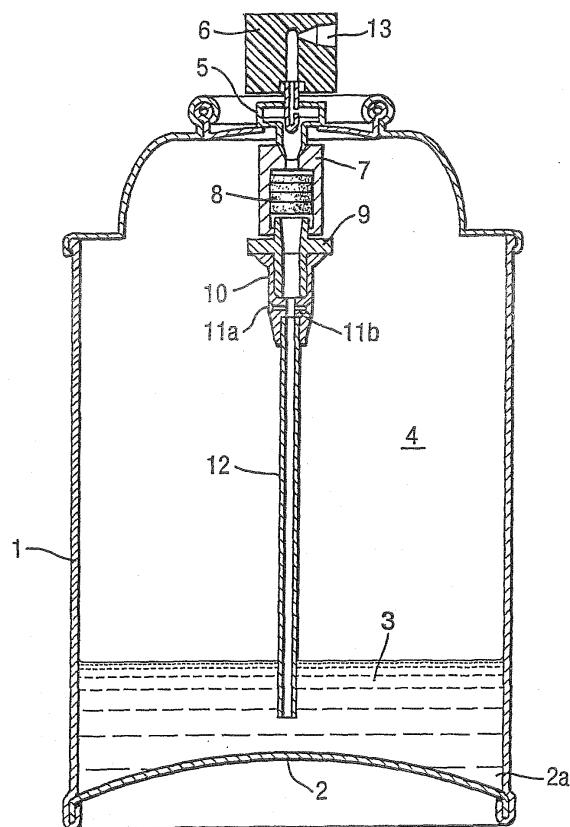
도면12



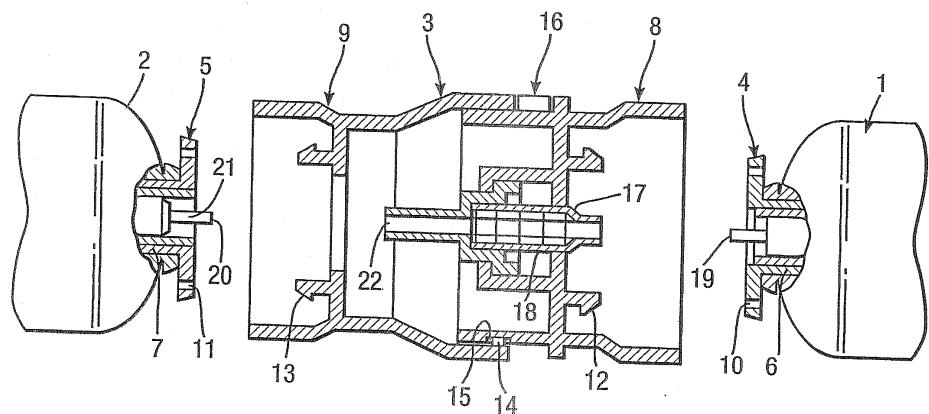
도면13



