(19)日本国特許庁(JP)　(12)特 許 公 報(B2)　(11)特許番号
特許第4116083号
(P4116083)
(45)発行日 平成20年7月9日(2008.7.9)　(24)登録日 平成20年4月25日(2008.4.25)

(51)Int.Cl.		F I		
A61B 17/11	(2006.01)	A61B	17/11	
A61B 17/00	(2006.01)	A61B	17/00	320
A61L 26/00	(2006.01)	A61L	25/00	
B05B 7/00	(2006.01)	B05B	7/00	

請求項の数 11　(全 15 頁)

(21)出願番号 特願平10-522793
(86)(22)出願日 平成9年11月14日(1997.11.14)
(65)公表番号 特表2001-505787(P2001-505787A)
(43)公表日 平成13年5月8日(2001.5.8)
(86)国際出願番号 PCT/US1997/020653
(87)国際公開番号 WO1998/020931
(87)国際公開日 平成10年5月22日(1998.5.22)
審査請求日 平成16年11月12日(2004.11.12)
(31)優先権主張番号 60/030,942
(32)優先日 平成8年11月15日(1996.11.15)
(33)優先権主張国 米国(US)

(73)特許権者
ブリストル―マイヤーズ　スクイブ　カンパニー
アメリカ合衆国　ニューヨーク州　10154　ニューヨーク　パーク　アベニュー　345
(74)代理人
弁理士　石田　敬
(74)代理人
弁理士　鶴田　準一
(74)代理人
弁理士　西山　雅也
(74)代理人
弁理士　樋口　外治

最終頁に続く

(54)【発明の名称】生体適合材料を形成する二つ又はそれ以上の液体成分の混合物を塗布するための装置及び方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
混合されると生体適合材料を形成する二つ又はそれ以上の液体を所望の部位へ塗布するためのアプリケータ装置であって、
前記各液体のための個別の容器を備える前記各液体の供給源と、
第一端部において前記容器へ接続されており、前記各液体のための個別の流路又は内孔を含む、管手段と、
前記管手段の流れ方向にほぼ垂直な表面を有し、前記表面が前記各液体のための個別の開口を含み、前記開口は前記管手段の第二端部において前記個別の流路と流体連通している、スプレーノズル先端部と、
前記各液体の総流量を制御するための手段と、
を備え、
前記各液体の総流量を制御するための手段が前記液体の総流量を３．０ｍｌ／分以下に維持するようにプログラムされており、前記供給源が、前記生体適合材料の塗布の際に前記供給源を手に保持することを使用者に要求しないように、前記スプレーノズル先端部から離れた位置にあり、前記各液体開口がほぼ同じ直径であり、前記各液体の塗布時に、前記各液体が前記開口を出て、液体流れを継続させることにより先端部から所望の部位へ向かって押し出される前に、その表面張力によって前記スプレーノズル先端部の前記表面と互いとを同時に接触させ、それによって塗布される液体の混合を向上させるように、前記スプレーノズル先端部の前記表面の前記各開口間の間隔が前記各開口の一つの直径の約７０

％から約１２０％の範囲になっている、アプリケータ装置。
【請求項２】
前記各開口間の前記間隔は前記開口の一つの直径の約８０％から約９０％までである、請求項１に記載のアプリケータ装置。
【請求項３】
前記液体のスプレー塗布をするために前記各液体と共に塗布されるガスのための第三開口を前記スプレーノズル先端部の前記表面にさらに含み、前記液体は、前記ガス開口を出るガス流れへ吸い込まれる前に前記スプレーノズル先端部の前記表面に接触すると共に、互いと混合する、請求項１に記載のアプリケータ装置。
【請求項４】
前記第三開口は、前記液体開口の一つの直径の１倍と２倍の間の直径を有する、請求項３に記載のアプリケータ装置。
【請求項５】
前記ガス開口が、前記液体開口の直径の少なくとも７０％に等しい距離分、最も近い液体開口から離間している、請求項３に記載のアプリケータ装置。
【請求項６】
前記液体開口は直径３００μｍ以下である、請求項１に記載のアプリケータ装置。
【請求項７】
前記液体開口は直径で約２５μｍと約１５０μｍの間である、請求項１に記載のアプリケータ装置。
【請求項８】
前記液体開口は直径で約５０μｍと約１２０μｍの間である、請求項１に記載のアプリケータ装置。
【請求項９】
前記生体適合材料はフィブリンシーラントである、請求項１に記載のアプリケータ装置。
【請求項１０】
前記液体は、フィブリンモノマー溶液と、前記フィブリンモノマーを重合化させることができる溶液とである、請求項１に記載のアプリケータ装置。
【請求項１１】
前記液体は、フィブリノーゲン溶液と、前記フィブリノーゲンからのフィブリノペプチドＡ及びＢの一方又は両方の裂開を引き起こすことができる酵素の溶液とである、請求項１に記載のアプリケータ装置。
【発明の詳細な説明】
技術分野
本発明は、生体適合材料を形成する少なくとも二つの液体成分の混合物を所望の部位に塗布する方法に関し、より詳細には、外科用シーラント、例えばフィブリンシーラントを形成する少なくとも二つの成分の塗布に関する。
背景技術
例えばバイオポリマー（生体高分子）のような多数の生体適合材料が医学界において利用されている。これらの生体適合材料の多数は、二つ又はそれ以上の液体成分から形成されており、したがって、このような成分を共に塗布することによってその場で形成されることができる。こうした例が例えばフィブリンシーラントのような外科用シーラントであり、このフィブリンシーラントはフィブリノーゲン成分とトロンビン成分を共に塗布することによって形成されることができる。
レドル（Ｒｅｄｌ）の米国特許第４３５９０４９号はフィブリングルー又はフィブリンシーラントのような組織接着剤をそれを必要としているヒト又は動物に塗布するのに有用とされている二重バレルシリンジを開示している。記載されているフィブリンシーラントは、主として、それぞれ使用時には液体形態である、二つの主要成分、すなわち、フィブリノーゲン含有成分とトロンビン含有成分とを含む。基本的に、トロンビン及びフィブリノーゲンが混和されると、フィブリノーゲンのペプチド鎖が開裂させられ、生成するフィブ

リンが、止血及び組織を接合するために液体及び空気の漏れを密封するのに有用であるクロットへと重合する条件がもたらされる。早すぎるクロット形成を回避するために、二重バレルアプリケータが用いられるが、これは勿論、患者への塗布が必要とされるまで、二つの成分を隔離状態に保つ。米国特許第４３５９０４９号は、それぞれ一つの成分を含有する二つのカートリッジ内のピストンが共通作動されて、それぞれから同時に流体を分配することができることを開示している。

