(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2009-538635
(P2009-538635A)
(43)公表日　平成21年11月12日(2009.11.12)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
A61B 17/00	***(2006.01)***	A61B	17/00	320	4C160
A61B 17/56	***(2006.01)***	A61B	17/56		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 31 頁）

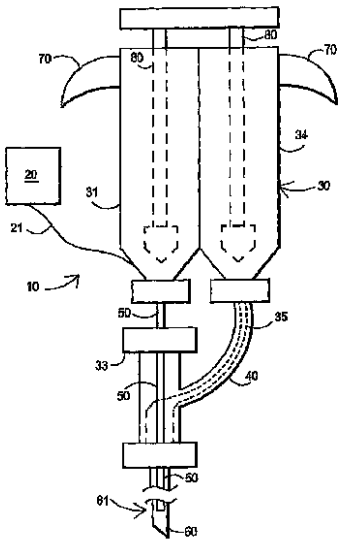
(21)出願番号　特願2008-553391 (P2008-553391)
(86)(22)出願日　平成19年2月1日(2007.2.1)
(85)翻訳文提出日　平成20年9月8日(2008.9.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/002998
(87)国際公開番号　WO2007/089942
(87)国際公開日　平成19年8月9日(2007.8.9)
(31)優先権主張番号　60/764,019
(32)優先日　平成18年2月1日(2006.2.1)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　11/650,306
(32)優先日　平成19年1月5日(2007.1.5)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　507141620
スピナル・レストレーシヨン・インコーポレーテツド
アメリカ合衆国テキサス州７８７５９オースティン・スイート２５０・グレートヒルズトレイル９７３７
(74)代理人　110000741
特許業務法人小田島特許事務所
(72)発明者　リチヤーズ，マーク・アイ
アメリカ合衆国テキサス州７８６４１リーンダー・パインポーテイジループ１１３３
(72)発明者　バーキンシヨー，ブライアン・デイ
アメリカ合衆国テキサス州７８６６０フルガービル・ピーカンクリークドライブ１０１４

最終頁に続く

(54)【発明の名称】圧力モニタ機能を含むフィブリン封止剤送達装置およびその方法およびキット

(57)【要約】
生物学的な封止剤を送達するための装置であり、この装置は送達装置に連結して装置内の圧力を測定する圧力モニタを含む。本装置を使用して椎間板を処置する方法、並びに、本装置を含むキットが記述される。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
送達される流体のための少なくとも２つの貯蔵部と、前記流体を前記貯蔵部の導出口を通って前記貯蔵部から流出させる作動組立体と、送達装置に連結され送達装置内の圧力を測定する圧力モニタとを有する、生体適合性のある封止剤を送達するための装置。
【請求項２】
多筒シリンジと、
導入針と、
前記多筒シリンジの第１の筒から流体を受けるように適合されると共に前記導入針の中に延在するように適合された流体送達チューブと、
前記多筒シリンジの１つの筒に連結された接続器とを有し、
前記接続器が前記導入針に連結されると共に前記流体送達チューブを受けるように適合されるので、前記流体送達チューブが前記導入針の中に延在するようになる請求項１記載の装置。
【請求項３】
前記圧力モニタがハウジング内に収容される請求項１記載の装置。
【請求項４】
前記圧力モニタが、取っ手の上方で前記装置の後方に向かって配置される表示器を有する請求項１記載の装置。
【請求項５】
前記圧力モニタが、ハウジングに対して同じ高さの表示器を有する請求項１記載の装置。
【請求項６】
前記圧力モニタが電子式圧力モニタである請求項１記載の装置。
【請求項７】
前記圧力モニタが、少なくとも１つの貯蔵部に操作可能に取り付けられる圧力トランスジューサを有する請求項１記載の装置。
【請求項８】
流体圧力が付与された水準に達すると、前記圧力モニタが外科医に警告する請求項１記載の装置。
【請求項９】
流体圧力が付与された水準に達すると、前記圧力モニタが音を発散させて外科医に警告する請求項１記載の装置。
【請求項１０】
流体圧力が付与された水準に達すると、前記圧力モニタが信号を発して外科医に警告する請求項１記載の装置。
【請求項１１】
流体圧力が付与された水準に達すると、前記圧力モニタが前記装置を振動させて外科医に警告する請求項１記載の装置。
【請求項１２】
流体圧力が付与された水準に達すると、前記圧力モニタの表示が色を変えて外科医に警告する請求項１記載の装置。
【請求項１３】
前記圧力モニタが、外科医によって付与された最大圧力に設定されるように適合された請求項１記載の装置。
【請求項１４】
流体圧力が付与された水準に達すると、前記圧力モニタは前記流体の圧力がさらに増加することを停止させる請求項１記載の装置。
【請求項１５】
前記圧力モニタがコンピュータにデータを供給する請求項１記載の装置。

【請求項１６】
前記流体送達チューブが針である請求項１記載の装置。
【請求項１７】
前記流体送達チューブがカテーテルである請求項１記載の装置。
【請求項１８】
前記流体送達チューブが接続器と一体化されている請求項２記載の装置。
【請求項１９】
前記流体送達チューブが多筒シリンジの第１のシリンジに連結すると共に、前記接続器に連結した栓を通して前記接続器の中に前記流体送達チューブが延在する請求項２記載の装置。
【請求項２０】
前記接続器は、第２の接続器から前記導入針までの流体の流路を有し、前記流路は、前記第２のシリンジからの前記流体が前記流体送達チューブを通して送達された流体の容量とほぼ等しい容量になるような直径である請求項２記載の装置。
【請求項２１】
前記導入針は、前記接続器の前記シリンジに接続されている端部と反対側の端部において、ルアーフィッティングによって前記接続器に連結される請求項２記載の装置。
【請求項２２】
少なくとも２つの貯蔵部が多筒シリンジを構成する請求項２記載の装置。
【請求項２３】
前記第２のシリンジがルアーフィッティングによって前記接続器と連結する請求項２記載の装置。
【請求項２４】
前記接続器は、流体を前記流体送達チューブから前記導入針の中に搬送するように適合される請求項２記載の装置。
【請求項２５】
前記流体送達チューブが、前記導入針の端部から突出しない請求項２記載の装置。
【請求項２６】
前記導入針が前記接続器から遠位の先端を有し、前記流体送達チューブの先端が前記導入針の先端から１ｍｍを超えて延在しない請求項２記載の装置。
【請求項２７】
前記導入針は前記接続器から遠位の先端を有し、前記流体送達チューブの先端が前記導入針の先端から１ｍｍを超えて延在せず、前記流体送達チューブおよび前記導入針を通って注入されたフィブリン封止剤が前記導入針の中で少なくとも部分的に混合する請求項２記載の装置。
【請求項２８】
前記流体送達チューブは前記少なくとも２つの貯蔵部の内の１つに直接連結し、かつ前記流体送達チューブは前記接続器に固定され、これによって前記流体送達チューブが前記導入針内で動くことがない請求項２記載の装置。
【請求項２９】
導入針が１６から２２の範囲のゲージである請求項２記載の装置。
【請求項３０】
装置が手で持てる大きさである請求項１記載の装置。
【請求項３１】
前記流体送達チューブは前記遠位の先端に向かって複数の穴を有し、流体が前記遠位の先端より前で前記流体送達チューブから出ることを可能にする請求項１記載の装置。
【請求項３２】
前記流体送達チューブの前記遠位の端部が封止されると共に、前記遠位の先端に向かう側壁に少なくとも１つの穴を有し、流体が前記遠位の先端より前で前記流体送達チューブから出ることを可能にする請求項１記載の装置。

【請求項３３】
前記流体送達チューブは、使用の間に、前記流体送達チューブが前記導入針の範囲内でヒトの椎間板の椎間板内空間の中に延在するような長さであり、かつ前記流体送達チューブは、前記流体送達チューブを通って注入された流体が、前記導入針を通って注入された流体と前記導入針の内孔の中で最初に接触するような長さである請求項１記載の装置。
【請求項３４】
送達される流体のための少なくとも２つの円筒状の内孔を有し円筒のそれぞれが流体の導出口を有するカートリッジと、
前記円筒から前記流体を押し出すためにそれぞれの円筒内に配置されたプランジャと、
前記カートリッジを受けるように適合され前記カートリッジの前記導出口に操作可能に接続するマニフォールドを受けて固定するアダプタを有するハウジングと、
それぞれが少なくとも部分的に円筒内孔の中に配置される少なくとも２つの歯の付いた押し棒と、
前記ハウジングに接続されており歯の付いた駆動ラックを有する引き金と、
前記歯の付いた駆動ラックおよび前記歯の付いた押し棒と協調する歯の付いた車輪組立体と、
圧力モニタとを備える請求項１記載の装置。
【請求項３５】
前記ハウジングと前記カートリッジとが互いに一体である請求項３４記載の装置。
【請求項３６】
前記カートリッジが前記ハウジングから分離した部品であって前記ハウジングの中に挿入される請求項３４記載の装置。
【請求項３７】
前記プランジャが前記押し棒に取り付けられている請求項３４記載の装置。
【請求項３８】
前記車輪組立体は、それぞれが前記内側の車輪よりも直径が小さい２つの外側の歯の付いた車輪の間に挟まれた内側の歯の付いた車輪を有する請求項３４記載の装置。
【請求項３９】
前記駆動ラックは、手動の圧力が前記引き金にかかると前記車輪組立体と係合し、圧力が前記引き金から開放されると前記車輪組立体との係合が外れて離れる請求項３４記載の装置。
【請求項４０】
流体を前記円筒中に導入するための充填マニフォールドをさらに有し、前記充填マニフォールドは前記送達装置の前記ハウジングアダプタに連結する充填マニフォールドアダプタを有し、前記充填マニフォールドアダプタは、前記ハウジングアダプタの前記少なくとも２つの導出口にそれぞれが連結する少なくとも２つの導出口と、少なくとも２つのシリンジと、少なくとも２つの導管とを有し、前記導管の１つの端部は前記シリンジに接続し前記導管の第２の端部は前記充填マニフォールドアダプタの導出口に接続する請求項３４記載の装置。
【請求項４１】
前記流体を送達するための送達マニフォールドをさらに有し、前記送達マニフォールドは、前記ハウジングアダプタの前記少なくとも２つの導出口にそれぞれが連結する少なくとも２つの導出口と、２つの端部を有する少なくとも２つの導管とを含む送達アダプタを有し、前記導管それぞれの第１の端部が前記送達マニフォールドの導出口に接続し、前記導管それぞれの第２の端部が二口のルアーフィッティングに接続し、前記ルアーフィッティングは１つの導管から内側の針に流体を送達するように構成され、かつ前記ルアーフィッティングは前記内側の針の外部と第２のより大きな直径の針とによって画定される空間に前記第２の導管から流体を送達するように構成され、前記より大きな直径の針は、前記より大きな直径の針の内部に前記内側の針を備える前記ルアーフィッティングに接続される請求項３４記載の装置。

【請求項４２】
前記少なくとも２つの貯蔵部を収容するハウジングをさらに有する請求項１記載の装置。
【請求項４３】
前記作動組み立て体を駆動する引き金をさらに有する請求項１記載の装置。
【請求項４４】
線維輪の少なくとも１つの欠陥を封止するようにフィブリン封止剤を椎間板内に注入するステップと、注入されている前記フィブリン封止剤の圧力をモニタするステップとを有し、前記フィブリン封止剤がフィブリノゲンと活性化化合物とを含み、注入後に前記フィブリノゲンと活性化化合物がフィブリンの少なくとも一部を形成する、椎間板を処置する方法。
【請求項４５】
前記活性化化合物がトロンビンである請求項４４記載の方法。
【請求項４６】
前記フィブリノゲンと前記活性化化合物と共にカルシウムイオンが注入される請求項４４記載の方法。
【請求項４７】
前記フィブリノゲンと前記活性化化合物とともに添加剤が注入され、前記添加剤は、抗生物質；増殖抑制薬、細胞障害性および化学療法薬を含む抗腫瘍性の薬物；鎮痛剤；血管新生阻害剤；抗体；抗ウイルス剤；サイトカイン；コロニー刺激因子；タンパク質；化学誘引物質；ＥＤＴＡ；ヒスタミン；抗ヒスタミン剤；エリトロポイエチン；抗真菌薬；抗寄生虫剤；非コルチコステロイド性抗炎症剤；抗凝固剤；麻酔薬；鎮痛剤；抗癌剤；心血管薬；ビタミンおよびその他の栄養補助食品；ホルモン；糖タンパク質；フィブロネクチン；ポリペプチドおよびタンパク質を含むペプチド；インターフェロン；軟骨誘導因子；プロテアーゼ阻害剤；血管収縮剤、血管拡張剤、脱灰骨または骨形態形成タンパク質；ホルモン；脂質；炭水化物；プロテオグリカン；抗アンギオジェニン；抗原；ＤＢＭ；ヒアルロン酸およびその塩および誘導体；多糖類；セルロース化合物およびその誘導体；抗体；遺伝子療法試薬；遺伝子組み換え細胞、形質転換成長因子を伴う間葉性幹細胞を含む幹細胞、および／または他の細胞；細胞成長因子；Ｉ型およびＩＩ型コラーゲン；コラーゲン加水分解物；エラスチン；硫酸化グリコサミノグリカン（ｓＧＡＧ）、グルコサミンサルフェイト；ｐＨ変更子；メチルサルフォニルメタン（ＭＳＭ）；骨形成化合物；骨誘導化合物；プラスミノゲン；ヌクレオチド；オリゴヌクレオチド；ポリヌクレオチド；ポリマー；骨形成プロテイン１（リコンビナントＯＰ－１を含むＯＰ－１）；ＬＭＰ－１（Ｌｉｍ　Ｍｉｎｅｒａｌｉｚａｔｉｏｎ　Ｐｒｏｔｅｉｎ－１）；軟骨；酸素含有化合物；酵素；メラトニン；ビタミン；栄養素；およびそれらの組み合わせからなる群から選択される請求項４４記載の方法。
【請求項４８】
前記圧力は請求項１から４３いずれか１つに記載の装置を使用してモニタされる請求項４４記載の方法。
【請求項４９】
前記フィブリノゲンが自己由来である請求項４４記載の方法。
【請求項５０】
前記フィブリン封止剤が前記椎間板の複数の場所で前記椎間板に注入される請求項４４記載の方法。
【請求項５１】
前記注入が、先端を有する導入針を、少なくとも１つの欠陥に隣接した位置にて椎間板空所内に挿入し、第２の針またはポリマーカテーテルを前記導入針を通して前記導入針の先端を超えず先端まで挿入し、前記フィブリン封止剤を前記第２の針またはポリマーカテーテルを通して注入することによって行われる請求項４４記載の方法。
【請求項５２】