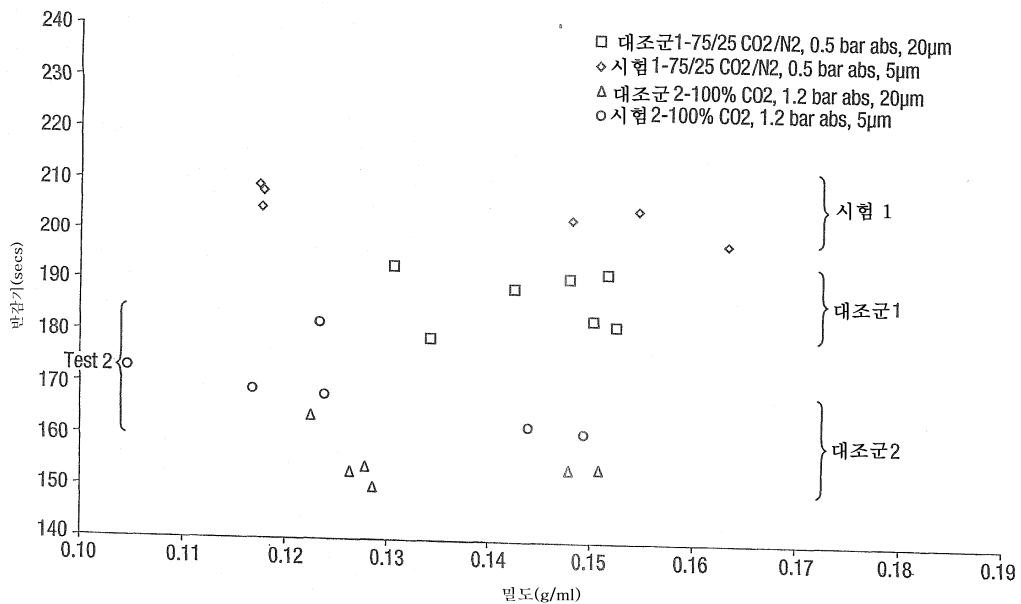
도면14



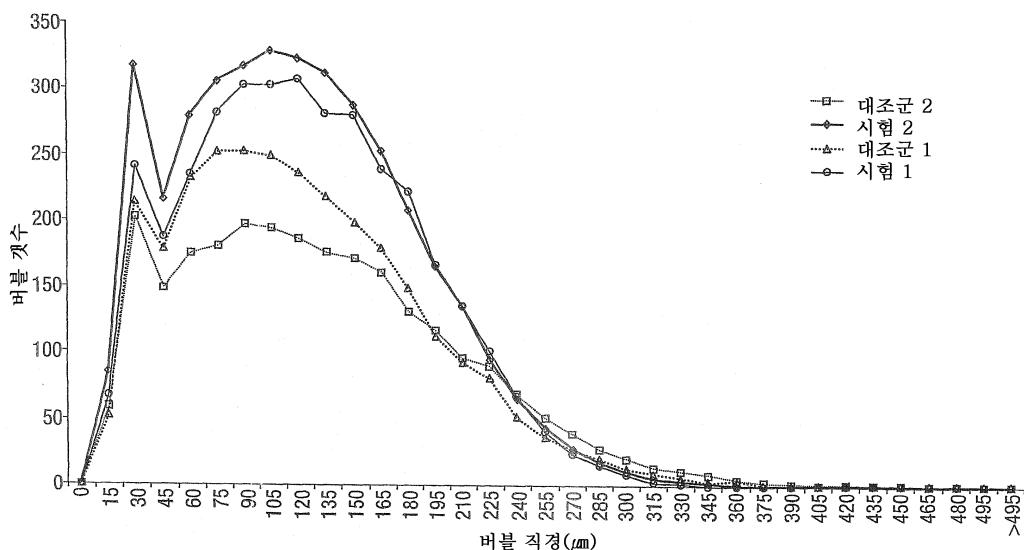
도면15