他の先行技術特許が、これらの外科用シーラント及び他の外科用シーラントにおいて使用される二つ又はそれ以上の成分を混和する各種の混和方法を記載している。例えば、ヒーマルディックス（Ｈｅｍａｌｄｉｃｓ）が譲受した米国特許第５１１６３１５号は混和ヘッドを記載しており、該混和ヘッドにおいては、成分カートリッジから通じる液体導管が混和室へ入り、該混和室は各成分が共通出口流路を介して出てくる前に各成分の渦巻き運動を付与するように形成されている。各成分の適切な混和としては、均一なフィブリンシーラントを形成するようにすることが望ましい。効率の悪い混和は、フィブリノーゲンとトロンビンを共に投与する結果となり、これは実際には小収量のシーラントしか生成しないであろう。フィブリンシーラントアプリケータに関するやっかいなことは、装置、特に各成分が混和ヘッド内で混和される装置及び／又は各成分が共通流路を通って出てくる装置内での早すぎるクロットの形成が挙げられる。シーラントの最初のスプレーの終了後、クロットが出口流路を塞いで、アプリケータを役に立たなくしたり、外科手術のシーラント使用部分を実行する際の外科医の融通性を大いに減少させる恐れがある。

イムノ（Ｉｍｍｕｎｏ）の米国特許第４６３１０５５号は、各成分の放出中に針又は混和ヘッドにガスを吹き込むためのガス搬送流路を備える。しかしながら、解剖学的関心領域への材料の一定で均一な散布は、依然として達成されていない。実際に、相当量の各成分が無駄にされている。

米国特許第５６０５５４１号は、フィブリンシーラントの各成分を塗布する装置及び方法を開示している。該装置はガス源と各成分用貯槽とを備え、ガス源と前記成分のそれぞれが独立した開口を通して放出される。好適には、ガスが中央の開口から放出され、各成分を各フィブリンシーラント形成成分は環状に配置された開口のそれぞれを通して分離された状態で放出される。

エドワードソン（Ｅｄｗａｒｄｓｏｎ）らの欧州特許第５９２２４２号は、初めての完全自己由来のフィブリンシーラントを開示している。この特許は、フィブリンモノマー溶液と、フィブリンモノマーの重合に寄与する緩衝溶液との同時の投与である共投与を提供し、このフィブリンモノマーが単一の血液源（好適にはシーラントを受容する患者の血液源）から３０分以内で作成されることができる。この躍進的な技術は約１４０～１６０ｍｌの血液サンプルから決まった量のフィブリンモノマー溶液を供給する。この安全で効率的な自己由来シーラント生成物から利益を得るには、均一で効率的な混和がより一層重要であり、したがって、外科用シーラントを形成する二つ又はそれ以上の成分を塗布するための新規の装置及び方法が必要とされる。

フィブリンシーラントの理想的な塗布は、適用範囲及び有効使用量を最大とするために、各シーラント成分の効率的な利用を必要とする。効率的な利用は、とりわけ、各成分の十分な混和と、各成分の制御された均一な塗布と、断続的に各成分を塗布する能力と、エーロゾルの最少化とによって達成される。外科医が特定の方法に従って塗布速度を変化させ、スプレーされるべき組織から極めて近い領域、すなわち１０ｃｍ以下、さらには５ｃｍ以下の領域で作動させることができることがさらに望ましい。

パラメータの中で、シーラントアプリケータの性能にとって最も破壊的となり得るのは、混和と詰まりである。不十分な混和は個々のシーラント成分を共に塗布することとなり、所望されるシーラントの量の一部分しか実際には形成されない。このことは無駄にすることになり、低いシーラント性能につながる。各シーラント成分は、互いの成分との混和時に、凝集サイクルを始める又は継続させるので、上述のヒーマルディックスの装置には限界があり、現在の殆どのシーラントアプリケータは詰まりを回避するために装置の外部で各成分を混和させるように設計されている。装置の内部ではなく、各成分が装置を出たと

きに各成分の重要な混和が起こると仮定すれば、適切な混和及び塗布を制御することは困難であることが当業者には分かるであろう。塗布されたシーラントフィルムの特性は、混和／スプレーのパラメータ及び各液体が装置先端又はノズルを出るときの二つの液体の流体動力学に大いに影響を受ける。詰まりは装置内での各シーラント成分の早すぎる接触の結果である場合が多いが、一般的には、プラスチック及び／又はガラスの管及び器具内での血液の取扱い及び移し替えが本質的には問題となり、特に装置／管の内部寸法が小さいと問題となる。

フクナガ（Ｆｕｋｕｎａｇａ）らの米国特許第５５８２５９６号はフィブリンシーラントに適しているスプレーアプリケータを開示しており、このスプレーアプリケータはガス源に接続されることができる。二つの液体ノズルが二つのより大きなノズル内に同心で設けられている。米国特許第５５８２５９６号は、液体ノズルが約１００μｍから１０ｍｍ分だけガスノズルから突出していることを記述している。米国特許第５５８２５９６号はさらに各液体ノズルが約１．０から約２０ｍｍまで離れていると記述している。米国特許第５５８２５９６号の実施形態であると思われる商業的に入手可能であるボルヒール（Ｂｏｌｈｅａｌ）（登録商標）シーラント用のアプリケータは、実際には、ガス噴出口約６００μｍ突出しており約６２５μｍの内径を有する二つの液体ノズルを有し、各液体ノズルは中心間が３．０ｍｍである又は約２．４ｍｍ離れている。製品及び米国特許第５５８２５９６号は、例えば０．７５ｋｇ／ｃｍ^2～４．０ｋｇ／ｃｍ^{2}といった低圧が使用され得ることを示唆しているが、空気流又はシーラント流量についての記述はなされていない。スプレー角度、エーロゾル、及びこの装置に適した作業距離には改善の余地が依然として残されている。

国際公開公報ＷＯ９７／２０５８５号は、空気（又は他のガス）及び各シーラント成分を放出するためのスプレー先端部において「直線上に並んだ」開口を利用したフィブリンシーラント用の新規のスプレーアプリケータを開示している。その装置は比較的低い空気流量、すなわち１．２５リットル／分を用いており、シーラント流量は約２．０ｍｌ～約５．０ｍｌである。スプレー先端部の各開口は内径わずか約３００μｍであり、約２００μｍ離れている、すなわち、中心間距離で約５００μｍである。本装置は、血液すなわちフィブリンシーラント塗布のためのノズル寸法においては最も小さなものの中の一つであると確信している。エーロゾルが大幅に低減され、スプレー角度及び混和が改善されているが、エーロゾルがより一層少なく各シーラント成分がより効率的に利用される、より緻密に制御されたスプレーは従来技術に有効な追加となるであろう。