前記椎間板が腰部の椎間板である請求項４４記載の方法。
【請求項５３】
前記椎間板が胸部の椎間板である請求項４４記載の方法。
【請求項５４】
前記椎間板が頚部の椎間板である請求項４４記載の方法。
【請求項５５】
前記フィブリン封止剤の前に、前記フィブリン封止剤と共に、または前記フィブリン封止剤が注入された後のいずれかで造影剤が注入される請求項４４記載の方法。
【請求項５６】
前記フィブリン封止剤と共に局部麻酔薬が注入される請求項４４記載の方法。
【請求項５７】
送達される流体のための少なくとも２つの貯蔵部と、前記流体を前記貯蔵部の導出口を通って前記貯蔵部から流出させる作動組立体と、前記送達装置に連結され前記装置内の圧力を測定する圧力モニタとを組み立てるステップを有する、フィブリン封止剤を送達するための装置を製造するための方法。
【請求項５８】
装置が請求項１から４３記載の装置のいずれか１つを有する請求項５７記載の方法。
【請求項５９】
フィブリノゲンと、活性化化合物と、フィブリン封止剤をヒト椎間板内に注入するためのフィブリン封止剤送達装置とを有し、前記装置が圧力モニタを備えるキット。
【請求項６０】
フィブリン封止剤送達装置が、請求項１から４３記載の装置のいづれか１つを有する請求項５９記載のキット。
【請求項６１】
フィブリノゲン成分と、活性化化合物と、フィブリン封止剤をヒト椎間板内に注入するためのフィブリン封止剤送達装置とを提供するステップを有し、前記装置は圧力モニタが設けられている、キットを形成するための方法。
【請求項６２】
前記装置が請求項１から４３記載の装置のいづれか１つである請求項６１記載の方法。
【請求項６３】
線維性関節包の少なくとも１つの欠陥を封止するようにフィブリン封止剤を関節内に注入すると共に、注入されている前記フィブリン封止剤の圧力をモニタするステップを有し、前記フィブリン封止剤がフィブリノゲンと活性化化合物とを含み、注入後に前記フィブリノゲンと活性化化合物がフィブリンの少なくとも一部を形成する脊髄関節を処置する方法。
【請求項６４】
前記関節が横環軸関節である請求項６３記載の方法。
【請求項６５】
前記関節が脊椎関節突起関節である請求項６３記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【関連出願との関係】
【０００１】
本出願は２００４年１０月２９日出願の米国特許仮出願番号６０／６２３，６００号に対して優先権を主張するものであり、２００５年８月１７日出願の米国特許出願番号１１／２０５，７６０と、２００５年８月１７日出願の米国特許出願番号１１／２０５，７８４と、２００５年８月１７日出願の米国特許出願番号１１／２０５，７７５との一部継続出願であり、２００６年２月１日出願の米国特許仮出願番号６０／７６４，０１９と、２００６年１０月２４日出願の米国特許仮出願番号６０／８５４，４１３とに対して優先権を主張するものであり、これらの全ての出願を、本明細書の一部として援用する。
【技術分野】

【０００２】
本発明は、一般に、脊髄部分に注入すること等によって送達されるフィブリン封止剤の使用に関し、より詳細には、圧力モニタを含む送達装置の使用を通してのものに関する。
【背景技術】
【０００３】
フィブリン封止剤、およびフィブリングルーはよく知られており、さまざまな臨床場面で広く使用される。このような封止剤は、縫合、結紮、焼灼等を含む従来の手術技術によって出血の制御が効果的でない、または実用的でない場合に、手術における止血の附加物を指す。これらの場合には、封止剤は局部的に適用された。
【０００４】
最近では、コルチコステロイドを含むフィブリン封止剤は、線維輪中の亀裂等の脊髄の椎間板の問題の処置に使用された。これに関して、米国特許第６，４６８，５２７号公報には、この配合物を椎間板（椎間板内注入）に注入して椎間板の問題を処置することが開示されている。米国特許第６，４６８，５２７号公報では、椎間板内に導入針を挿入し、導入針を通して双胴シリンジに接続された第２の針を挿入し、次に、椎間板内にフィブリノゲンとトロンビンとを注入することによってフィブリン封止剤が注入される。フィブリノゲンとトロンビンとはＹ接続部および針の長さを通して混合を開始する。
【０００５】
しかし、本発明の発明者達は、既存の市販されているフィブリン封止剤装置は、医師と患者のためになる、望ましい安全上の特色を欠いていると言うことに問題があると認識した。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
本発明は上に説明した問題と不都合を解決するものである。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本発明の実施では、フィブリン封止剤等の生体適合性のある封止剤が、例えば、ヒトの脊髄部分内に導入可能である。フィブリン封止剤はフィブリノゲンとトロンビンとを含み、混合するとフィブリンを形成する。塩化カルシウムがフィブリン封止剤に含まれてもよい。フィブリンは、さまざまな生物学的および非生物学的な薬剤等の添加剤を１つまたは複数、随意に含んでよい。
【０００８】
１つの広範囲な観点では、本発明は生物学的な封止剤の送達のための装置であり、例えば、脊髄部分に、送達されている生物学的な封止剤の圧力を測定するための圧力モニタを含む。本装置は、生物学的な封止剤を送達可能で圧力モニタを含む事実上どのような構成も取り得る。本装置は、手動で引き金に圧力を加えることによって作動させ、例えば、封止剤が外科医によって加えられた力によって注入されてもよいし、また、代わりに、コンピュータ（搭載または外付けの）等によって制御され、封止剤が自動的に注入されてもよい。封止剤が自動的に注入される場合は、本装置はサーボまたは空圧式作動機等を含み注入を促進させてよい。１つの実施形態では、本装置は送達される流体のための少なくとも２つの貯蔵部と、流体を貯蔵部の導出口を通して貯蔵部から流出させる作動組み立て体と、貯蔵部を収容するハウジングと、作動組み立て体を駆動する引き金と、装置内の流体の圧力を測定する圧力モニタとを含む。典型的には、使用時に本装置は外科医によって保持される。このように、本装置は手持ち可能でよく、この用語は当分野で理解される。または、本装置は封止剤の注入の前、または注入の間、または注入の後に静止アーム、またはロボットアーム等によって保持されるように適合してよい。
【０００９】
貯蔵部はカートリッジ中の内孔、または２つのシリンジの内孔等の形態を取り得る。内孔はその中にプランジャを有し流体を内孔から押し出す役割を持ってよい。これらの実施

形態では、作動組み立て体はプランジャを係合させる役割を持ち、プランジャが流体を内孔から押し出すようにする。作動組み立て体は引き金に加えられた圧力によって作動する。

【００１０】

１つの観点では、本装置は、送達される流体のための少なくとも２つの円筒状の内孔を有し、円筒のそれぞれが流体の導出口を含むカートリッジと、円筒から流体を押し出すためにそれぞれの円筒内に配置されたプランジャと、カートリッジを受けるように適合されカートリッジの導出口に操作可能に接続するマニフォールドを受けて固定化するアダプタを含むハウジングと、それぞれが少なくとも部分的に円筒内孔の中に配置される少なくとも２つの歯の付いた押し棒と、ハウジングに接続されており歯の付いた駆動ラックを含む引き金と、歯の付いた駆動ラックおよび歯の付いた押し棒と協調する歯の付いた車輪組み立て体とを有し、装置内の流体の圧力を測定するための圧力モニタをさらに含む。この実施形態では、作動組み立て体は、押し棒と、駆動ラックを、車輪組み立て体とを含む。いくつかの実施形態では、圧力モニタはハウジング内に収容される。圧力モニタが取っ手の上方で装置の後方に向かって配置される表示器を含む。圧力モニタがハウジングに対して同じ高さの表示器を含む。圧力モニタが電子式圧力モニタである。圧力モニタが少なくとも１つの貯蔵部に操作可能に取り付けられる圧力トランスジューサを含む。流体の圧力が所与の水準に達すると圧力モニタが外科医に警告する。流体の圧力が所与の水準に達すると圧力モニタが音を発散させて外科医に警告する。流体の圧力が所与の水準に達すると圧力モニタが信号を発光させて外科医に警告する。流体の圧力が所与の水準に達すると圧力モニタが装置を振動させて外科医に警告する。圧力モニタは外科医によって所与の最大圧力に設定されるように適合される。流体の圧力が所与の水準に達すると圧力モニタは流体の圧力がさらに増加することを停止させる。圧力モニタがコンピュータにデータを供給する。およびこれらの組み合わせである。

【００１１】

代わりの実施形態では、圧力モニタはハウジング内に収容される。圧力モニタは取っ手の上方で装置の後方に向かって配置される表示器を含む。圧力モニタがハウジングに対して同じ高さの表示器を含む。圧力モニタは空圧式、電子式、油圧式、または複合の圧力モニタでよい。流体の圧力が所与の水準に達すると圧力モニタは外科医に視覚的な警告を与えてもよい、すなわち、マニフォールドにおける流体の圧力が所与の水準に達すると、符号付きの文字盤または目盛り付きの円筒上にある校正された針または同様な指針の手段によって、圧力モニタは外科医に警告してよい。校正された目盛りは、数値的に定義されたもの、または何らかの定義の色体系よって表示されるものでよい。

【００１２】

１つの一般的な観点では、本発明はフィブリン封止剤の送達のための装置であり、複数筒シリンジ等の少なくとも２つの流体貯蔵部と、導入針と、複数筒シリンジの第１の筒等の１つの流体貯蔵部から第１の流体を受けるように適合されると共に導入針の中に延在するように適合された流体送達チューブと、複数筒シリンジの第２の筒等のように第２の流体貯蔵部に連結された接続器と、送達装置に連結され装置内の圧力を測定する圧力モニタとを含み、流体送達チューブが導入針の中に延在するように接続器が導入針に連結されると共に流体送達チューブを受けるように適合される。

【００１３】

他の一般的な観点では、本発明は椎間板を処置する方法であり、フィブリン封止剤等の生物学的な封止剤を椎間板内に注入し、線維輪の少なくとも１つの欠陥を封止するステップを含み、生物学的な封止剤は、注入されているフィブリン封止剤の圧力を測定する圧力モニタを含む送達装置を使用して注入される。生物学的な封止剤がフィブリン封止剤の場合、フィブリン封止剤はフィブリノゲンとトロンビン等の活性化化合物とを含んでよく、椎間板内に注入後にフィブリノゲンと活性化化合物が椎間板内にフィブリンの少なくとも一部を形成する。１つの実施形態では、フィブリノゲンが自己由来である。典型的には、双筒シリンジを使用して注入が行われる。

【００１４】
他の一般的な観点では、本発明は脊髄部分の関節を処置する方法である。脊髄椎間板関節以外には、これは、仙腸関節等の脊髄の他の接合関節、横環軸関節または胸部脊椎関節突起関節を含み得る。本発明は関節を処置する方法であり、フィブリン封止剤等の生物学的な封止剤を関節内に注入し、関節包の少なくとも１つの欠陥を封止するステップを含み、生物学的な封止剤は、注入されているフィブリン封止剤の圧力を測定する圧力モニタを含む送達装置を使用して注入される。生物学的な封止剤がフィブリン封止剤の場合、フィブリン封止剤はフィブリノゲンとトロンビン等の活性化化合物とを含んでよく、関節内に注入後にフィブリノゲンと活性化化合物が関節内にフィブリンの少なくとも一部を形成する。１つの実施形態では、フィブリノゲンが自己由来である。