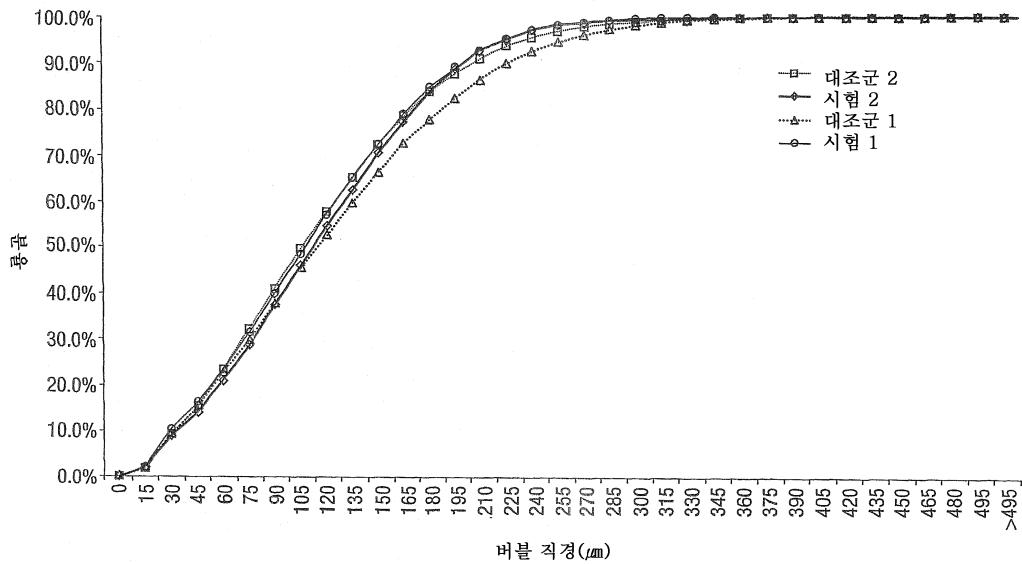
도면16



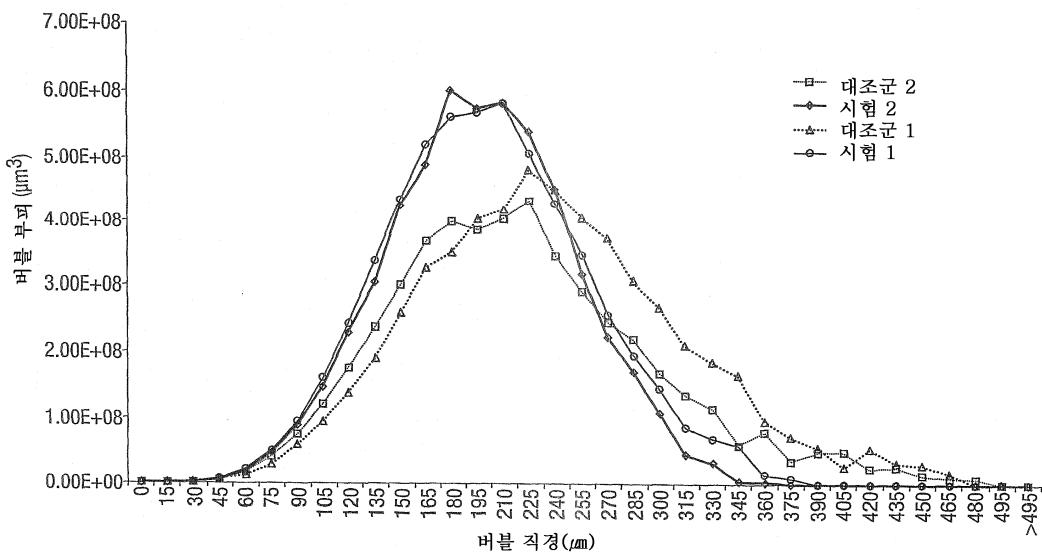
도면17



