

(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2011-527607

(P2011-527607A)

(43) 公表日 平成23年11月4日(2011.11.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 17/11</b> (2006.01)	A 6 1 B 17/11	4 C 0 8 1
<b>A 6 1 B 17/00</b> (2006.01)	A 6 1 B 17/00 3 2 0	4 C 1 6 0
<b>A 6 1 L 24/00</b> (2006.01)	A 6 1 L 25/00 A	
<b>A 6 1 L 26/00</b> (2006.01)	A 6 1 L 25/00 Z	
<b>A 6 1 L 31/00</b> (2006.01)	A 6 1 L 31/00 P	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁)

(21) 出願番号 特願2011-517560 (P2011-517560)  
 (86) (22) 出願日 平成21年7月8日 (2009.7.8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成22年12月28日 (2010.12.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/049909  
 (87) 国際公開番号 WO2010/006029  
 (87) 国際公開日 平成22年1月14日 (2010.1.14)  
 (31) 優先権主張番号 61/078,893  
 (32) 優先日 平成20年7月8日 (2008.7.8)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509201148  
 ハイパーブランチ メディカル テクノ  
 ジー, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27  
 713, ダラム, キャピトラ ドライ  
 ブ 801-4  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

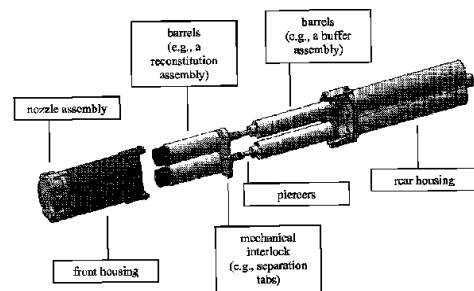
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多成分処方のための独立式医療用アプリケータおよびその使用方法

(57) 【要約】

本発明のいくつかの態様は、複数の成分処方を分離した材料受容器中に収容でき、次いで使用時に使用者が何も組み立てることなく容易に再構成することのできるアプリケータ、およびその使用方法に関する。本発明の装置は、制限なしに、硬膜、ヘルニア修復における腹部組織、脊椎近くの組織、肺組織、腸組織、および任意の内臓組織にハイドロゲル処方を適用するのに用いることができる。本発明の装置は、処置すべき表面に液体処方のスプレイまたは流れを適用するように構成することができる。本発明の装置は、内視鏡または腹腔鏡を通して処方を送達するように構成することができる。

Figure 1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

後部筐体と、前部筐体と、機械的インターロックと、ノズル組み立て体とを含むアプリケーションタータであって、

( i ) 前記後部筐体が、

第 1 パレルであって、第 1 直径と、第 1 端部と、第 2 端部と、第 1 内部チャンパーと、前記第 1 パレルの第 2 端部に取り付けられ、第 1 流体通路を有する第 1 穿孔子と、第 1 端部と第 2 端部を有し、少なくとも部分的に前記第 1 内部チャンパー内に配置され、そこを

通って圧力下で移動可能な第 1 プランジャーとを有する第 1 パレル、および、  
第 2 パレルであって、第 2 直径と、第 1 端部と、第 2 端部と、第 2 内部チャンパーと、  
前記第 2 パレルの第 2 端部に配置され、第 2 流体通路を有する第 2 穿孔子と、第 1 端部と  
第 2 端部を有し、少なくとも部分的に前記第 2 内部チャンパー内に配置され、そこを

10

通って圧力下で移動可能な第 2 プランジャーとを有する第 2 パレルを含み、

( i i ) 前記前部筐体が、

第 3 パレルであって、第 3 直径と、第 1 端部と、第 2 端部と、第 3 内部チャンパーと、  
前記第 3 内部チャンパー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な、第 1 ピストン  
を通る第 3 流体通路を有する第 1 ピストンと、前記第 3 パレルの第 1 端部に配置され、前  
記第 1 穿孔子によって穿孔されるように適切に位置づけられ、それによって前記第 1 内部  
チャンパーと前記第 2 内部チャンパーの間を前記第 1 流体通路と前記第 3 流体通路を經由  
して流体の連絡を可能にする第 1 の穿孔可能な障壁と、前記第 3 パレルの第 2 端部に配置  
された第 2 の穿孔可能な障壁とを有する第 3 パレル、および、