【００１５】
本方法は、生物学的な封止剤が椎間板の複数の場所で椎間板に注入されるように実施可能である。１つの実施形態では、椎間板内空間の少なくとも１つの欠陥に隣接する場所に先端を有する導入針を挿入し、導入針を通して（随意で導入針の先端を超えず先端まで）第２の針またはポリマーカテーテルを挿入し、注入されている封止剤の圧力をモニタしながら、第２の針またはポリマーカテーテルを通して生物学的な封止剤を注入することによって、注入が行われる。または、１つの成分が導入針を通して注入され、生物学的な封止剤の第２の成分が第２の針またはポリマーカテーテルを導入針を通して注入される。本発明は、このように、注入されている流体の圧力をモニタしながら、脊髄部分に生物学的な封止剤を送達する方法を含み、圧力は電子的な圧力モニタが使用される。本発明は、外科医が流体の圧力を正確にモニタ可能なため、患者の安全を改善し、したがって、間接的に外科医は、破裂または他の損傷を起こし得る過剰な椎間板の圧力を防ぐことができる。

【００１６】
処置される椎間板は腰部の椎間板、胸部の椎間板、または頚部の椎間板でよい。１回の処置で複数の椎間板に処置可能であり、１回の針刺しで複数の種類の椎間板に処置可能である。

【００１７】
処置の間に、生物学的な封止剤の前に、生物学的な封止剤と共に、または生物学的な封止剤が注入された後のいずれかで、典型的には、造影剤が注入される。同様に、生物学的な封止剤の前に、または封止剤と共に、局部麻酔薬を注入してよい。

【００１８】
他の一般的な観点では、本発明は脊髄関節を処置する方法であり、フィブリン封止剤を関節内に注入し、注入されているフィブリン封止剤の圧力をモニタしながら、線維性関節包の少なくとも１つの欠陥を封止するステップを含み、フィブリン封止剤がフィブリノゲンと活性化化合物とを含み、注入後にフィブリノゲンと活性化化合物がフィブリンの少なくとも一部を形成する。

【００１９】
他の一般的な観点では、本発明は生物学的な封止剤を送達するための装置を製造するための方法であり、送達される流体のための少なくとも２つの貯蔵部と、流体を貯蔵部の導出口を通して貯蔵部から流出させる作動組み立て体と、送達装置に連結され装置内の圧力を測定する圧力モニタとを組み立てるステップを含む。

【００２０】
他の一般的な観点では、本発明はキットであり、フィブリノゲン等の生物学的な封止剤および活性化化合物と、フィブリン封止剤をヒト椎間板内に注入するための生物学的な封止剤送達装置とを含み、装置が圧力モニタを備える。フィブリン封止剤の場合には、成分には、凍結乾燥フィブリノゲン等のフィブリノゲン、凍結乾燥トロンビン等のトロンビン、および送達装置を含んでよい。キットは、随意に造影剤および他の添加剤を含んでよい。

【００２１】
他の一般的な観点では、本発明はキットを形成するための方法であり、フィブリノゲン

成分から形成された封止剤等の生物学的な封止剤と、活性化化合物と、生物学的な封止剤をヒト椎間板内に注入するための生物学的な封止剤送達装置とを提供するステップを含み、装置が圧力モニタを備える。

【００２２】

本発明の実施の間に修復される欠陥は、線維輪の裂傷、線維輪の亀裂、脊髄関節の繊維性包等があり得る。この処置は、線維輪中の欠陥を通して髄核から漏れる物質の量、および／または、顆粒状組織の潜在的な内方成長および健康な関節には通常存在しない痛みの元になり得る偶発的な神経支配を減少させることに役立つ。または、この処置は神経支配の顆粒状組織を髄核の影響から遮断し得る。線維輪内の環状欠陥または裂傷の部位に時々見られるこの神経支配の顆粒状組織の存在は、一般的な生理的な回復の反応と考えられる。フィブリン封止剤の注入は、椎間板の健康に重要な要素である、正常な椎間板（または関節）の高さ、および生理学的な静水圧を回復することに役立ち得ることは利点である。正常な生理学的な静水圧は個人によって変わり得ること、および、この処置はほぼ正常な静水圧を発生させ得ることを理解すべきである。本明細書で使用するように、正常な生理学的な圧力はこの圧力範囲を包含する。１つの実施形態では、例えば、米国特許第６，０９５，１４９号公報に説明されているように、注入の前または注入と共に、髄核も線維輪のいずれをも体内で加熱されて椎間板を硬化させることがない。１つの実施形態では、本発明の実施において、髄核は、全体的または部分的な椎間板切除の場合等における手術、または椎間板ヘルニアに対する椎間板髄核成形手術によって除去されていない。

【００２３】

本発明の方法およびキットは、例えば、線維輪中の欠陥（例えば裂傷または亀裂）を通して椎間板からの髄核が漏れるような椎間板起因の痛みを持つ患者に長期の痛みの軽減を促進することは利点である。圧力モニタは安全の水準を高め、医師がリアルタイムで圧力を測定して、処置している椎間板の圧力が過剰になることを防止することができる。同様に、医師はフィブリン封止剤の注入と共に圧力の測定値を観察して、椎間板が封止されつつあるか、十分なフィブリン封止剤が注入されたかどうかを判断できる。このように、医師は、椎間板が処置可能かどうか評価する診断ツールとして本発明の送達装置を使用可能である。

【００２４】

さらに、本発明の方法およびキットは、例えば、顆粒状組織の潜在的な内方成長および健康な関節には通常存在しない痛みの元になり得る偶発的な神経支配による、他の脊髄関節の痛みを持つ患者に長期の痛みの軽減を促進する。または、この処置は神経支配の顆粒状組織を髄核の影響から遮断し得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２５】

本発明のフィブリン封止剤を送達するための装置は、送達装置と圧力モニタとから構成される。圧力モニタは、貯蔵部に操作可能に取り付けられた、例えば、シリンジの内の１つに操作可能に取り付けられたトランスジューサに接続された線路を通して送達装置に連結する。または、トランスジューサは接続器内、または、トランスジューサを装置内に導入し装置内の流体の圧力が測定可能な任意の場所に設置可能である。圧力モニタは機械式でもよいが、典型的には、ハウジング内に組み込まれた液晶表示器（ＬＣＤ）を介する等のデジタル読み出しを備える電子式モニタである。

【００２６】

１つの観点では、送達装置は、複数筒シリンジ等の少なくとも２つの流体の貯蔵部と、圧力モニタと、導入針と、複数筒シリンジの第１の筒から流体を受けるように適合されると共に導入針内に延在するように適合された流体送達チューブと、複数筒シリンジの第２の筒に連結された接続器とを含み、流体送達チューブが導入針の中に延在するように接続器が導入針に連結されると共に流体送達チューブを受けるように適合される。

【００２７】

実施形態のあるものは、流体送達チューブは針またはカテーテルでよい。１つの実施形

態では、流体送達チューブはルアーフィッティング等の方法によってシリンジに直接取り付ける。または、流体送達チューブは接続器に一体化されてよい。例えば、接続器は、射出成形法または他の製法で針の部分の周りに接続器を形成することによって製作可能である。

【００２８】

圧力モニタは市販されている。例えば、圧力モニタは、現在、Ｍｅｒｉｔ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｃ（米国ユタ州）からＭｅｒｉｔｒａｎｓ（登録商標）トランスジューサとして販売されており購入可能である。他の代表的な圧力モニタは、例えば、米国特許出願番号第２００５／０００４５１８号に開示されており、これを本明細書の一部として援用する。２００５／０００４５１８号に開示されている装置では、圧力トランスジューサは、シリンジのプランジャ中でプランジャの先端の下に一体的に装着されているので、プランジャによってシリンジ中の流体に加えられる力をトランスジューサに伝達し、その結果の電子信号が表示値に変換され、背骨中に疾病のある椎間板を診断する医師を補助する。圧力モニタのトランスジューサは、シリンジの筒の中、または接続器（すなわちハブ）の中に設置可能である。

【００２９】

図１Ａ、１Ｂ、１Ｃは、完全に組み立てられた本発明の代表的な装置を例示する。各装置は、これを使用してフィブリン封止剤を送達するように適合される。図１では、装置１０は、圧力モニタ２０と、流体貯蔵部（複数筒シリンジ等）３０と、接続器４０と、流体送達チューブ５０と、導入針６０とを含む。シリンジ、接続器、および針は標準的なルアーフィッティングを使用して連結可能である。流体貯蔵部は取っ手７０とプランジャ８０とを含み得る。または、流体貯蔵部は、この貯蔵部を可撓性として、絞る、または巻いて流体を押し出しすように構成可能である。導入針６０は、例えば、接続器のシリンジに接続された端部の反対の端部にてルアーフィッティングによって接続器に連結可能である。図１では、接続器４０に取り付けられた、または接続器４０と一体化された栓３３を通して押し込まれ、導入針内に通すに十分な長さがある流体送達チューブ５０を通して、筒３１から流体が駆動される。このように、１つの実施形態では、流体送達チューブ５０は複数筒シリンジの第１の筒３１に連結し、流体送達チューブは、接続器に連結した栓を通して接続器内に延在する。１つの実施形態では、流体送達チューブはシリンジの第１の筒に直接連結し、かつ流体送達チューブは接続器に固定され、これによって流体送達チューブは導入針内で動くことがない。筒３４からの流体は接続器内の導管３５を通して押し出され、導入針内に流れる。このように、接続器は流体送達チューブから流体を導入針内に搬送するように適合される。接続器は、第２の筒から導入針までの流体の流路３５を含み、この通路は、第２のシリンジ筒からの流体が流体送達チューブを通して送達された流体の量とほぼ同じ量になるような直径である。１つの実施形態では、流体送達チューブは、導入針の端部から突出しないような長さである。筒３１および３４からの流体は、導入針６０の遠位の先端６１の付近で混合する。圧力モニタ２０は、圧力モニタのトランスジューサが筒内にあって筒内の内部圧力を測定するように、トランスジューサに取り付けられた線路２１を介して筒３１に連結する。筒内で測定された圧力は、処置の間、導入針の遠位の先端の圧力と同じ、またはほぼ同じである。このように、圧力モニタは椎間板内の圧力のモニタを可能とする。１つの実施形態では、複数筒シリンジ３０が２つの筒を有する。各筒は、ルアーフィッティングによって、接続器または流体送達チューブに連結するように構成可能である。本発明の送達装置は、所与の圧力に達したら、椎間板の圧力が過重になる可能性を減少させるトリップスイッチを備えてよい。

【００３０】

図１Ｂに表した装置は図１Ａの装置と同様であるが、図１Ｂでは、流体送達チューブ５０が接続器と一体化され、栓を流体送達チューブを通して挿入する必要がない。流体送達チューブは、筒から流体が流体送達チューブに流入するように接続器に結合、または、それ以外の方法で接続器に連結させることが可能である。当然のことながら、フィブリノゲン等の第１の流体は、流体送達チューブ５０、または導管３５の、いづれかを通して注入

され、活性化化合物がフィブリノゲンで使用される流路と反対側の流路を通して注入される。このように、２つの流体が装置を通して同軸に流れ、所与の流体が流体送達チューブ５０から抜け出るまでは接触しない、すなわち混合しない。線「ａ」は、圧力モニタのトランスジューサ用の他の位置を示す。

【００３１】

図１Ｃは、圧力モニタ２０と、この場合では複数筒シリンジ３０である貯蔵部と、Ｙ字接続器４０と、流体送達チューブ５０と、導入針６０とを含む装置１０を表す。この実施形態では、筒３１および３４はルアーフィッティング介して等でＹ字接続器４０に連結される。筒３１および３４からの流体はＹ字接続器内に流れ、ここで混合が開始する。次に、流体は、導入針６０内に延在する流体送達チューブ５０に入る。導入針６０はルアーフィッティングを介して接続器４０に連結する。この実施形態では、圧力モニタは筒３４（トランスジューサが筒３４内に配置される）に連結される。

【００３２】

当然のことながら、流体送達装置には広範囲な設計が使用可能である。例えば、装置は、ラッチレバーを備え注入を容易にする送達銃を含んでよい。このような送達銃は、注入を行うのに医師による物理的な圧力が必要でないように自動化も可能であろう。このような送達銃が使用されると、この銃は、フィブリノゲンと活性化化合物の液体を収容する複数筒を装填可能であろう。レバーの圧縮はプランジャに力を加え、筒から流体を押し出して、接続器、流体送達チューブ、および／または導入針の中に入れる。または、この銃はねじ型の作用を利用してプランジャを動作させ得る。いずれの実施形態でも、成分を注入する際に機械的な利点を医師に与える。しかし、重要なことは、本発明では圧力モニタは常に送達装置に連結されることである。

【００３３】

図２に本発明の代表的なキットを示す。このキット１００は、フィブリノゲン１１０と、活性化化合物１１５と、フィブリン封止剤をヒト椎間板に注入するためのフィブリン封止剤送達装置１２０とを含み、送達装置は圧力モニタ１２１を備える。キットは適当な容器１３０に入れて保存および出荷してよい。キットは、１つまたは複数の添加剤、カルシウムイオンの供給源、凍結乾燥フィブリノゲンの溶解用の装置、追加の流体送達チューブ、追加の導入針、等の追加の用品を含んでよいが、これらに限定されるものではない。