発明の開示

本発明によれば、最少のエーロゾルを用いて生体適合材料を形成する二つの液体成分の混合及び塗布の向上が、空気流量対全液体流量の比を約１５０：１から約１５００：１までとすると共に約１．２５リットル／分以下の空気流量を使用して達成される。好適には、空気流量は約１リットル／分以下であり、空気流量と全液体流量の比は約２００：１から約１２００：１である。理想的には、例えばフィブリンシーラントといった外科用シーラントを形成する各成分のスプレー塗布に適するように、パラメータが合わせられる。さらに、本発明の一部は、例えば外科用シーラントのような生体適合材料を１．９ｍｌ／分以下の液体流量で塗布する新規の方法と、新規のスプレー先端部と、生体適合材料アプリケータ及びこのようなアプリケータを作成する方法とであり、該新規の塗布方法は、スプレー先端部又はノズルの出口表面でこのような成分を混和することを含む。

【図面の簡単な説明】

図１は本発明の塗布装置の一つの実施形態の側面図であり、同塗布装置が部分的に断面で示されている。

図２は本発明のスプレー先端部及びノズルの終端部の側面図である。

図３は、噴射ガスを伴わない液体混和及び液体の流れを示す、本発明のスプレー先端部又はノズルの終端部の側面図である。

図４は噴射ガスが組み込まれていることを除いて図３と類似の図である。

図５は本発明のスプレー先端部の側面図である。

図６Ａ及び図６Ｂは本発明の先端部形成方法の図である。
図７～図９は本発明の様々な先端部／開口／内孔の形状を示している。
好適な実施形態の詳細な説明
本発明は、例えば外科用シーラントのような生体適合材料を形成する二つ又はそれ以上の液体の塗布を向上させることに寄与する。本装置及び本方法は、低空気流量及び低液体流量での均一な混和を提供し、これによって空費及びエーロゾルを減らすと共に薄くてむらのないシーラントの層を塗布する能力を提供する。この新規の装置及び方法に適している適用の例はフィブリンシーラントであり、この適用例においては、エドワードソンらの欧州特許第５９２２４２号に示されるように、フィブリノーゲン溶液及びトロンビン溶液、又は、フィブリンモノマー溶液及びｐｈ１０緩衝液のようなフィブリン重合化溶液とすることができる二つ又はそれ以上の液体成分を混和して塗布するのを助けるために、空気のようなガスが使用される。例えば、液体は、フィブリノーゲン溶液と、フィブリノーゲンからのフィブリノペプチドＡ及びＢの一方又は両方の裂開を引き起こすことができる酵素の溶液とである。本願で使用されるように、用語「全液体／流量」又は「液体流量」又は「シーラント流量」はフィブリノーゲン溶液及びトロンビン溶液又はフィブリンモノマー溶液及びフィブリン重合化溶液の合わせられた液体の流量を指している。これらの液体成分に加えて、他の有用な液体又は薬品が添加されて、上述の液体成分の一つ又は両方と共に又は個別の経路を介してのいずれかで、共に塗布されてもよい。例えば、欧州特許第５９２２４２号において記述されているような又は技術的に公知であるような、制ガン剤、抗生物質、及び調合薬といった薬剤を共に塗布することができる。さらに、使用される特定の生体適合材料において有用となるであろう各種の細胞を共に塗布することができる。その上、塗布される生体適合材料の基本的構造又は特性を変動又は制御させることができる、液体、ポリマー、又は他の薬品、例えば親水コロイド、アルギン酸エステル、及び補助的に使用される他の物質をも共に塗布することができる。
塗布装置は技術的に公知のもののいずれでもよく、例えば従来技術において外科用シーラントの送達に有用であるとして知られている二重バレルシリンジであってもよい。本発明はさらに国際公開公報ＷＯ９７／２０５８５号に記載されており図１にも示されるものと幾つかの点で類似している塗布装置へ組み込むのに適している。従って、図１は全体を参照番号１０で示される塗布装置を示しており、同塗布装置はスプレー先端部又はノズル１４を有する自由選択の柄１２と塗布を開始させるための選択自由な作動装置１６とを有するアプリケータ１１を含む。スプレーノズル又は先端部１４は概略平坦な縁表面１４′で終端しており、同縁表面１４′は先端部１４の長手方向に対してほぼ垂直であって、（図示されていない）出口開口を含んでおり、塗布時にこの出口開口を通してガス及び液体が分配される。アプリケータ１１は管手段１８を介して塗布される液体及びガスの供給源２０と流体連通している。
本方法は１５０：１から１５００：１までの空気流量対液体流量の比で合流させられる１．２５リットル／分以下の低流量を使用する。好適には、空気流量は１．０リットル／分以下であり、空気流量対液体流量の比は約２００：１から約１２００：１までとなる。最も好適な比は４００：１と１１５０：１の間である。これは、全液体流量が極めて低いこと、すなわち約３．０ｍｌ／分以下、好適には１．９ｍｌ／分以下で、０．５ｍｌ／分以下のことさえあるが、最も好適には０．５～１．５ｍｌ／分の範囲であることを規定している。好適なガス流量は約５００ｍｌ／分から約８００ｍｌ／分である。これらの低空気流量及び低液体流量はシーラント塗布の優れた効率と制御とを提供するが、シーラント法が典型的には、手術において使用されるシーラントの量を固定して、すなわち、限定して行われることを考えると、このことが重要となる。好適には、例１の表１に示されるように、より高いガス流量にはより高い比が使用され、逆もまた同じである。シーラント成分のより効率的な利用に加えて、複数の薄い層のシーラントは、部分的にしか反応せずに最終的にシーラントを形成するであろう、厚くて、効率の劣る、不十分な混合状態のシーラント成分の集まりよりも効率が高いと思われる。
例えばシーラントのような生体適合材料を形成する液体成分の適切な混和及び塗布は、か