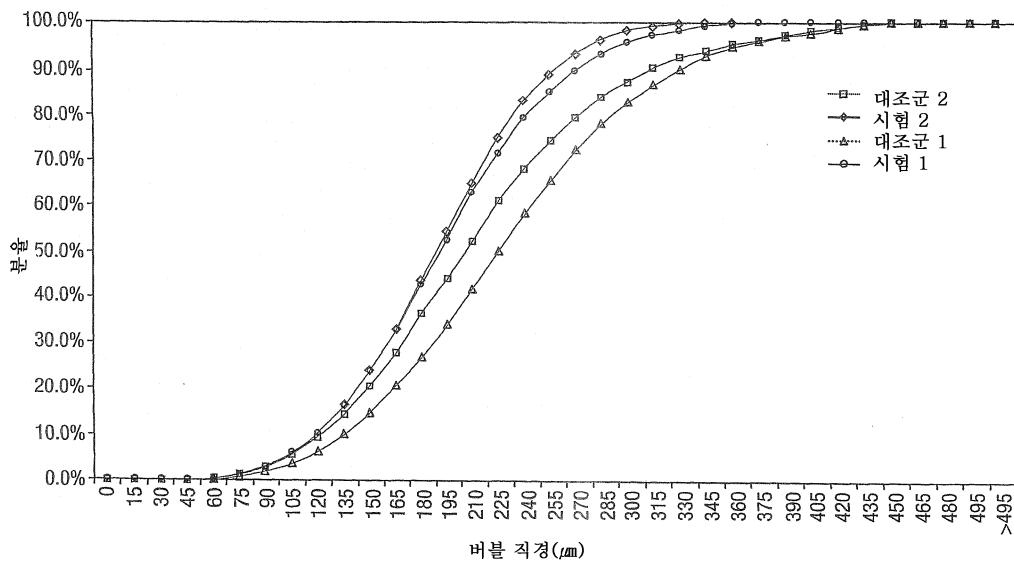
도면18



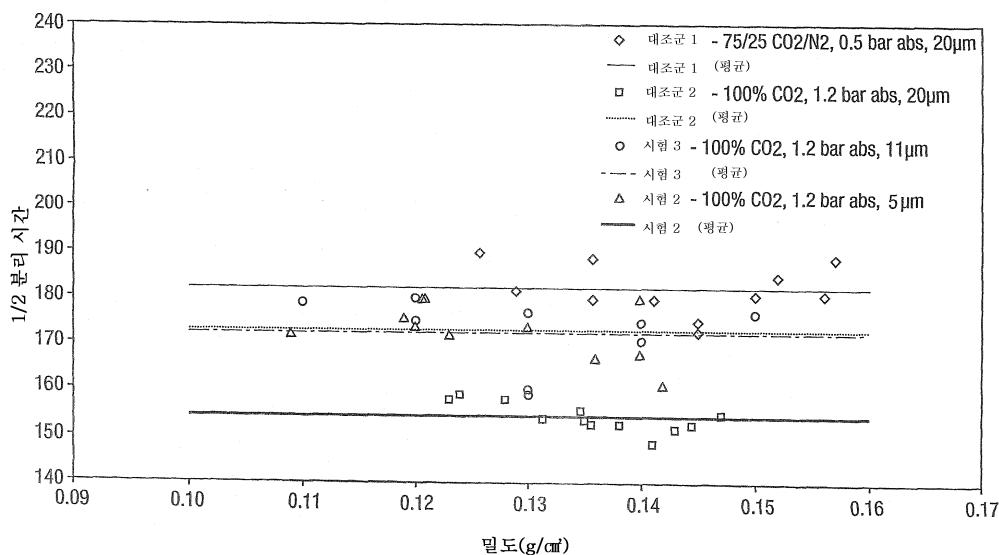
도면19