【００３４】

図３Ａおよび３Ｂは複数内腔のカテーテルの代表的な断面図である。図３Ａは２つの内腔のカテーテル２００を示し、内腔は並んで配置されて、例えば内腔２０１を通してフィブリノゲンが、内腔２０２を通して活性化化合物が注入される。図３Ｂは３つの内腔のカテーテル２１０を表し、第１の内腔２１１が１つの流体を、第２の内腔２１２が第２の流体を、そして第３の内腔では添加剤を輸送したり、またはこの内腔２１３を通してワイヤを挿入しポリマーカテーテルの剛性および物理的な完全性を向上させる。図３Ｃは３つの内腔のカテーテル２２０を表し、内腔２２１、２２２および２２３は連続して（並んだ関係で）配置される。複数内腔のカテーテルは本発明に使用可能である。複数内腔のカテーテルは多数の断面構造を持ち得る。このカテーテルは、３つを超える内腔を有することもまた可能である。

【００３５】

ここで図４を参照すると、本発明の代表的な送達装置が表されている。装置３１０は、装置の部品のいくつかを保持、または部品のいくつかに接続されたハウジング３２０を含む。ハウジングはさまざまな材料から製作可能であるが、典型的には１つまたは複数のプラスチック材料から製作される。ハウジングは、一般に、取っ手３２１と筒３２２とを含むピストルの形状をしていると見なされる。少なくとも２つの貯蔵部（カートリッジ）３３０が筒３２２内に配置される。ハウジングはカートリッジを受けて収容するように適合される。カートリッジ３３０は、このように、筒３２２内に配置される。ハウジングは、２つの片からなるハウジング等、ねじを使用して組み立てられる、または瞬時取り付け型の機能を使用して構成される、複数片からなる部品でよい。図４に示す具体的な設計は、

単に、代表的なものであり、本発明が実施される際に採用されるハウジングの型を制限する意図はない。

【００３６】

さらに、引き金３４０はハウジング内に位置して、操作可能にハウジングに接続され、操作者によって引き金３４０に圧力が加えられると、引き金３４０が第１の位置からハウジング内の第２位置まで移動可能である。ハウジング３２０には、引き金３４０の移動量のため内部停止材（図示せず）を含んでよい。

【００３７】

カートリッジ３３０は、図５に非常に詳細に表される。このように、カートリッジ３３０は２つの円筒３３１、３３１’を含み、流体を受けるために内孔３３２、３３２’をそれぞれ有する。各円筒３３１、３３１’は、内孔３３２、３３２’の長さに渡り同じ直径を有する、一般に真直なチューブを画定する。カートリッジ３３０は１つまたは複数のフィッティング、スロット、または、カートリッジ３３０をハウジング内に固定する役割の同様なものを含んでよい。例えば、図５では、ハウジングはフィッティング３５３を含み、このフィッティングはカートリッジのスロット３３７内に嵌合し、これによってカートリッジ３３０を横の移動から固定するように構成される。当然のことながら、カートリッジ３３０は、引き金３４０に圧力が加えられた際には移動しない。むしろ、引き金３４０に圧力が加えられると、ラック３４２、車輪組み立て体３５０、および押し棒３３４、３３４’が係合し、プランジャ３３６、３３６’をカートリッジ３３０の導出口３３８、３３８’（図６参照）に向かって押す。図８では、車輪組み立て体３５０の伸張した歯車端３５１、３５１’がカートリッジ３３０の内孔３３３に嵌合する（図７も参照）。当然のことながら、カートリッジ３３０はハウジング３２０と一体化可能である。すなわち、カートリッジ３３０は、ハウジング内に設置される分離および／または脱着可能な部品である必要はなく、代わりに、ハウジングの製造の間にハウジングの一部として形成可能である。

【００３８】

当然のことながら、車輪組み立て体３５０は単一の片、または組み立て体を形成するように複数の部品から組み立てられてよい。したがって、例えば、複数部品組み立て体に対しては、図８に表したように、伸張した歯車端３５１、３５１’を有する歯のある内部歯車３５２が車輪３５０の内部の内孔３５３内に挿入される。歯車３５２は、互いに噛み合う歯等によって車輪３５０に係合するように適合され、これによって、装置３１０の使用時に組み立て体は単一の部品として動作することができる。この実施形態では、内側の歯の付いた歯車３５２が、伸張した歯車端３５１、３５１’の間に挟まれて示される。または、車輪組み立て体は、鋳造、鍛造、削り加工、またはそれ以外の方法で形成され、単一の一体の歯車組み立て体を製造し得る。歯の代わりに、歯車組み立て体３５０、ラック３４２、押し棒は、所望の動作を得るに十分な摩擦で係合する材料、例えば、粘着性のゴム材料、粗面を有する材料（例えば、サンドペーパのような仕上げで）、等を使用して製作可能である。

【００３９】

再度図５を参照すると、外科医にカートリッジ３３０の内孔３３２、３３２’の内の１つの中の圧力測定値を提供する圧力読み出し表示器３７０が示される。トランスジューサ（図示せず）は内孔内の圧力を測定するように構成され、トランスジューサから表示器３７０への線路（図示せず）は、信号を処理し表示器３７０に測定値を出力する電子回路に信号を供給する。このように、圧力モニタは、例えばシリンジの内の１つの中のトランスジューサに接続された線路を通して送達装置に連結する。または、トランスジューサは接続器内、または、トランスジューサを装置内に導入し装置内の圧力が測定可能な任意の場所に設置可能である。好ましくは、トランスジューサは内孔中にある。表示器はＬＣＤでよいが、これに限定されるものではない。

【００４０】

圧力モニタは市販されている。例えば、適当な圧力モニタは、現在、Ｍｅｒｉｔ　Ｍｅ

ｄｉｃａｌ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｃ（米国ユタ州）からＭｅｒｉｔｒａｎｓ（登録商標）トランスジューサとして販売されており購入可能である。他の代表的な圧力モニタは、例えば、米国特許出願第２００５／０００４５１８号に開示されており、これを本明細書の一部として援用する。２００５／０００４５１８号に開示されている装置では、圧力トランスジューサは、シリンジのプランジャ中でプランジャの先端の下に一体的に装着されているので、プランジャによってシリンジ中の流体に加えられる力をトランスジューサに伝達し、その結果の電子信号が表示値に変換され、背骨中の疾病のある椎間板を診断している医師を補助する。圧力モニタのトランスジューサは、シリンジの筒の中、または接続器（すなわちハブ）の中に設置可能である。

【００４１】

図４および５に分配マニフォールド３６０を示す。分配マニフォールド３６０は分配マニフォールド導入口３６１、３６１’を含み、これらはカートリッジ３３０の導出口３３８、３３８’に密閉状態で整列して連結する。分配マニフォールド３６０は、例えば、相補的なスロット３３９’に係合するフィッティング３６２、３６３を使用してカートリッジのマニフォールド連結部分３３９に連結するように適合されており、分配マニフォールド３６０を結合部３３９、３３９’に固定化する。これらの図に表された実施形態では、導出口３３８、３３８’はマニフォールド連結部分３３９、３３９’内に形成される。図４および５中に表した分配マニフォールド３６０は、また、随意の覆い３６４を含む。分配マニフォールド３６０は流体チューブ３６５、３６６を含み、これらの流体チューブは流体をカートリッジ３３０から受け、例えば図９～１１に表す、針組み立て体３８０に移送する。チューブ３６５、３６６はさまざまな材料で製作可能であるが、一般に、外科医の使い易さを向上させるように可撓性の材料で製作される。典型的には、チューブ３６５、３６６は、ポリマー材料、特に医療等級の材料で製造される。または、チューブは柔軟な材料またはチューブが曲がることが可能な他の材料から製作可能である。このように、流体を送達するための送達マニフォールドは、ハウジングアダプタの少なくとも２つの導出口にそれぞれ連結する少なくとも２つの導出口と、２つの端部を有する少なくとも２つの導管とを含む送達アダプタを含んでよく、導管それぞれの第１の端部が送達マニフォールドの導出口に接続し、導管それぞれの第２の端部が二口のルアーフィッティングに接続し、ルアーフィッティングは１つの導管から内側の針に流体を送達するように構成され、かつルアーフィッティングは内側の針の外部と第２のより大きな直径の針とによって画定される空間に第２の導管から流体を送達するように構成され、より大きな直径の針は、より大きな直径の針の内部に内側の針を備えるルアーフィッティングに接続される。図１２は、マニフォールド３６０がハウジング３２０に操作可能に接続されており、マニフォールド３６０の導入口がカートリッジ３３０の導出口に整列する装置３１０を例示する。

【００４２】

分配マニフォールド３６０の代わりに、図１３に表す流体充填マニフォールド３９０を使用して、カートリッジ３３０の円筒３３１、３３１’内に流体を充填してよい。分配マニフォールド３６０と同様に、充填マニフォールド３９０は、密閉状態で導出口３３８、３３８’に整列して連結する導入口（図示せず）を含む。充填マニフォールド３９０はフィッティング３９２、３９３および随意の覆い３９４を含む。しかし、充填マニフォールド３９０は、円筒３３１、３３１’内に導入される流体で充填されたシリンジ３９７、３９８に連結するチューブ３９５、３９６を含む。シリンジ３９７、３９８はルアーフィッティング３９７’、３９８’を介してチューブに接続する。このように、使用の間に、シリンジ３９７、３９８は円筒３３１、３３１’に導入される流体（例えば、トロンビン溶液およびフィブリノゲン溶液）で充填される。シリンジはルアーフィッティングを使用して所定の位置に固定され、次に、プランジャ３３６、３３６’が後ろに駆動される時に円筒内に流体が注入される。次に、充填マニフォールド３９０は取り外されて分配マニフォールド３６０に交換され、この後に、外科医は、選択した生物学的な封止剤を椎間板等の人体の所望の場所の中に注入する。このように、流体を円筒に導入するための充填マニフォールドは、送達装置のハウジングアダプタに連結する充填マニフォールドアダプタを含

み、充填マニフォールドアダプタは、ハウジングアダプタの少なくとも２つの導出口にそれぞれが連結する少なくとも２つの導出口と、少なくとも２つのシリンジと、少なくとも２つの導管とを含み、導管の１つの端部はシリンジに接続し導管の第２の端部は充填マニフォールドアダプタの導出口に接続する。当然のことながら、充填マニフォールド３９０は、代わりに、シリンジ３９７、３９８以外の広範囲な再充填部品に接続可能である。このように、流体充填マニフォールド３９０は、例えば、圧力容器、自動注入装置、手動または自動で絞られて円筒内に再充填を行う流体バッグ、針を刺し圧力がかかったガスを使用して流体を円筒内に押し出して流体を供給する流体アンプル等を使用可能である。

【００４３】

図９～１１は針組み立て体３８０を表す。針組み立て体は２つの同軸の針、すなわち、外側の針および内側のポリマーカテーテルを含んでよい。図９では、処置される患者に直接挿入される外側の針３８１がルアーフィッティング３８２、３８２’を介して内側の針３８３（図１０参照）を囲む外側の針３８１に接続される。外側の針は、典型的には、１８～２２ゲージの脊髄針で、これは湾曲部３８１’を含み脊髄針の挿入の際に外科医が針本体を操作するのを補助する。内側の針は、流体が針と針の間の間隙の中を流れ得る任意の大きさでよい。実施形態のあるものでは、内側の針３８３は先端３８３’付近に開口を含み、流体の混合を潜在的に向上させ促進する。同様に、先端３８３’は覆ってもよい。図３Ａ～３Ｃに、本発明が実施される際に採用され得る針およびカテーテルの断面図を例示する。複数内腔のカテーテルまたは針が使用される場合には、ルアーフィッティングを適用して各流体をそれぞれの内腔に送達可能である。再度図９～１１を参照すると、内側の針３８３は任意の長さでよいが、典型的には、内側および外側の針が互いに連結した場合に、内側の針３８３の先端３８３’が外側の針３８１の先端３８１’まで１ｍｍから５０ｍｍの範囲で延在するような長さとされる。１つの実施形態では、フィブリノゲン溶液が内側の針３８３に供給され、一方、トロンビン溶液が外側の針３８１に供給される。内側の針３８３の先端３８３’で撹拌が開始される。

【００４４】

図１１に、ルアーフィッティング３８２’の詳細な実施形態を示す。このように、フィブリノゲンチューブ３６５は、内側の針３８３に連結する開口３８４中にフィブリノゲン溶液を直接供給する。一方、チューブ３６６は、例えば、ルアーフィッティング３８２’のハブ（中空の空間）３８５中にトロンビン溶液を供給し、外側の針３８１がルアーフィッティング３８２を介して接続されると、トロンビン溶液はハブに流入して針３８１に流入する。２つの流体は、溶液の内の１つが内側の針３８３から出るまでは混合しない。