なり小さな寸法であって互いのごく近傍にある液体開口及びガス開口を有するスプレーノズル又は先端部を有するアプリケータにおいて最も旨く達成されることがさらに分かっている。結果的に、それぞれが３００μm以下の内径を有する少なくとも三つの開口を有するスプレー先端部が開発された。ここで、三つの開口において、二つの開口はシーラントを形成する液体成分のためのものであり、第三の開口はスプレーガスを供給する。このようなスプレー先端部１４の側面図が図２に示されている。付加的な開口が第二ガス、付加物、又は内視鏡的な使用のための案内ワイヤのために設けられてもよい。好適には、液体成分のための開口は２５０μm以下の内径を有し、より好適には２５μmと１５０μmの間の内径を有し、最も好適には約５０μmと１２０μmの間の内径を有する。ガス開口は液体開口と同じ内径を有することができ、あるいは、好適には、本方法に使用されるときの液体開口よりも直径で２０％から５０％大きくなる。したがって、図２に示される一つの好適な実施形態においては、アプリケータのスプレー先端部表面１４′は、直径で１００μmの二つの液体開口１３、１５と、直径で約１４０～１５０μmのガス開口１７とを有する。好適には、開口は直線上にあって、ガス開口は国際公開公報WO９７／２０５８５号に示される通りその直線の一方の端部にくる。塗布される液体が１：１以外の比で供給されるのであれば、最も少ない量の液体がガス開口から最も遠くの開口から出るようにさせることが好ましい。好適な実施形態においては、フィブリンモノマー溶液（ｐｈ４）と緩衝溶液（ｐｈ１０）とが欧州特許第５９２２４２号公報の方法で開示される通り７：１の比で塗布される。このような場合には、ｐｈ１０の溶液が三つの直線上の開口の一方の端部にある第一開口、すなわち図２の開口１３から出るようにさせ、フィブリンモノマー溶液が中央開口、すなわち開口１５から出るようにさせることが望ましいことが分かっている。上記の構成は、本発明の装置及び方法を使用するときには、液体成分の混和能力を大いに高めることが分かっている。

本発明による液体成分の混和は、開口の大きさ、低液体流量、使用される生体適合材料形成液体の表面張力の特性、及び各開口間の間隔に関連している。したがって、全くガスを使用しない場合、約３．０ml／分以下の液体流量、好適には本願に記載された低液体流量の低い方の端の液体流量、例えば０．５ml／分～０．７ml／分の液体流量においては、フィブリンシーラント形成液体は、概略的には、液滴が液体流の力によりスプレー先端部から離れる前に表面張力によりそれぞれがスプレー先端部１４の表面１４′で液滴を形成することが分かっている。その液滴は開口の直径よりも大きいものである。このことは低倍率で容易に観察することができ、表面でのこのおよその「液滴直径」が各種の液体に関して観察され得る。これらの液滴が所望の目標に向かってスプレー先端部から強制的に出される前に互いと部分的に重なる又は接触するように各液体開口の間の間隔がなっているときに、優れた混和が得られることが分かっている。図３は、空気を伴わず、低流量の二つの液体を使用しているスプレー先端部１４を示している。二つの液体は、（その時に混和された）液体が目標に向かってスプレー先端部１４から強制的に出される前に先端部表面で、結合された液滴１９を形成する。この点に関して、フィブリンシーラント形成液体の場合には、各液体開口間の間隔は好適には一方の開口の直径の７０％と１２０％の間であり、より好適には一方の開口の８０％と９０％の間であることが分かっている。すなわち、１００μm液体開口を有するスプレー装置の場合には、それらの開口間の端部間距離は７０μmと１２０μmの間であるべきであり、好適にはその間隔は８０μmと１００μmの間であるべきである。別の方向を見ると、本発明の好適な混和方法によれば、直径１００μmの複数の液体開口を有するスプレー先端部は、理想的には、１７０μmと２２０μmの間の中心間距離でそれらの開口を有し、最適には１８０μmと２００μmとの間の中心間距離でそれらの開口を有する。隣接する液体開口から離間されているガス開口は、好適には、上述された間隔と同じ範囲にあるが、使用されている液体開口間の間隔と全く同じでもよく、又はそれと異なってもよい。

スプレー塗布時、すなわち、本発明の空気流量対液体流量の前述の比での本発明の前述の流速において空気又はガスが使用されるとき、スプレー先端部の表面において混和する液滴は、それの液滴が空気流へ吸い込まれてより小さな大きさの液滴に粉砕され所望の場所へ

の供給時にさらに混和される前の、液体成分の予備混和として機能する。これが図４に示されており、図４においては、結合された液滴１９が空気流へ吸い込れるのが見てとれる。基本的には、スプレー先端部又はノズルから塗布されるスプレー液滴は、所望の場所に接近すると円錐形状となる。本発明の装置及び方法のテーパ角度は選択された流量及びスプレー距離に従って適度に調節可能である。スプレーは約１０°から約４０°までの達成可能な角度範囲に進み、したがって、アプリケータが目標領域を横切って帯状に横方向に移動させられると、適度に再現可能である幅のシーラントが塗布される。

上述されるように、スプレー先端部又はノズルの開口の理想的な間隔はガス流なしで決定される。このことはさらに、本発明の一部分である新規のピンポイントシーラント塗布方法に道を与える。このことは図３を再度参照することによって分かる。上述されたように、各液体がスプレー先端部１４の表面１４′で結合された液滴１９を形成して部分的に重なっている表面張力液滴を形成するように、二つの液体開口が離間されている。低液体流量、すなわち好適には１．０ｍｌ以下の流量においては、これらの結合された液滴が一度に一つか二つスプレー先端部から押し出されて、非常に均一に混和されて正確な位置に制御され、本質的には液滴式である外科用シーラントの塗布を提供する。例えばある特定の神経を使う修復手法といった、一点集中のアプリケータが必要とされ且つ広い領域を覆うことは必要とされない特定の場合には、この塗布が好ましいとされる。

本装置の開口が非常に小さいことから、各液体の小領域のみが互いに対して及び外部の環境に対して晒されることになる。したがって、本スプレー先端部が目詰まりする傾向は大きく低減させられる。さらに、本発明のスプレーアプリケータは、国際公開公報ＷＯ９７／２０５８５号に説明されているように、スプレーモード又は供給モードを中断するときに、各液体が実際に開口へ短い距離だけ引き戻されるようにされてもよい。各液体がピストン駆動されるシリンダから管手段を介してスプレー先端部へ供給されるとき、これはピストンを僅かに引き戻すことによってなされ得る。しかしながら、もし二つのシーラント形成液体が本発明によるスプレーアプリケータの先端部表面に残ると、そうして形成された結合された液滴は（重合を始めるかもしれないし始めないかもしれないが）、部分的にガス開口と重なっていて、又は、ガス開口の十分近くにあって、ガス流のみの継続又は開始が目詰まりさせる可能性のある物質を容易に除去することが分かっている。この先端部清浄化目的としてのみで使用されるガス流量は、本発明で使用される空気流量の範囲内又はそれを越える任意の好都合な流量とすることができる。好適には、この先端部清浄流量は液体スプレー供給に対して使用されるガス流量と同じ又は１．５～２．５倍である。液体及びガスのアプリケータへの供給が例えば国際公開公報ＷＯ９７／２０５８５号に開示されているようにマイクロプロセッサによって制御されている装置においては、空気流量を手順の中にプログラムすることが有効であることが分かっており、この手順においては、液体成分の塗布の後に、一定の周期時間の間、例えば約３０秒まで空気流が継続される。この「空気のみ」の清浄化ステップがさらに塗布サイクルの頭にプログラムされることができる。