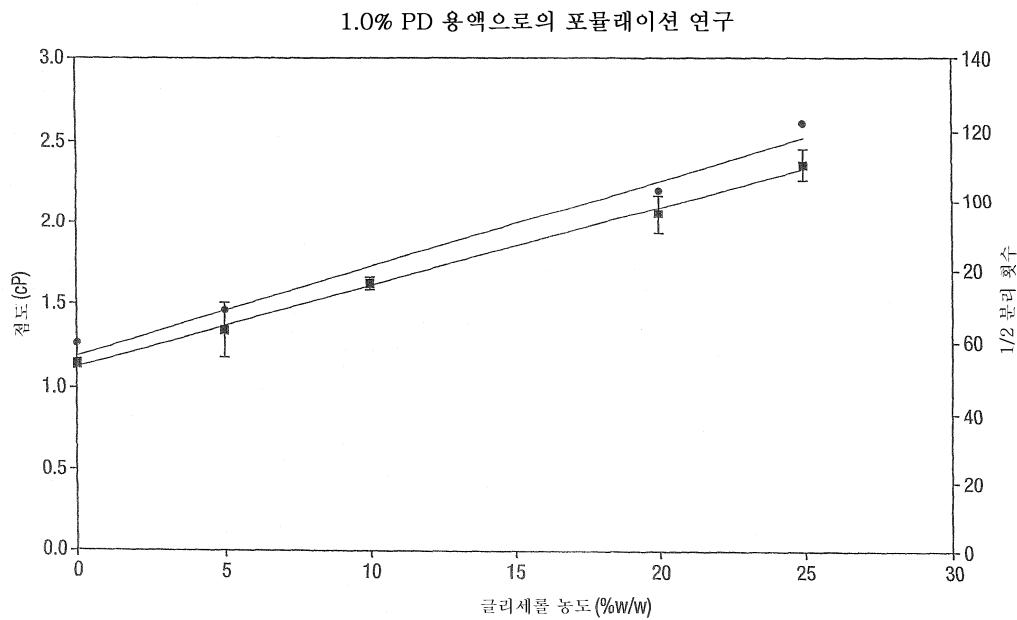
도면20



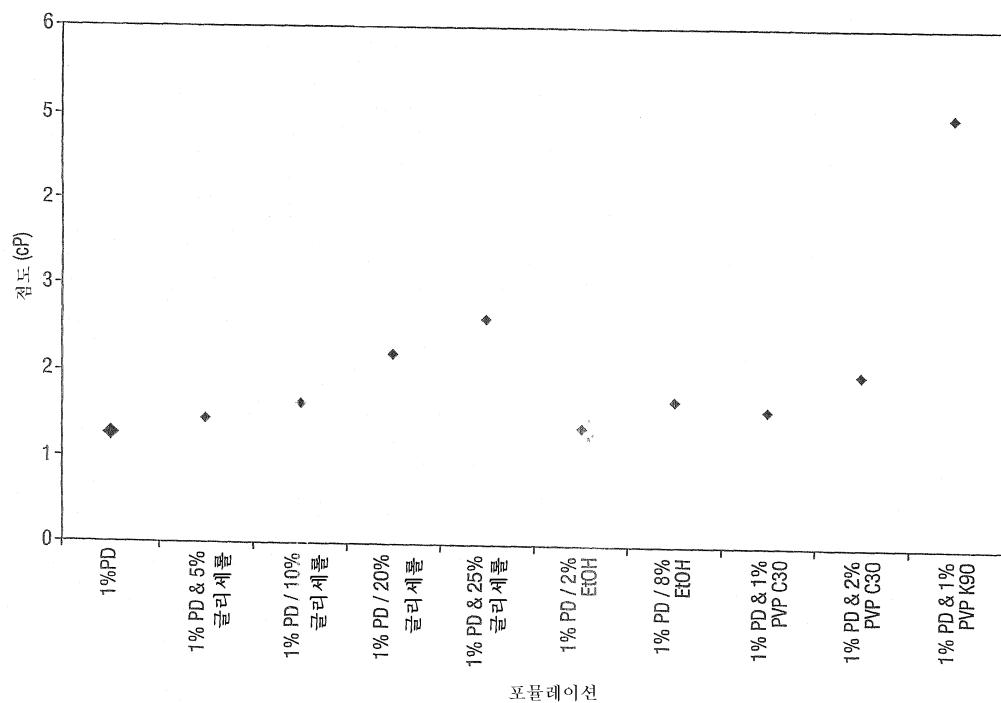
도면21



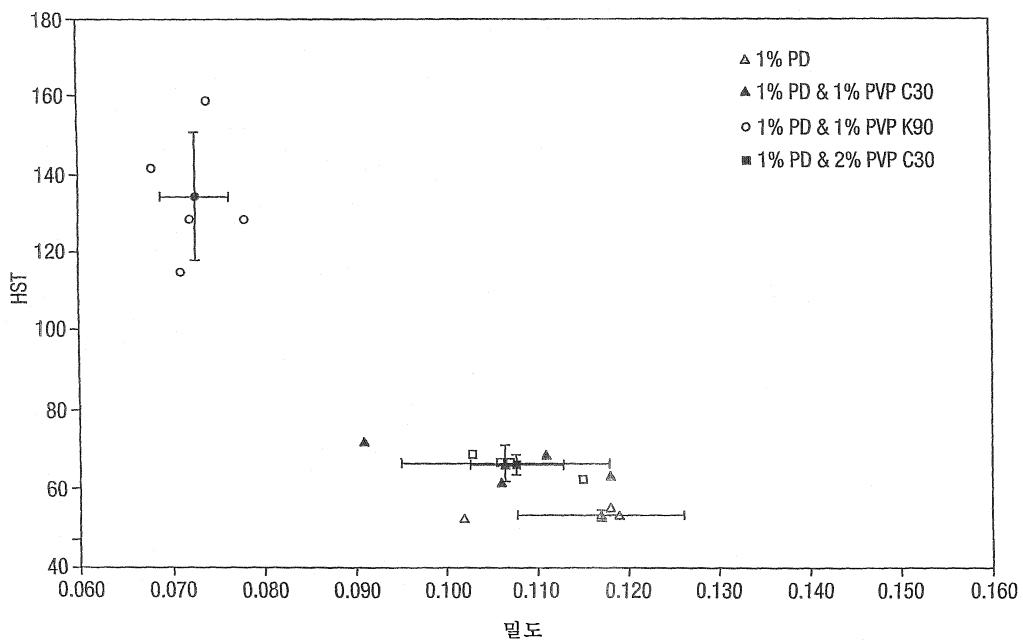