【００４５】

図５に引き金３４０を非常に詳細に表す。引き金は歯の付いたラック３４２を含む。外科医が引き金３４０に圧力を加えると、引き金３４０とラック３４２は取っ手３２１の方向に後ろ向きに動作する。ラック３４２は、そこで車輪組み立て体３５０と係合し、ラック３４２が後ろ向きに動作すると車輪組み立て体が回転する。車輪組み立て体３５０は、それによって押し棒３３４、３３４’を駆動し、押し棒はプランジャ３３６、３３６’を前向きに導出口３３８、３３８’に向かって移動させる。１つの実施形態では、引き金３４０に圧力が加えられるとラック３４２の歯が車輪組み立て体３５０の歯と係合し、圧力が開放されるとラック３４２は外れて、それぞれの歯はもはや係合しないように引き金は構成される。この構成は、例えば、図１４等のように、例えば、引き金の後ろ向きの動作によってラック３４２が持ち上がるように、ハウジング３２０と引き金３４０を適合させることによって与えられる。図１４中で、引き金３４０はガイド内孔３４４を含み、引き金３４０に圧力を加えると、ハウジングに取り付けられたガイド支柱３２８がガイド内孔３４４の中で滑動する。圧力を開放すると、バネ３４５が引き金３４０を元の場所に戻す。引き金３４０が取っ手３２１のＡ側に向かって滑動すると、ラック３４２に装着または一体化されたピン３４８がスロット３２９中で滑動し、スロット３２９の角度によってラック３４２に上または下に力を加え、これによって、引き金３４０に圧力が加えられると車輪組み立て体３５０に係合させる。この構成では、スロット３２９はハウジング３２０

の一部でありハウジングと一体化している。または、ラック３４２はハウジング３２０内に装着されたピンを備えるスロットを含んでよく、これによってピンがスロット中で滑動しラック３４２に力を加え車輪組み立て体３５０に係合させる。

【００４６】

図１５に本発明の送達装置の他の実施形態を表す。図１５で、送達装置４１０は、例えば図４中のものと異なった引き金構成を有して表されている。図１５では、引き金４４０はピンの周りに回転し、例えば、力が押し棒に加わり流体を円筒４３１、４３１’から押し出す。例えば、総量４ｍｌの流体を送達するために、１回から４回の絞り動作を繰り返すことが必要かも知れない。本発明のこの実施形態および他の実施形態は、最大１平方インチ当たり１００ポンド（１平方センチ当たり７．０３キログラム）、および／または最大引き金力で１平方インチ当たり１０ポンド（１平方センチ当たり０．７０グラム）に力を制限するように構成可能である。１つの実施形態では、流体を装置から押し出すラチエットは、固定化または非固定化いずれかの動作を使用して、絞り動作１回当たり１回のみのクリック動作を行う。次の絞り動作を繰り返す前に、バネ（図示せず）が引き金４４０を開始の位置に戻す。この実施形態では、駆動系は先に説明した車輪組み立て体３５０と同じ、または異なってよい。

【００４７】

図１６に本発明の他の実施形態を表すが、ここでは、引き金が取っ手４２１の反対側で流体貯蔵部の方に絞られる。この構成では、引き金４４０は枢着部４４９で取っ手４２１に取り付けられる。引き金４４０は駆動棒４４６を介して駆動系に係合する。外科医によって少なくとも１つの指が掛かるように、随意の穴４２３がハウジングおよび取っ手の一部として含まれる。この構成では、引き金４４０は外科医の手の平からの直接の圧力によって作動する。駆動組み立て体は図１６Ａのように構成可能であり、ここでは、引き金４４０に圧力を加えると棒４４６がラック４４２に係合する。棒４４６はラチエットアーム４４６’によってガイドされ、これは駆動組み立て体の一部でよい。

【００４８】

図１７では、装置４１０は傾いた指用の穴を引き金４４０として含む。外科医が引き金を絞ることによって圧力が加わり、引き金４４０をハウジング４２０に向かって移動させ、駆動組み立て体（図示せず）が貯蔵部から流体を分配する。または、図１７に表すように引き金は穴を含まない。

【００４９】

図１８では、装置４１０は、さまざまな弾性材料または発泡材から形成され得る柔軟な握り部４２１’を含む。この構成では、引き金４４０は１本から４本指操作用の大きさとしてよい。所望すれば、柔軟な握り部により、外科医が引き金を押し込んだ際に握りを良くする、または快適にし得る。同様に、取っ手は縞目、隆起部、または外科医の手に装置を握り良くする他の同様なものを含んでよい。

【００５０】

図１９Ａ、１９Ｂに、本発明が実施される際に使用される代わりの駆動組み立て体を示す。このように、図１９Ａでは、駆動組み立て体４５５は、引き金４４０が枢着部を介して動作し、その結果、送り棒４５６から圧力が加わりプランジャ４３６、４３６’を送るように構成される。一方、図１９Ｂでは、駆動組み立て体は引き金４４０によって駆動され、棒４５６が歯車４５７をラック４４２に係合させてプランジャ４３６、４３６’を駆動する。図１９Ｃは図１９Ｂと同様の構成だが、引き金４４０が歯車４５７に代わりの係合をなす例を示す。

【００５１】

図２０は基本的なラッチ設計を例示し、外科医が引き金４４０を絞ることによって圧力を加えると、引き金４４０は、プランジャ４３６と係合するラック（図示せず）を介してプランジャ４３６を動作させる。この構成では、１回の反復でストロークの最後に貯蔵部から半分の容量の流体を押し出す。

【００５２】

図２１Ａは装置４１０の代わりの実施形態を示し、圧力表示器が装置の正面で導出口３３８、３３８’の付近に配置される。図２１Ａでは、表示器４７０は隆起した形状であるが、一方、図２１Ｂでは表示器４７０はハウジング４２０に対して同じ高さで装着される。

【００５３】

図２２Ａおよび２２Ｂに本発明の流体送達貯蔵部の代わりの実施形態を例示する。図２２Ａに示すようにこの実施形態では、貯蔵部５００は封止剤または封止剤の成分を保持する。貯蔵部は封止剤の導出口５１０とローラ５２０とを含む。当然のことながら、図２２Ａに示すローラ５２０は例示的なものであり、圧力を加え封止剤を貯蔵部５００から流出させることを可能にするさまざまな構造を取り得る。例えば、ローラ５２０はローラ対の形態もあり得るし、または貯蔵部５００の上に単に真っ直ぐに下に押しつける平坦な構造もあり得る。勿論、圧力を加える装置（図２２Ａのローラ５２０）は角度を付けてもよいし、または、封止剤が貯蔵部５００から排出されることを促進する任意の構造も取り得る。図２２Ｂに示すように、ローラ５２０がＡ’方向に転がされると、圧力が加えられて封止剤５３０を貯蔵部から絞り出す。

【００５４】

本発明の送達装置は、これだけに限定されないがフィブリン封止剤等の医薬品の調整、これだけに限定されないが、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリエソザゾリン、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、多糖類、ポリペプチド、ポリエチレングリコールから製造されるポリマー、本明細書の一部として援用する米国特許第６，４２８，５７６号公報（Ｈａｌｄｉｍａｎｎ）に開示された材料等の合成ポリマー等を含み、添加剤の有無を問わず、広範囲な生物学的な材料（生体適合性のある封止剤、混成物、ポリマー等）を送達するために使用可能である。フィブリン封止剤は、本発明の実施において好適である。フィブリン封止剤はフィブリノゲン成分およびフィブリノゲンをフィブリンに変化させるトロンビン成分を含む。封止剤は１つまたは複数の他の成分を含有してよい。フィブリン封止剤は、例えば、椎間板内に注入され、線維輪中の亀裂および裂傷を封止する。線維輪中の欠陥は、現在はＭＲＩおよびＣＴスキャン、およびディスコグラムを使用して、一般に診断される。これは、腰部の椎間板に注入した場合に、椎間板起因の腰痛および神経根障害性下肢痛の両方を処置し得る。

【００５５】

本発明の実施の際に使用されるフィブリノゲンは、ヒトの体中でフィブリンを形成する任意のフィブリノゲンを含む。フィブリノゲンは、凍結乾燥の形態で多く市販され、使用の前に溶解させる必要がある。フィブリノゲンは凍結または新鮮なものもあり得る。フィブリノゲンは自己由来（処置される患者からの）、プールされたヒトのフィブリノゲン、リコンビナント品を含むヒト由来、またはウシまたは魚（例えば、鮭およびシートラウト）等の他の動物由来であり得る。フィブリノゲンは所与の処置、患者等に適した量が使用される。凍結乾燥フィブリノゲンは、例えば、水（注入用）、アプロチニン（抗線溶剤）を含有する水溶液、塩化カルシウムから供給され得るカルシウムイオン（Ca^{+2}）を含有する水溶液、局部麻酔薬等の１つまたは複数の他の添加剤を含有する水溶液、生理食塩水、アプロチニンを含有する生理食塩水、塩化カルシウムから供給され得るカルシウムイオン（Ca^{+2}）を含有する生理食塩水、局部麻酔薬等の１つまたは複数の他の添加剤を含有する生理食塩水、または添加剤の組み合わせを含有する溶液で溶解してよい。

【００５６】

トロンビンは、フィブリノゲンをフィブリンに変化させる役割を持ち、使用される典型的な酵素である。しかし、当分野で既知の蛇の毒（例えばバトロキソビン）または蜘蛛の毒から誘導されるもの等、フィブリノゲンをフィブリンに変換する他の酵素を用いることも可能である。本明細書で使用する「活性化化合物」とは、フィブリノゲンに作用してフィブリンを形成させる化合物を指し、この用語にはトロンビン、バトロキソビン等を含む。トロンビンは市販されており、典型的には凍結乾燥形態である。凍結乾燥トロンビンは

使用の前に溶解させる必要がある。トロンビンは凍結または新鮮なものもあり得る。トロンビンは、ヒトのトロンビン（ｒｈＴｈｒｏｍｂｉｎ）等のリコンビナント品でもよい。トロンビンは、自己由来、ヒトまたはプールされたヒト由来のもの、ウシ、魚（鮭等）、または、さまざまな蛛形類および他の毒液を分泌する種等が供給源のその他の動物由来のフィブリノゲンを開裂させる酵素でよい。トロンビンまたは酵素は、当業者に既知なように、フィブリノゲンからフィブリンに変化を促進させる任意の量で使用される。トロンビンは、水（注入用）、カルシウムイオンを含有する水溶液、局部麻酔薬等の１つまたは複数の他の添加剤を含有する水溶液、または、カルシウムイオンと１つまたは複数の添加剤とを含有する溶液、生理食塩水、カルシウムイオンを含有する生理食塩水溶液、局部麻酔薬等の１つまたは複数の他の添加剤を含有する生理食塩水溶液、または、カルシウムイオンと１つまたは複数の添加剤とを含有する溶液で溶解してよい。

【００５７】

フィブリン封止剤中に追加の添加剤を使用してもよく、これだけに限定されないが、抗生物質；増殖抑制薬、細胞障害性および化学療法薬を含む抗腫瘍性の薬物；鎮痛剤；血管新生阻害剤；抗体；抗ウイルス剤；サイトカイン；コロニー刺激因子；タンパク質；化学誘引物質；ＥＤＴＡ；ヒスタミン；抗ヒスタミン剤；エリトロポイエチン；抗真菌薬；抗寄生虫剤；非コルチコステロイド性抗炎症剤；抗凝固剤；リドカインおよびブピバカイン等の局部麻酔薬を含む麻酔薬；鎮痛剤；抗癌剤；心血管薬；ビタミンおよびその他の栄養補助食品；ホルモン；糖タンパク質；フィブロネクチン；ポリペプチドおよびタンパク質を含むペプチド；インターフェロン；軟骨誘導因子；プロテアーゼ阻害剤；血管収縮剤、血管拡張剤、脱灰骨または骨形態形成タンパク質；ホルモン；脂質；炭水化物；アグリカン（コンドロイチン硫酸およびケラタン硫酸）等のプロテオグリカン、バーシカン、デコリンおよびビグリカン；抗アンギオジェニン；抗原；ＤＢＭ；ヒアルロン酸およびその塩および誘導体；多糖類；メチルセルロース等のセルロース化合物、カルボキシメチルセルロース、およびヒロドキシプロピルメチルセルロースおよびその誘導体；抗体；遺伝子療法試薬；遺伝子組み換え細胞、形質転換成長因子を伴う間葉性幹細胞を含む幹細胞、および／または他の細胞；損傷組織のリハビリテーションおよび／またはＢＭＰ７およびＢＭＰ２等の新しい健康な組織の成長を促進する細胞成長因子；Ｉ型およびＩＩ型コラーゲン；コラーゲン加水分解物；エラスチン；硫酸化グリコサミノグリカン（ｓＧＡＧ）、グルコサミンサルフェイト；ｐＨ変更子；メチルサルフォニルメタン（ＭＳＭ）；骨形成化合物；骨誘導化合物；プラスミノゲン；ヌクレオチド；オリゴヌクレオチド；ポリヌクレオチド；ポリマー；骨形成プロテイン１（リコンビナントＯＰ－１を含むＯＰ－１）；ＬＭＰ－１（Ｌｉｍ　Ｍｉｎｅｒａｌｉｚａｔｉｏｎ　Ｐｒｏｔｅｉｎ－１）；自己由来軟骨を含む軟骨；酸素含有化合物；酵素、例えば、そのような化合物から酸素を解離を媒介するペルオキシダーゼ等；合成血液製剤；メラトニン；ビタミン；および、例えば、ブドウ糖または他の糖類等栄養素がある。しかし、これらの添加剤の任意のものを分けて、または組み合わせてフィブリン封止剤に添加してもよいことが分かる。１つまたは複数のこれらの添加剤はフィブリノゲンおよび活性化化合物と共に注入可能であり、または、代わりに、フィブリン封止剤を注入する前または注入した後のいずれかかに、１つまたは複数のこれらの成分を分けて注入することも可能である。