当業者であれば分かるように、本発明によって規定された寸法のスプレー先端部又はノズルを形成することは高精度の作業である。スプレー先端部のように射出成形が可能である一方で、必要とされる寸法を考慮することは困難を伴う。本発明によれば、熱可塑性多内孔管を制御して加熱及び伸張することによって、スプレー先端部が形成されることができる。ここで、実際には、このような加熱／伸張の前の管の寸法は所望の先端部寸法の数倍の大きさである。例えば、低密度ポリエチレン管は、例えばプトナム社（Ｐｕｔｎａｍ　Ｃｏ．）から、同じ内径又は様々な内径の幾つかの内孔を有する多内孔管として商業的に入手可能である。意外なことであるが、これらのような非常に小さい直径の管は、全体の寸法を縮小することを除けば、内孔を閉鎖したり管の基本的な形状を破壊したりせずに、さらに引っ張られて縮小されることができる。図５は多内孔管２１から形成された本発明のスプレー先端部１４を示している。多内孔管２１は遷移部分２５と一体的になっている縮小された管２３のまさしく端部にスプレー先端部１４を有する。遷移部分２５においては、外側の管と内部の内孔２７、２９、３１の寸法とが縮小された管２３の寸法から主要

部管３３の寸法へと遷移する。０．３５ｍｍの内孔を有する多内孔管は、寸法を縮小させるために、例えば１００μｍの内孔を提供するためには３．５倍まで、５０μｍの内孔を提供するためには７倍まで、２５μｍの内孔を提供するためには１４倍にまで、注意深く加熱されて引っ張られることが分かっている。この注目すべき発見は、精度の良いスプレー先端部を作成する極めて費用効率のよい方法を提供するが、この精度の良いスプレー先端部を従来の熱可塑性材料の射出成形を使用して（任意の費用で）作成するのは事実上は不可能である。さらに、これらの寸法においては、早すぎるクロット生成又は目詰まりの問題なく、血液成分が容易に供給可能であることが驚くべきことに分かっている。

上述されており、図６Ａ及び図６Ｂを参照して以下でより詳細に説明される方法が好ましいとされる一方で、これらのスプレー先端部を作製するのに適した任意の方法又は技術を使用することができる。スプレー先端部は上述されたような熱可塑性材料からなってもよければ、金属又はセラミック材料からなってもよい。選択された材料及び寸法によって、成形、レーザ穿孔放電加工（ＥＤＭ）法又はスパーク浸食法のような公知の技術を本発明のスプレー先端部を作製するために使用することができる。

本発明の一部分である管及び先端部の構成の別な実施形態が図７〜図９に示されている。

図７は、直線に並んだ複数の開口、すなわちガス開口１７と液体開口１３及び１５を有する表面１４′を有するスプレー先端部１４を示している。付加的な液体又はガス用、付加的な試薬又は補形剤用、又は内視鏡的な目的の案内ワイヤ用として使用されることができる予備開口５０がさらに示されている。さらに、予備開口５０は管自体に所望の安定性又は可撓性を与えるためだけに存在することもある。三日月形開口５２は、第二ガス開口、すなわち、ガス開口１７に追加されたものであり、この三日月形開口５２は以下で説明される先端部清浄方法において有効であることが分かっている。

図８Ａは、一体となっているが分離することも可能な内孔３０を有する管断面を示しており、この内孔３０は図１に示されるように作動装置／圧力センサ管３０として使用されることができる。図８Ｂは、分離可能な内孔３０が主要部内孔からどのようにして分離されることができるかを示している側面図である。

図９は、三つの直線上に並んだ開口１３と分離可能な内孔３０と予備内孔５４、５６とを有する表面１４′を有する先端部１４を示しており、予備内孔５４、５６は、特別なガス、特別な液体、試薬又は補形剤、又は内視鏡案内ワイヤのため、又は単に管の安定性／可撓性を変更するために使用されることができるものである。

図６Ａ及び図６Ｂは本発明の新規のスプレー先端部を形成するための方法をさらに示している。管１８の一部分が、固定されたクランプ４０とスライド可能なクランプ４２との間に保持される。本願で説明される原理が任意の熱可塑性管と共に用いられることができるが、選択された管材料とその熱可塑性の特性とに関するある種の基本的な知識を必要とする。例として、プトナム社の低密度ポリエチレン４内孔管は、約２．５ｍｍの外径を有し、３５０μｍと５００μｍとの間の内径を有する四つの内孔を有する。図６Ａから分かるように、熱源が両クランプ間の領域に加えられる。５〜１０ｃｍの長さ部分へ熱を加えることが有効であることが分かっているが、これは所望の形状にしたがって変動する。管１８が非破壊的変形を始めて引っ張られることができるようになるまで、熱が加えられる。本願で述べられた典型的な管に対しては、約２８０℃が十分な熱源である。管が液体又は柔軟になると、スライド可能なクランプ４２が予め設定された距離動かされる。例えば、もし図６Ａの距離ｘが１０ｃｍであれば、図６Ｂに示されるように距離が３．５ｘ又は３５ｃｍとなるように、クランプ４２が引っ張られることができる。こうすることで寸法を約３．５倍まで縮小させることが分かっている。結果的に、縮小された管２３の中心においては、図６Ａの内孔内径がそれぞれ約３５０μｍ及び５００μｍから約１００μｍ及び１５０μｍまで縮小された。図６Ｂに示されるように、管１８を切断して所望のスプレー先端部を形成するために、カッタ４４が使用されることができる。さらに、図５を再度参照すると、先端部１４に対して所望される開口の大きさにしたがって、縮小された管２３又は遷移部分２５の任意の場所において、先端部１４を形成することができることが分かるであろう。主要部管３３の内孔の直径と先端部１４の内孔の直径との間の関係が所望さ

れるスプレーの質に寄与することがさらに進行中の研究から明らかであり、先端部及び管が単一部品材料からなる場合には３：１から１４：１の比が有効であることが分かっている。縮小された管２３又は遷移位置２５のいずれかに沿った所望の位置に先端部１４を形成するための切断は、開口の直径のみならず主要部管３３の内孔直径に対する開口直径の比を確立する役割をする。

図５及び図６Ａを参照すると、（図示されていない）測定手段がさらに本願において説明された先端部形成方法において使用されることができる。このような測定手段は、光学的又は機械的方法のいずれかで内孔の内径又は管の外径を測定することによって、所望の大きさ又はスプレー先端部の所望の特性のいずれかを決定する目的を有している。こうして、先端部を形成するための切断が縮小された管２３又は遷移部分２５のいずれかに沿った精度の良い正確な位置で行われることが可能となる。代替的には、ガス又は液体が切断段階時に管１８の中を流されて、所望の流れが感知されるまで測定手段が縮小された管２３及び／又は遷移部分２５を上流へ主要部管３３に向かってカッタを動かし続けることができるようにする。