도면22a



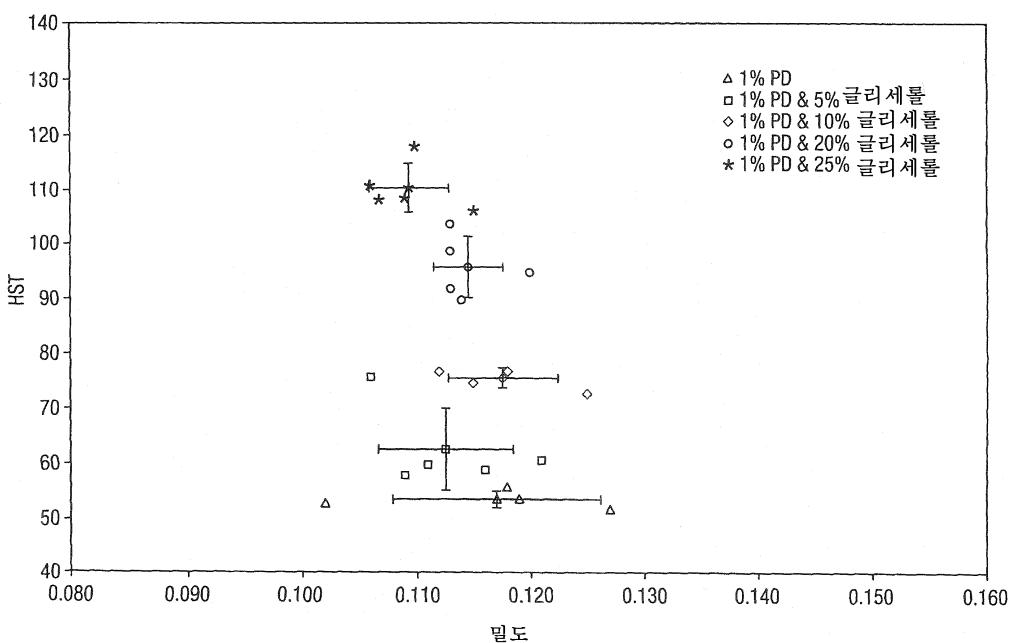
도면22b



도면23a



도면23b



## 도면23c