【００５８】

完全に水溶性でない添加剤を含有する溶液に対しては、例えばポリソルベート等アンチケーキング剤を添加し、この成分の懸濁を促進させてもよい。本発明においては、グリコールはアンチケーキング剤として使用するには適当ではない。

【００５９】

本発明の実施において、フィブリン封止剤は椎間板内に注入され、線維輪中の亀裂を少なくとも部分的に修復および／または封止する。特に、フィブリノゲンおよびトロンビンがフィブリンを形成するこれらの成分と共に椎間板内に注入される。当然のことながら、双シリンジのＹ字接続器の中または針の中等でフィブリノゲンとトロンビンが接触すると、フィブリン形成が即座に開始する。本明細書で使用される、フィブリン封止剤を「注入

する」の用語は、椎間板に接触または椎間板内に実際に導入する前に、混合によって成分の一部が反応してフィブリンを形成する状況を含み、椎間板内でフィブリンを形成する成分のどのような注入をも包含する。

【００６０】

また、当然のことながら、注入点（例えば、脊髄針の先端）は線維輪内でも、線維輪の外側の表面上、または髄核内でもよい。注入が髄核内に行われる場合には、注入された成分が髄核と線維輪との間の界面にパッチを形成する、または、さらに一般には、これらの成分が線維輪の欠陥（例えば亀裂）内に流入し、椎間板間の空間内にオーバーフローする可能性がある。実施の際には、これらの成分を椎間板内に注入することによって椎間板に過剰に圧力をかけることは避けるべきである。

【００６１】

当業者には自明であるが、フィブリノゲンおよび活性化化合物は椎間板の所与の欠陥を封止するために有効な量が注入される。トロンビン等の活性化化合物の量は、フィブリン形成が完了する時間を短縮または延長するために変化させてよい。一般に、フィブリノゲンの単位量当たりのトロンビンが高水準の場合、フィブリンが速く形成する。遅いフィブリン形成を所望する場合には、単位フィブリノゲン当たり、より少ないトロンビンを使用する。一方または両方の成分溶液中にカルシウムイオン（塩化カルシウムから等）を使用すると、そのように形成されるフィブリンの強度に影響を与え、カルシウムイオンの量を増加させるとフィブリン凝固塊の強度が増加する。一般に、水溶液であるフィブリノゲンを含む混成物については、約３ｍｌから約５ｍｌのこのような混成物で有効なフィブリン封止が十分に実施できると考えられる。しかし、混成物の使用によって、投薬量は約０．０５ｍＬから約４０ｍＬの範囲であり得る。

【００６２】

フィブリン封止剤は自然の凝固機構の最終段階を擬態するものである。典型的には、そのような封止剤は、フィブリノゲン成分をトロンビン等の活性化酵素と混合する必要がある。トロンビンは血液の血漿中に存在する酵素で、フィブリノゲンをフィブリンに変換することによって血液を凝固させる。通常の実施では、いくつかの市販されているフィブリン封止剤の成分は、使用に先立ち、凍結乾燥状態から個別に溶解される。しかし、凍結状態または新鮮な状態から調整された試料の使用もまた許容される。封止剤の宿主組織に対する生体適合性を増加させるために、宿主の体液からさまざまな成分が内生的に供給され得る。溶解された成分を混ぜ合わせると粘性のある溶液となり、これは急速に弾性のある凝塊となる。従来のフィブリン封止剤を調整する方法はＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｈｏｒａｃｉｃ ａｎｄ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｓｕｒｇｅｒｙ，ｖｏｌ．９７，ｎｏ．２，ｐｐ１９４－２０３，Ｆｅｂ．１９８９にＪ．Ｒｏｕｓｏｕらが記載している。元の血漿から生成した寒冷沈降物は、洗浄、バッファ溶液に溶解、ろ過、および凍結乾燥される。凍結乾燥フィブリノゲンは、例えば、３０００ＫＩＵ／ｍｌのアプロチニン（形成されたフィブリンの早期変質を防止する多価のプロテアーゼ阻害剤）を含有するフィブリン溶解阻害溶液で溶解される。この溶液は撹拌および約３７℃の温度まで加熱される。各溶液（トロンビンおよびフィブリノゲン溶液）は双筒シリンジ内に吸引され、Ｙ字接続器に装着され、これに針が取り付けられて混ぜ合わされた溶液を送達する。（例えば、ＩｍｍｕｎｏＡＧ（オーストリア、ウィーン）のＤｕｐｌｏｊｅｃｔ（登録商標）参照）このように、これらの成分の混合は、送達過程の間でのみ発生し、これは、所望する適用部位でのみ凝固の形成を促進させる。これらの成分は十分に、迅速に注入し、針の中でフィブリン形成によって流路が詰まることを避ける必要がある。

【００６３】

カルシウムイオンをフィブリン封止剤に含ませて注入し、そのように形成されたフィブリンの混成物を変更し、およびその結果の凝固塊の強度を変更してもよい。

【００６４】

１つの実施形態では、約７５～１０５ｍｇ／ｍＬの凍結乾燥フィブリノゲンが従来の方法によって溶解され、本発明の方法と混成物によって、約４５～５５ｍｇ／ｍＬのトロン

ビン成分を別途凍結乾燥状態から溶解される。凍結乾燥フィブリノゲンおよび凍結乾燥トロンビンは、キットの形態でＢａｘｔｅｒ等の製造業者からＴＩＳＥＥＬ（登録商標）等の名称で販売されている。これら２つのフィブリン封止剤成分は、例えば、それぞれが約２ｍＬの試料に調整され、総量約４ｍｌの封止剤になる（溶解フィブリノゲン＋溶解トロンビン）。

【００６５】

本発明のフィブリン封止剤において使用する凍結乾燥トロンビンの調整には、いくつかの方法と混成物が使用可能であるが、１つの方法は約４５～５５ｍｇ／ｍＬの凍結乾燥トロンビンを用い、これを溶解液と混合する。溶解液は、約０．１～１００ミリグラムの本明細書に記載された他の添加剤（例えば局部麻酔薬）および／またはカルシウムイオンを随意にさらに含んでよい。カルシウムイオン溶液（例えば塩化カルシウム）の濃度は、例えば、１～１００ミリモル／ｍＬであり、１つの実施形態では４～４０ミリモル／ｍＬでよい。使用する場合には、カルシウム＋イオン濃度は、強固なフィブリン封止剤凝固塊を形成する重合反応を促進させるに十分な量でなければならない。防腐剤が入っていない溶解液が望ましいであろうが、必要ではない。

【００６６】

フィブリン封止剤の注入と共に造影剤が使用される場合もある。造影剤がフィブリン封止剤の注入に先立ち注入される場合もある。または、造影剤は、椎間板内に注入されるフィブリノゲン成分、またはトロンビン成分中に含ませる。造影剤とその使用は当業者にはよく知られている。

【００６７】

体内で所望のフィブリン封止剤凝固塊を形成するために、フィブリノゲンおよびトロンビンの他の量と濃度を使用してもよい。例えば、前述のように、フィブリノゲンおよび／またはトロンビンの量／濃度を変化させて、混ぜ合わされたフィブリノゲンとトロンビン成分の粘度と「設定」時間を変化させてもよい。同様に、フィブリノゲンを変化させて混ぜ合わされた成分の密度を変化させてもよく、これは、体内に挿入したカテーテル等の長い導管を通した流れを制御するために重要であり得る。トロンビンを変化させて成分の重合時間を変化させてもよく、これは凝固塊を形成する時間を制御し、体内で早すぎる凝固を起こさず適切な部位での成分の凝固を確実にするために重要であり得る。

【００６８】

凍結乾燥形態で入手した場合には、トロンビンとフィブリノゲンは使用するために溶解する必要がある。凍結乾燥トロンビンと混合する前に、１つまたは複数の添加剤を随意に含有するトロンビンの溶解液（例えば、滅菌水ベースのＣａＣｌ溶液）を１つの瓶に調整してよい。次に、フィブリン封止剤のこの成分は、溶解した状態で、または、凍結乾燥トロンビンと予め混合された溶解液を収容する未混合の２つの瓶の状態で使用者に供給してもよい。２つの瓶の内容物の混合は、フィブリン封止剤（またはその成分）が患者に注入される時を含み、この時までのどの時点で行ってもよい。フィブリノゲン溶液の溶解は従来の方法によって実施してよい。例えば、フィブリノゲン成分は滅菌水溶液で溶解可能で、溶解水には、随意に、例えばアプロチニン、局部麻酔薬等の添加剤を含有してよい。所望すれば、トロンビンまたはフィブリノゲンまたは両方は、１つまたは複数の添加剤を含有する滅菌水溶液を使用して溶解してよい。全ての溶液は約３７℃の温度にする。好ましくは、トロンビンは、本明細書に記載した双シリンジ注入手法を使用して、フィブリノゲン溶液と混ぜ合わせ、単一の封止剤混成物を形成して患者に注入する。本発明は、封止剤を背骨の正確な位置に搬送し、線維輪の亀裂を封止し、弾性の凝塊を介してフィブリンをその位置に保持する、封止剤を送達するための手段を提供する。さらに、形成されたフィブリン凝固塊の生物分解性の性質によって、使用の有効期間の後に侵襲的な外科手術による除去の必要性が最小化または排除される。したがって、封止剤および適用方法の利点は、線維輪中の欠陥（例えば亀裂）の局所的で長期の封止を達成する低侵襲手段を、および、添加剤が封止剤に入っている場合には、経時的な添加剤の送達を、提供可能なことである。

【００６９】
一般に、本発明のフィブリン封止剤は、椎間板、硬膜外の空間、脊椎関節突起（２関節）関節、横環軸関節、脊柱管、および／または包膜の嚢の中に注入される。フィブリン封止剤の椎間板内への注入に関しては、椎間板内注入は、髄核から椎間板の外側の部分に物質が漏れないように椎間板を封止するフィブリンマトリックスを生成させることに役立つ。または、この処置は神経支配の顆粒状組織を髄核の影響から遮断し得る。線維輪内の環状欠陥または裂傷の部位に時々見られるこの神経支配の顆粒状組織は、一般的な生理的な回復の反応と考えられる。例えば、米国特許第６，４６８，５２７号公報に記載されているように、フィブリン封止剤は蛍光透視腰椎硬膜外トランスフォーラミナル法（ｔｒａｎｓｆｏｒａｍｉｎａｌ　ｌｕｍｂｅｒ　ｅｐｉｄｕｒａｌ）または椎間板内注入によって送達される。このような背骨の損傷の処置には、髄核内にフィブリン封止剤を注入し、どのような亀裂または線維輪の空隙を充填し、骨端板を椎間板に封止し、椎間板の圧力を増加させ、および椎間板の空間の高さを増加させる。一般に、フィブリン封止剤は線維輪内の欠陥の近くの位置に注入される。典型的には、フィブリン封止剤は線維輪内の亀裂内に流入し、ここでフィブリン封止剤の一部は椎間板内空間から流出する場合がある。注入は、椎間板に隣接する部分を、直接に神経根を、および漏れた髄核の物質の影響からこれらの部分を保護するために役立つ周辺の部分を、被覆するのに役立つ。亀裂および骨端板を封止することは、有害な化学物質が椎間板の環境中に漏れることを止め、免疫系による損傷した椎間板に向かって異物反応が開始されることを防止する。椎間板の空間を増加させることは、神経根にかかる圧力を和らげる。すなわち、注入の結果、椎間板の高さの増加が起こり、薄片間の間隔を増加させ、その結果、薄片上の神経根の圧力を和らげる。この応用では、フィブリン封止剤に成長因子の追加で、損傷した組織のリハビリテーションを、またはフィブリン封止剤が健康な組織で徐々に置換されることを、促進し得る。