本発明による好適なスプレーアプリケータは、一体型の一つ部品の管とスプレー先端部を備える。すなわち、一方の端部において、多内孔管が上述のされたように縮小されたスプレー先端部を作るように変更され、多内孔管の本体は液体成分源からスプレー先端部まで流体連通させる管手段として機能する。再度図１を参照すると、本質的には、図５に示されるような多内孔管は管手段１８として機能し、管手段１８の第一端部は液体源２２、２４及びガス源２６へ接続する。管の第二端部においては、管は、スプレー先端部又はノズル１４へ接続されるというよりも、本願に記載されるようにスプレー先端部又はノズル１４の中に接続されるように形成される。好適には作動装置１６を有する選択自由な柄１２は、管１８に沿った任意の場所、例えば外科医による最大限の方向調節のためにノズル１４の端部の近くに、又は、管１８の長さ部分及びスプレー先端部１４が例えば内視鏡目的のために有効となるよう柄１２から外へ延びるように管１８に沿ってさらに後方に、配置されることができる。

図１に示される作動装置１６は国際公開公報ＷＯ／９７２０５８５号の開示内容の一部である。本質的には、感知用空気管又はガス管３０に接続されている圧力スイッチ２８が、例えばエラストマー材料の可撓性膜であってもよい作動装置１６の下にある。感知用空気管又はガス管３０の反対側の端部がガス源及び空気源２０の制御／駆動装置に接続された状態でさらに示されている。作動装置１６を押すと、圧力差が感知用空気管又はガス管３０に生じ、この圧力差が制御／駆動装置において信号として検出される。この信号に応じて、液体源２２及び２４とガス源２６の内容物が管手段１８を通るそれぞれの内孔３２、３４、及び３６で送られ、スプレー先端部１４の（図１には示されていない）開口１３、１５、１７から外へ出される。感知用管３０は管手段１８とは別個のものとされてもよく、図１に示されるように管手段１８と一体であるが分離可能なものとされてもよい。図１の塗布装置１０はさらに保持スリーブ３２を含んでもよく、この保持スリーブ３２は、熱可塑性材料又はエラストマー材料から作ることができ、縮小された管２３と柄１２のノズル端部３４との間のすべりばめを提供する。さらに、グロメット３６が柄１２の後部分に含まれていてもよい。本発明の塗布装置１０のアプリケータ１１の取扱い及び使用の間、管１８及び先端部１４に安定性を与えるために、スリーブ３２及びグロメット３６が追加される。柄１２は任意の半剛性材料又は剛性材料から作られることができ、医療装置分野で使用される塑性材料が、軽くて製造しやすいという点で、有効である。

国際公開公報ＷＯ９７／２０５８５号はさらに、本願の図１に示されるように、供給源、すなわち国際公開公報ＷＯ９７／２０５８５号で参照されているような放出手段は、液体成分源又はガス成分源が外科医の手に保持されないように、前記スプレーノズル又は先端部から好適には離れた位置に設けられる。このことにより、管手段／スプレー先端部は、柄があるかないかにかかわらず、このような塗布装置においてアプリケータとして機能するようになる。このように、従来技術と比較してずっと整然として取扱いやすいアプリケータが提供されることが分かる。本願の供給源又は放出手段はさらにマイクロプロセッサ

制御が可能である。これらの特徴全ては本発明の好適な実施形態の一部である。本発明の一部である様々な流量及び比が供給源の制御／駆動装置にプログラムされることができ、外科医は特定の手法及びその時の外科的必要性に従って流量及び比を選択し、さらには変更することさえできるようになる。所望のスプレー／塗布特性を提供するためにガス又は空気が脈動させられ得ることが本発明の一部としてさらに企図されている。さらに、本発明によれば、作動装置を押すことによって以下のようにすることができる。

１）作動装置が次に押されるまで、液体及びガスの供給が「オン」になる。

２）作動装置が押されている間は液体及びガスの供給が「オン」になり、作動装置が放されると「オフ」になる。

３）作動装置が押される毎に計量された量の液体及びガスが分配される。

本発明は次の例によってさらに説明されるが、そこで説明される詳細に限定されるべきではない。

例１

混合

この例は、本発明の方法及び装置を使用した、フィブリンシーラントを形成するために塗布される二つの液体成分の混合を評価することを目的とされている。欧州特許第ＥＰ５９２２４２号においてエドワードソンらによって開示されているフィブリンシーラントの混合効率は、二つの液体が、ｐＨ４のフィブリンモノマー溶液と、混合された溶液を中性にして、フィブリンモノマーのフィブリンポリマー、すなわちフィブリンシーラントへの重合に寄与するｐＨ１０の緩衝液とであることから、容易に評価されることができる。したがって、これらの液体をｐＨ紙にスプレーすることによって、混合を観察することができる。

本質的には図１、図４、及び図５に示されるようなスプレーアプリケータは、１００μｍ直径の二つの液体開口と１５０μｍ直径のガス開口とを有するスプレー先端部を有する。各開口は直線上に配置されており、一方の端部にガス開口、中央にフィブリンモノマー溶液開口、直線上の各開口の他方の端部にｐＨ１０の緩衝溶液開口がある。開口は（端部間で）およそ９０μｍ離れていた。

欧州特許第ＥＰ５９２２４２号においてエドワードソンらによって記載されているようにフィブリンモノマー溶液が準備され、ｐＨは４であった。同様に欧州特許第ＥＰ５９２２４２号において記載されるように、これがｐＨ１０の炭酸塩／重炭酸塩緩衝溶液と共に、フィブリンモノマー溶液と緩衝溶液の比７：１で共に塗布された。

これらの液体が、以下の表１のパラメータに従って、ワットマン社（Ｗｈａｔｍａｎ）から入手可能である全範囲（１～１４）ｐＨ紙の２０ｃm^2面積部分に塗布された。これらのスプレーパラメータが以下の例２においても使用された。

表　1				
試験	液体流量	空気流量	空気：液体	スプレー距離
1	0.7ml/分*	780ml/分	1114：1	10cm
2	1.4ml/分**	650ml/分	465：1	10cm
3	2.8ml/分***	520ml/分	185：1	10cm
4	0.7ml/分	780ml/分	1114：1	5 cm
5	1.4ml/分	650ml/分	465：1	5 cm
6	2.8ml/分	520ml/分	185：1	5 cm