【００７０】
椎間板の処置に関しては、導入針が先端を線維輪内の欠陥に近接して位置決めされて椎間板内空間の中に挿入される。次に、針またはカテーテル等の細いゲージの流体送達チューブが、導入針の中に挿入される。フィブリン封止剤が、この流体送達チューブを通して注入される。より細いゲージの針、または、例えば合成ポリマーで製作されたカテーテルのいずれかと共に、針またはカテーテルが導入針の中を通して髄核の中に送られる。または、針またはカテーテルは導入針の先端まで送られることがあるが、導入針の先端を超える程の遠くには送られない。１つの実施形態では、流体送達チューブは先端が導入針の先端から１ｍｍを超えて延在することはなく、かつ導入針の先端から１０ｍｍより少ないこともなく、このため、流体送達チューブおよび導入針を通して注入されたフィブリン封止剤は、導入針の中で少なくとも部分的に混合する。他の実施形態では、流体送達チューブは遠位の先端に向かって複数の穴を含み、流体が遠位の先端より前で流体送達チューブから出ることを可能にする。他の実施形態では、流体送達チューブは、使用の間に、流体送達チューブが導入針の範囲内でヒトの椎間板の椎間板内空間の中に延在するような長さで、かつ流体送達チューブは流体送達チューブを通して注入された流体が、導入針を通して注入された流体と導入針の内孔の中で最初に接触するような長さである。他の実施形態では、流体送達チューブの先端は導入針の先端から１ｍｍを超えて延在しない。１つの実施形態では、流体送達チューブは先端が導入針の先端から１ｍｍを超えて延在することはなく、このため、脊髄針および導入針を通して注入されたフィブリン封止剤は、導入針の中で少なくとも部分的に混合する。他の実施形態では、流体送達チューブは先端が導入針の先端から１ｍｍを超えて延在することはなく、かつ導入針の先端から５ｍｍより少ないこともなく、このため、流体送達チューブおよび導入針を通して注入されたフィブリン封止剤は、導入針の中で少なくとも部分的に混合する。特に、ポリマーカテーテルは髄核中で曲がる場合があり、このため、誤って位置決めされることがあるために、本発明では注入点を正確に位置決めする利点を有する。同様に、初期事項として所望の注入点に導入針を位置決めすることにより、フィブリン封止剤を短時間で注入し処置を迅速化することが可能であり、これは患者の利益である。

【００７１】
カテーテルの先端と導入針の先端との間に間隔があることによって、これらの成分が導入針から出る前に、フィブリノゲンとトロンビンの混合を促進する。ゲージ１６～２２までの標準的な導入針が、また、他の実施形態ではゲージ１８～２２までの導入針が使用可能である。または、導入針はこれらの成分の混合を増加させるように適合可能である。例えば、導入針の内面に傷をつける、または、それ以外には模様をつけて、これらの成分の混合を補助してもよい。また、導入針の先端を導入針の残りの部分と比べ細くしてもよい。これは導入針の先端の「直径短縮（ｎｅｃｋｉｎｇ　ｄｏｗｎ）」と称してもよい。直径短縮導入針は種々の方法で製作可能であり、針の製造の際に先端を引っ張る、またはスエージング工法の使用等で導入針の先端により薄いゲージ針を取り付けることによる方法を含む。または、これらの成分の静的な混合を増加させる他のいくつかの手段を使用してもよい。
【００７２】
以下の実施例を参照することによって、改良型のフィブリン封止剤混成物の使用がより理解されるだろう。これらの実施例は代表的なものであり、本発明の範囲または本発明の請求項を制限するものと解釈されるべきではない。
【００７３】
例１
蛍光透視ガイド椎間板内注入
滅菌処理の後に、斜投象法で導入針が上関節突起に送られる。湾曲した脊髄針が導入針を通して椎間板内に送られる。前後両方、および左右の蛍光透視投影を使用して針の適切な位置決めを確認する。針の位置決め調節が必要な場合、位置決めは再び蛍光透視法で確認される。針の位置決めを確認するために造影剤が注入される。化学的な神経根炎の患者では、造影剤が線維輪の亀裂および／または椎間板内の病状を通して漏れることを観察することができ、したがって、その識別が可能である。導入針が椎間板内空間に適切に位置決めされると、圧力モニタを有する本発明のシリンジシステムを使用してフィブリン封止剤（または、その成分）が注入される。椎間板に過大な圧力が加わらないことを確実にするために圧力をモニタする。フィブリン封止剤が環状亀裂を封止すると、フィブリン封止剤が造影剤を椎間板内空間から押し出すのが観察される。または、造影剤は封止剤と共に注入される。または、造影剤は使われない。この処置は線維輪の欠陥／亀裂を封止し、化学的な漏れを止め、椎間板内の再生を促進する。
【００７４】
本発明は、上の実施例で説明したものと同様な方法で、フィブリン封止剤の使用を介し、さまざまな状態に対応するために使用可能なことが分かる。本発明の説明では、請求範囲記載の発明について限定された用途を詳述する、特定の手段、材料および実施形態を引用した。本発明は、これらの特定のものに限定されるものではなく、全ての同等なものに対して適用される。特定の手段、材料、および実施形態を参照して、上に本発明を説明したが、本発明はこれらの開示した特定のものに限定されるものではなく、むしろ、添付の請求範囲内で全ての同等なものに拡張されると理解されるべきである。
【図面の簡単な説明】
【００７５】
【図１Ａ－１Ｃ】本発明の代表的な送達装置を示す図である。
【図２】一体化された同軸の流れ接続器（「ハブ」）を含む、本発明の他の代表的な装置を示す図である。
【図３Ａ－３Ｃ】複数内腔のカテーテルの代表的な断面図である。
【図４】本発明の装置の１つの実施形態の半展開図である。
【図５】本発明の装置の１つの実施形態の部品の半展開図である。
【図６】カートリッジ３０の導出口３３８、３３８’を含み、本発明の装置を示す図である。
【図７】本発明の装置の斜視図である。

【図８】本発明の装置の１つの実施形態で使用される車輪組立体を示す図である。
【図９－１１】本発明の針組立体の１つの実施形態を示す図である。
【図１２】本装置に操作可能に取り付けられた送達マニフォールドを備える本発明の装置を示す図である。
【図１３】本装置に操作可能に取り付けられた充填マニフォールドを備える本発明の装置を示す図である。
【図１４】本発明の装置の断面図である。
【図１５】本発明の装置の他の実施形態を示す図である。
【図１６－１６Ａ】本発明の装置の他の実施形態を示す図である。
【図１７－１７Ａ】本発明の装置の他の実施形態を示す図である。
【図１８】本発明の装置の他の実施形態を示す図である。
【図１９Ａ－１９Ｃ】本発明の装置の追加の実施形態を示す図である。
【図２０】使用中の本発明の装置の追加の実施形態を示す図である。
【図２１Ａ－２１Ｂ】追加の実施形態であり、圧力表示構成位置を示す図である。
【図２２Ａ－２２Ｂ】本発明の流体送達貯蔵部の代わりの実施形態を例示する図である。

【図１Ａ】

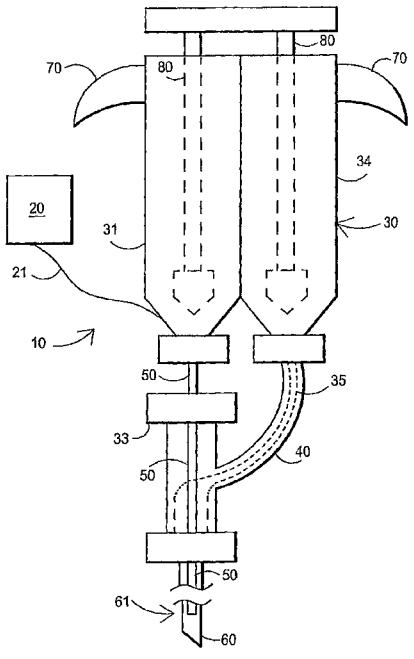


FIG. 1A

【図１Ｂ】

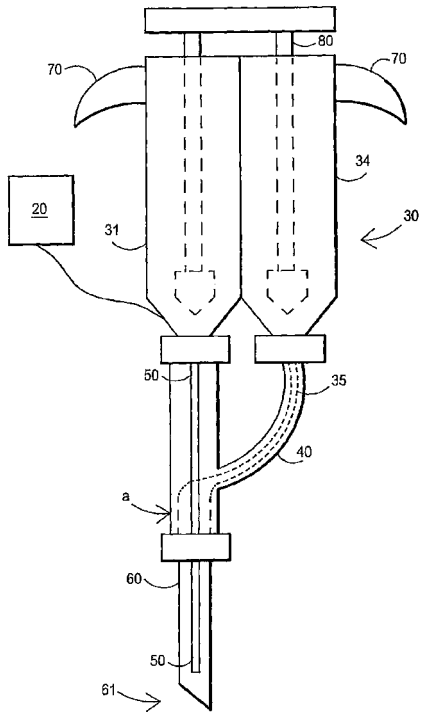


FIG. 1B

【図１Ｃ】

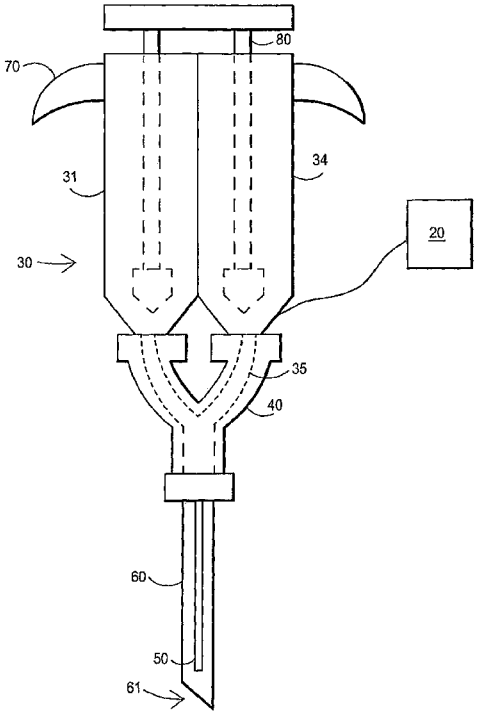


FIG. 1C

【図２】

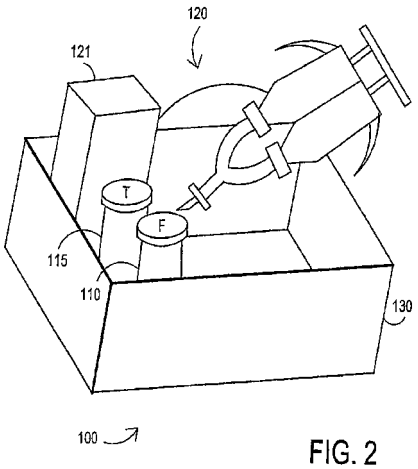


FIG. 2

【図３Ａ】

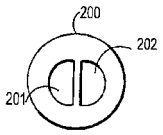


FIG. 3A

【図３Ｂ】

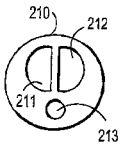


FIG. 3B

【図３Ｃ】

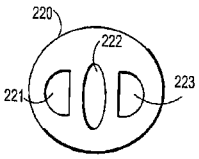


FIG. 3C

【図４】

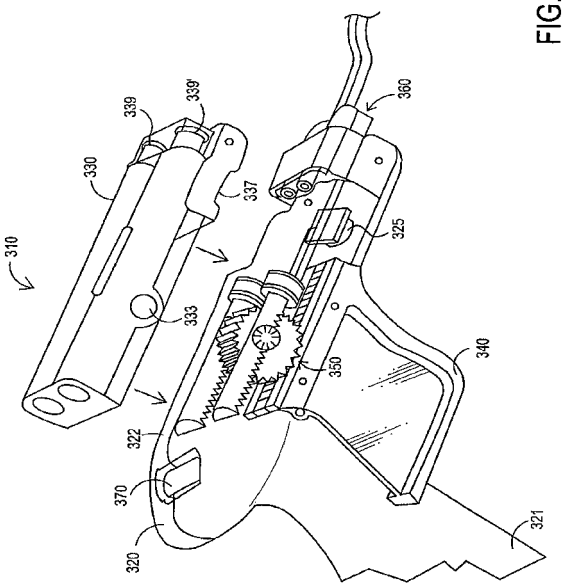


FIG. 4

【図５】

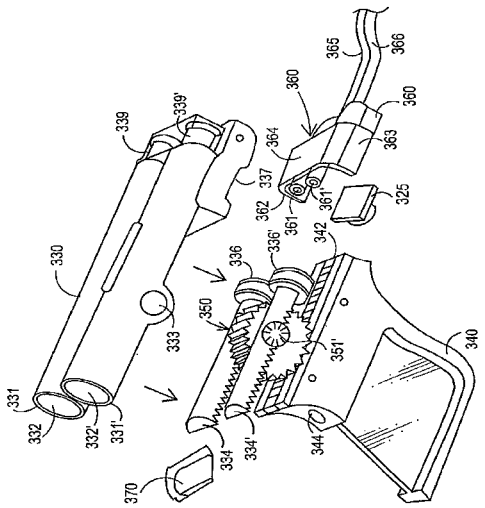


FIG. 5

【図６】

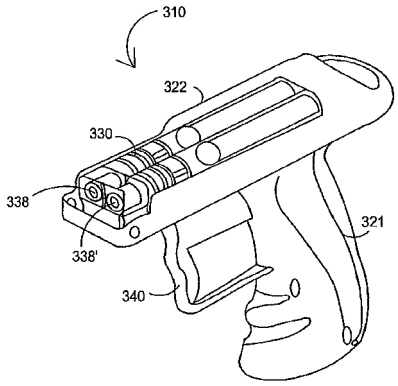


FIG. 6

【図７】

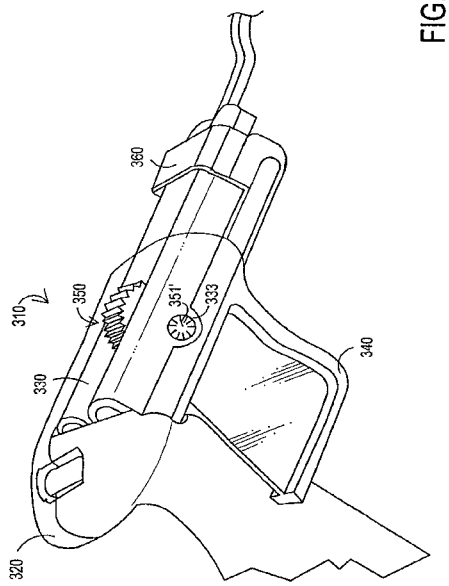


FIG. 7

【図８】

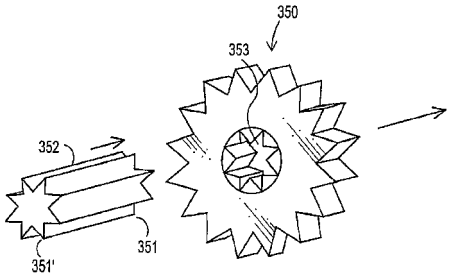


FIG. 8

【図９】

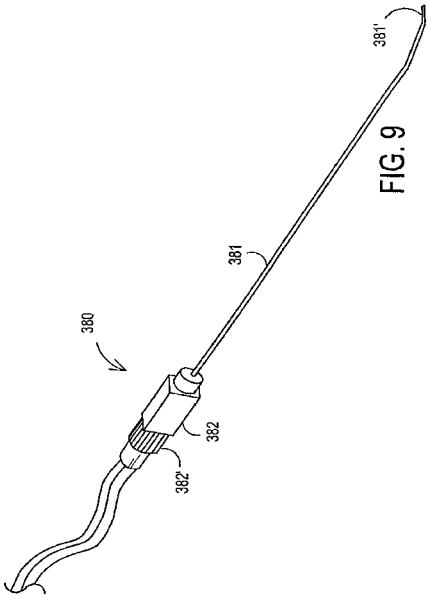


FIG. 9

【図１０】

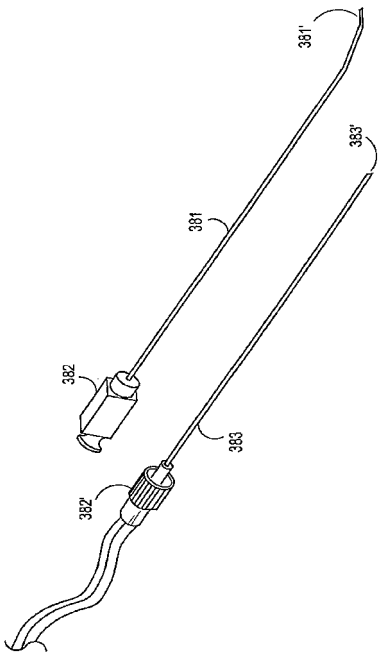


FIG. 10

【図１１】

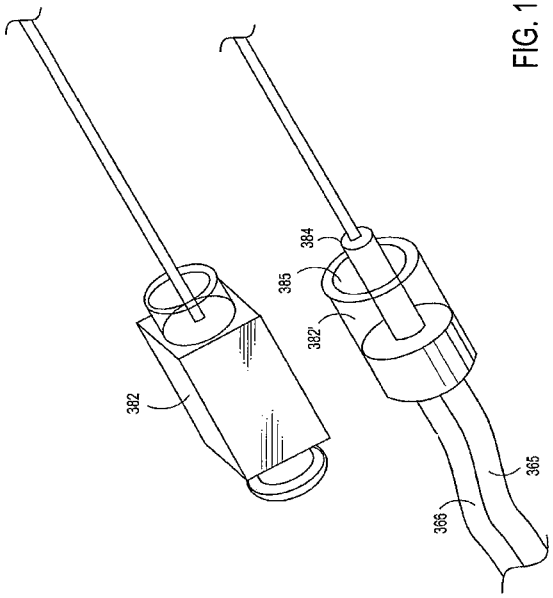


FIG. 11

【図１２】

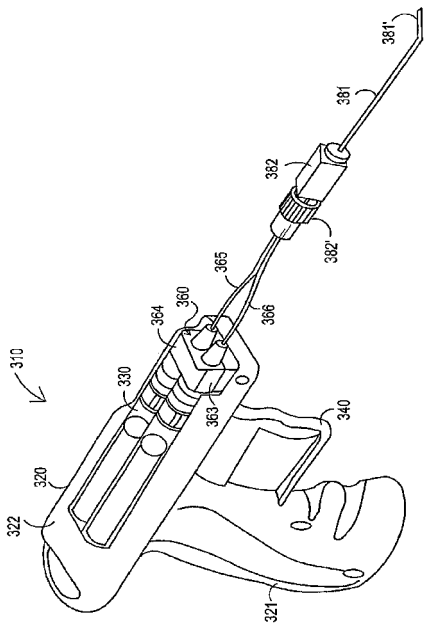


FIG. 12

【図１３】

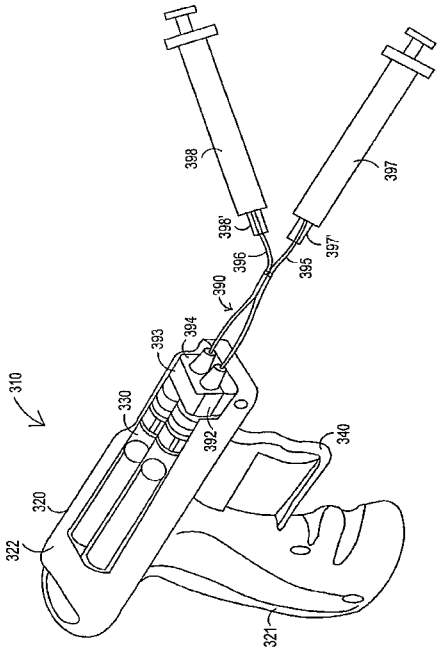


FIG. 13

【図１４】

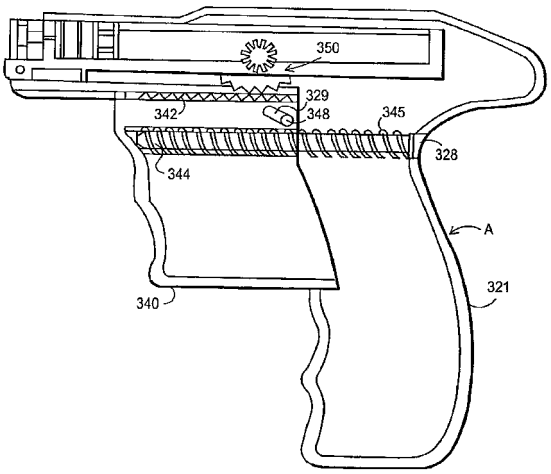


FIG. 14

【図１５】

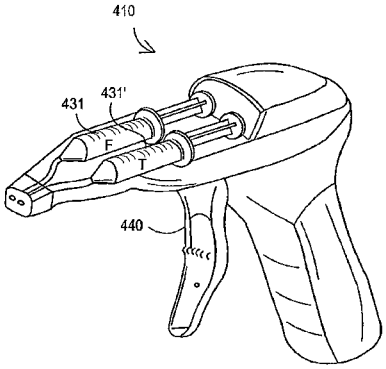


FIG. 15

【図１６】

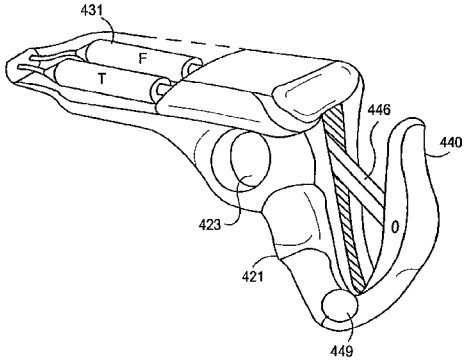


FIG. 16

【図１６Ａ】

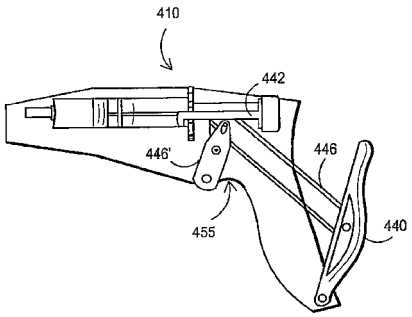


FIG. 16A

【図１７】

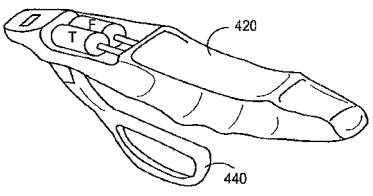


FIG. 17

【図１７Ａ】

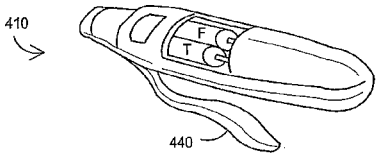


FIG. 17A

【図１８】

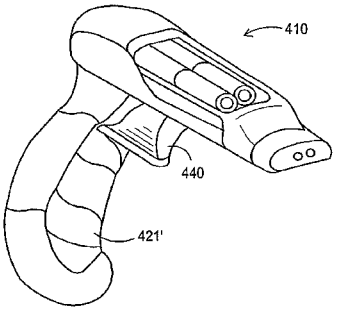


FIG. 18

【図１９Ａ】

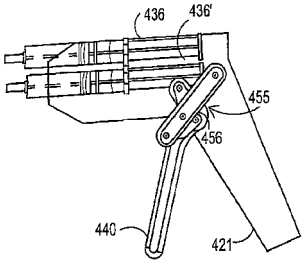


FIG. 19A

【図１９Ｂ】

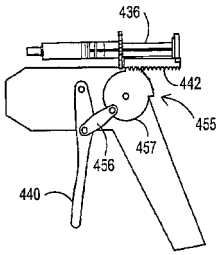


FIG. 19B

【図１９Ｃ】

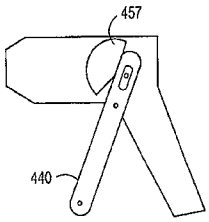


FIG. 19C

【図２０】

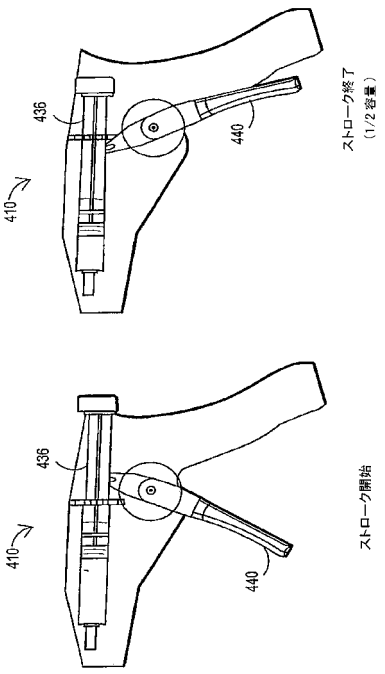


FIG. 20

【図２１Ａ】

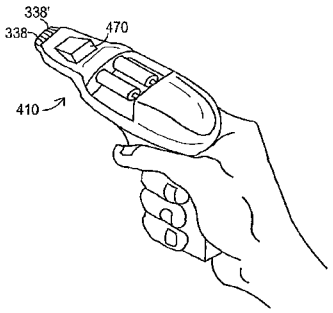


FIG. 21A

【図２１Ｂ】

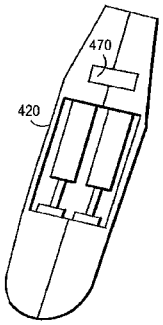


FIG. 21B

【図２２Ａ】

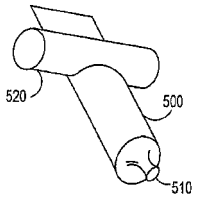


FIG. 22A

【図２２Ｂ】

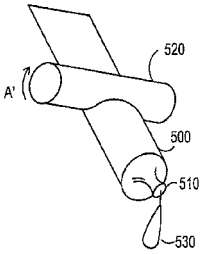


FIG. 22B

【国際調査報告】

60800730013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US07/02998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: A61F 7/00(2006.01)

USPC: 604/82,290
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 604/82,290

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 6,852,099 B2 (REDL et al) 8 February 2005 (08.02.2005), col. 2-3, fig. 1.	1-9,13-15,17,24,30,33,42,43 ---------- 10-12,16,29, 44-66
Y --- A	US 6,126,682 (SHARKEY et al) 3 October 2000 (03.10.2000), see whole document.	44-66 ---------- 25-28,31,32,34-41

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 July 2008 (31.07.2008)	22 AUG 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer Nicholas Lucchesi Telephone No. 1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

12.12.2008

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ポーザ，ケビン・ビー
アメリカ合衆国テキサス州７５７０３タイラー・ホリーツリーサークル６５０６
(72)発明者 ローガン，ジエイムズ・ビー
アメリカ合衆国テキサス州７８７５０オースティン・ウインチエルシードライブ１０７０３

Ｆターム(参考) 4C160 LL24 MM18