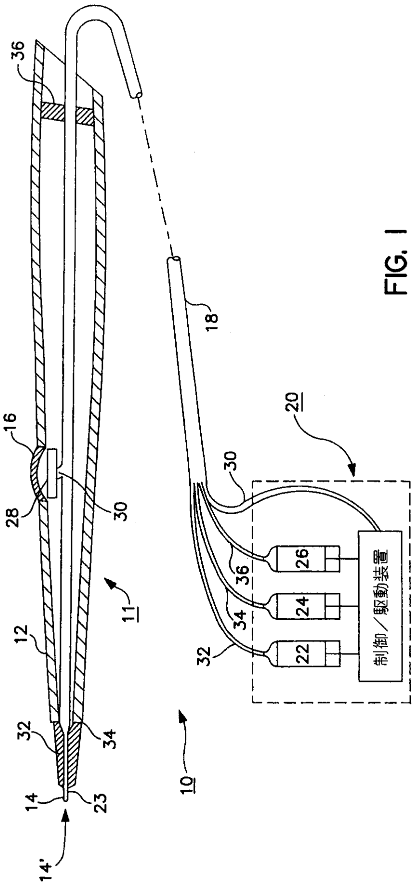
＊　　低密度スプレー＝ＬＤ
＊＊　中密度スプレー＝ＭＤ
＊＊＊高密度スプレー＝ＨＤ

これらのスプレー混合実験の主たる目的は、不正確な混合比又は不十分な混合によって又は液体開口のいずれかの封鎖によって引き起こされる非中性溶液の飛散を観察することである。炭酸塩／重炭酸塩緩衝溶液の割合の高い部分はｐＨ紙の青色の点によって示され、フィブリンＩ溶液の割合の高い部分はｐＨ紙のオレンジ色の点によって示される。
試験されたアプリケータはいずれも不完全混合を示さず、クロットは常にｐＨ紙の緑色によって示される中性ｐＨであった。この観察は、クロットがよく混合されていたことを示している。扱われた全てのサンプルはよく混合されており、最も密集したものは全てｐＨ７であった。
例２
ここで記載された以外のものは、上の例１及び表１で示された同じ装置、液体、及びスプレーパラメータがこの実験で用いられた。この実験で使用されたフィブリンモノマー溶液は、フィブリンクロットの観察をより容易にさせるためにローダミンの１％水性液２０μｌを加えられる。
アプリケータが特別製作の用具内に水平に保持されて、２０ｃｍ^{2}のガラス板から５ｃｍ又は１０ｃｍの距離に直角になっている。塗布先端部とガラス板との間の直線上の点がガラス板上に描かれた。この点は塗布目標とされるべきものであった。
５秒間の間、スプレーが目標の前に配置された遮蔽物に塗布された。次に、遮蔽物が除去され、途切れることなく、さらに１０秒間、ガラス板へのスプレーが続けられる。生成したクロットの直径と、さらに目標からクロットの距離とに注意が払われた。あらゆる漏れ、封鎖、又はスプレー性能の明らかな低下に注意が払われた。
この例２の目的は、例１に記載されたようなアプリケータによって生成された、スプレー直径、スプレー方向、及び円錐角を評価することである。ここに記載される実験を通して１０個のアプリケータが使用され、結果が表２に編集されている。

スプレー距離	5 cm				10cm			
スプレー密度	ＬＤ	ＭＤ	ＨＤ	全体	ＬＤ	ＭＤ	ＨＤ	全体
シーラントの平均直径	2.8cm	3.2cm	3.2cm	3.1cm	3.4cm	3.9cm	4.1cm	3.8cm
平均円錐角	30.9	35.5	34.9	33.8	19.0	21.8	23.1	21.3
目標からの方向距離	1.1cm	1.1cm	1.1cm	1.1cm	1.8cm	1.7cm	1.9cm	1.8cm

精密で再現性を有し、可変で制御可能であるスプレーが、本発明の装置及び方法によって提供される。

【図１】



【図２】

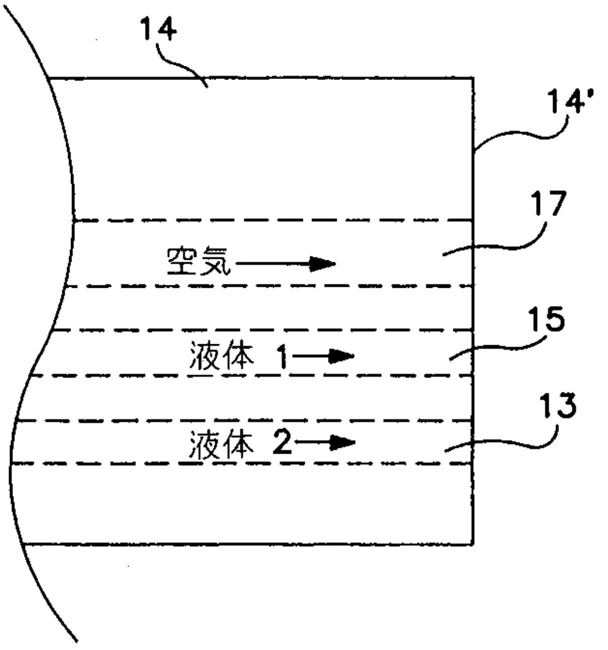


FIG. 2

【図３】

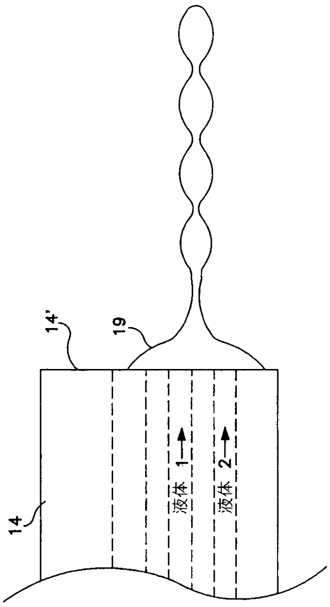


FIG. 3

【図４】

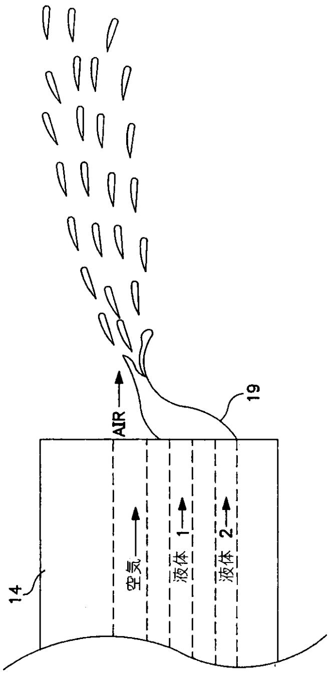


FIG. 4

【図５】

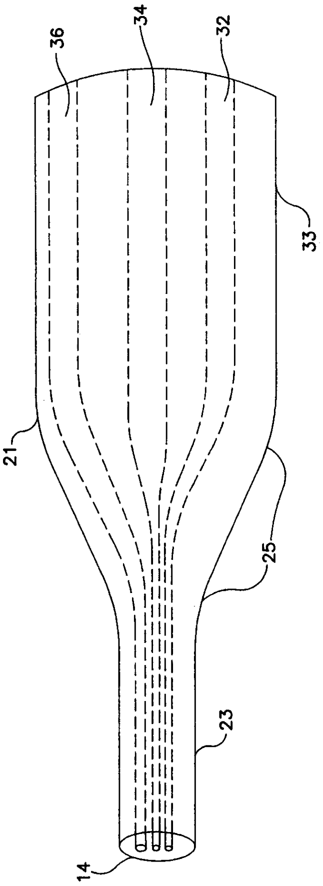


FIG. 5

【図６Ａ】

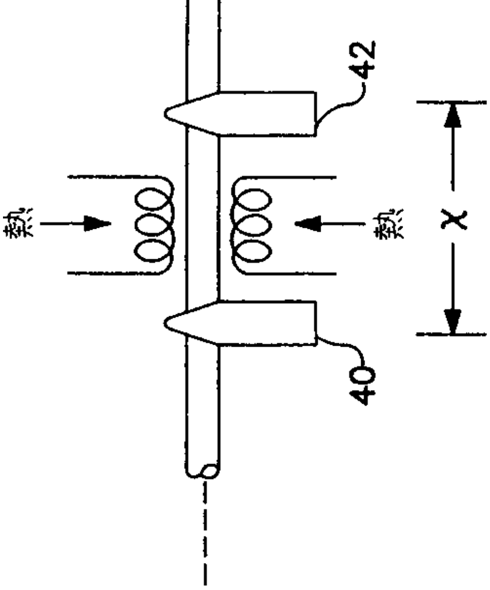


FIG. 6A

【図６Ｂ】

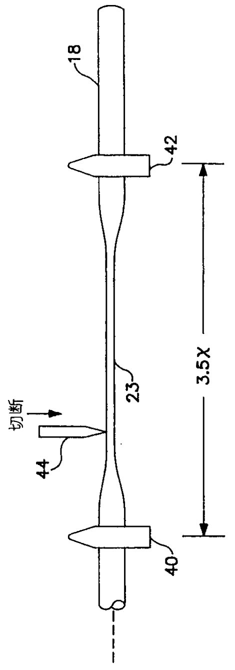


FIG. 6B

【図７】

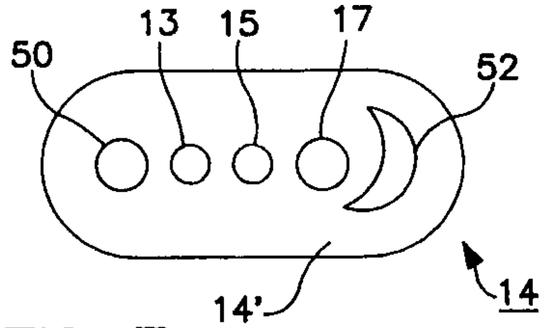


FIG. 7

【図８Ａ】

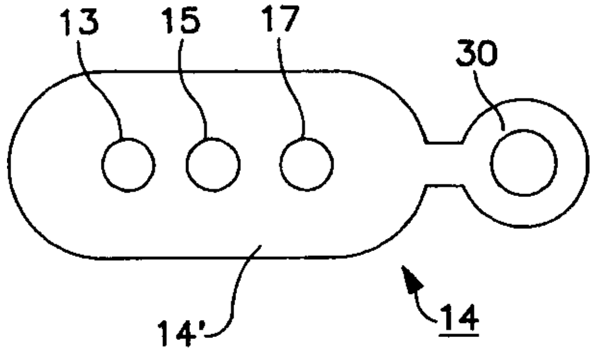


FIG. 8A

【図８Ｂ】

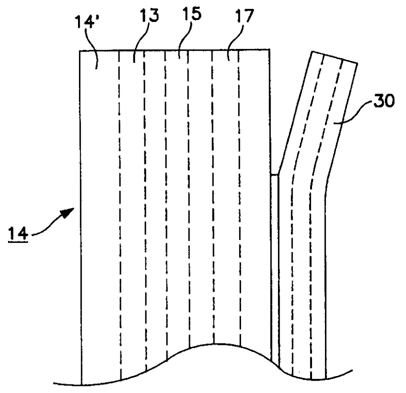


FIG. 8B

【図９】

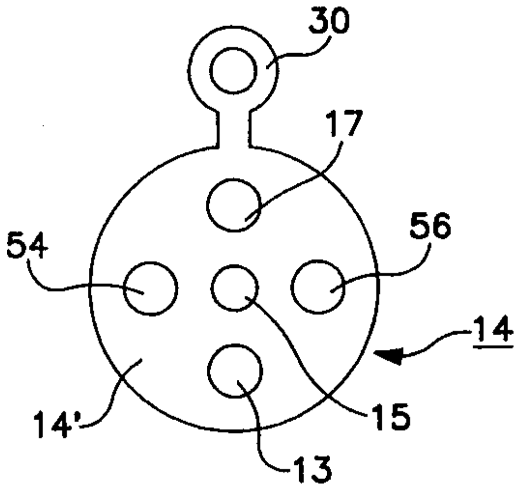


FIG. 9

フロントページの続き

(72)発明者　ホルム，ニエルス　エリック
デンマーク国，デーコー－３４６０　ビルケレード，ユーレモセバイ　１０ベー
(72)発明者　リンネブイェルグ，ステーベン
デンマーク国，デーコー－３３２０　スカエビンゲ，スグレーバイ　１６
(72)発明者　コーンウェル，リチャード
イギリス国，フリントシャー，ディーサイド，アストン　パーク，アルダー　アベニュ　１６

審査官　神山　茂樹

(56)参考文献　実開昭６２－０６２６７４（ＪＰ，Ｕ）
特開平０６－２０５８３１（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０５３６８５６３（ＵＳ，Ａ）
国際公開第９６／０１９９４０（WO，Ａ１）
特開平０７－１００２０９（ＪＰ，Ａ）
実開昭５４－０１３９７５（ＪＰ，Ｕ）
特開昭６１－０３５２３６（ＪＰ，Ａ）
登録実用新案第３０２４７６５（ＪＰ，Ｕ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61B 17/11
A61B 17/00
A61L 26/00
B05B 7/00