20

第 4 パレルであって、第 4 直径と、第 1 端部と、第 2 端部と、第 4 内部チャンパーと、  
前記第 4 内部チャンパー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な、第 2 ピストン  
を通る第 4 流体通路を有する第 2 ピストンと、前記第 4 パレルの第 1 端部に配置され、前  
記第 2 穿孔子によって穿孔されるように適切に位置づけられ、それによって前記第 2 内部  
チャンパーと前記第 4 内部チャンパーの間を前記第 2 流体通路と前記第 4 流体通路を經由  
して流体の連絡を可能にする第 3 の穿孔可能な障壁と、前記第 4 パレルの第 2 端部に配置  
された第 4 の穿孔可能な障壁とを有する第 4 パレルを含み、

( i i i ) ノズル組み立て体が、

第 5 内部チャンパーであって、第 5 流体通路を含む、第 1 入口に適切に配置されて前記  
第 2 の穿孔可能な障壁を穿孔し、それによって前記第 3 内部チャンパーと前記第 5 内部チ  
ャンパーの間を前記第 5 流体通路を經由して流体連絡を可能にする、第 1 入口に固定され  
た第 3 穿孔子を備える第 1 入口と、第 6 流体通路を含む、第 2 入口に適切に配置されて第  
4 の穿孔可能な障壁を穿孔し、それによって前記第 4 内部チャンパーと前記第 5 内部チ  
ャンパーの間を前記第 6 流体通路を經由して流体連絡を可能にする、そこに固定された第 4  
穿孔子を備える第 2 入口と、出口とを有する第 5 内部チャンパーを含み、

30

前記ノズル組み立て体が前記前部筐体に接続され、前記前部筐体が前記後部筐体に接続  
され、前記第 1 直径が前記第 3 直径よりも小さく、前記第 2 直径が前記第 4 直径よりも小  
さく、前記第 1 穿孔子が前記第 1 流体通路を遮断するサイズであり、前記第 2 穿孔子が前  
記第 2 流体通路を遮断するサイズであり、前記機械的インターロックが最初に前記第 1 穿  
孔子が前記第 1 障壁を穿孔するが前記第 1 流体通路を遮断しないように配置され、前記機  
械的インターロックが最初に前記第 2 穿孔子が前記第 2 障壁を穿孔するが前記第 2 流体通  
路を遮断しないように配置される、アプリケーションタータ。

40

## 【請求項 2】

前記アプリケーションタータ本体が前記第 1 内部チャンパー中に液体をさらに含む、請求項 1 に記載  
のアプリケーションタータ。

## 【請求項 3】

前記アプリケーションタータ本体が前記第 1 内部チャンパー中に液体をさらに含み、前記アプリケー  
タータが約  $10^{-3}$  ~ 約  $10^{-6}$  の滅菌性保証レベルを有する、請求項 1 に記載のアプリケー  
タータ。

50

## 【請求項 4】

前記アプリケーション本体が前記第 1 内部チャンパー中に液体をさらに含み、前記液体が緩衝剤である、請求項 1 に記載のアプリケーション。

## 【請求項 5】

前記アプリケーション本体が第 2 内部チャンパー中に液体をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

## 【請求項 6】

前記アプリケーション本体が前記第 2 内部チャンパー中に液体をさらに含み、前記アプリケーションが約  $10^{-3}$  ~ 約  $10^{-6}$  の滅菌性保証レベルを有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

10

## 【請求項 7】

前記アプリケーション本体が前記第 2 内部チャンパー中に液体をさらに含み、前記液体が緩衝剤である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

## 【請求項 8】

前記アプリケーション本体が前記第 3 内部チャンパー中に固体をさらに含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

## 【請求項 9】

前記アプリケーション本体が第 3 内部チャンパー中に固体をさらに含み、前記アプリケーションが約  $10^{-3}$  ~ 約  $10^{-6}$  の滅菌性保証レベルを有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

20

## 【請求項 10】

前記アプリケーション本体が前記第 3 内部チャンパー中に固体をさらに含み、前記固体がポリアルキレンイミンを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

## 【請求項 11】

前記アプリケーション本体が前記第 3 内部チャンパー中に粘性液体をさらに含み、前記粘性液体が P E I を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

## 【請求項 12】

前記アプリケーション本体が前記第 4 内部チャンパー中に固体をさらに含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

## 【請求項 13】

前記アプリケーション本体が前記第 4 内部チャンパー中に固体をさらに含み、前記アプリケーションが約  $10^{-3}$  ~ 約  $10^{-6}$  の滅菌性保証レベルを有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

30

## 【請求項 14】

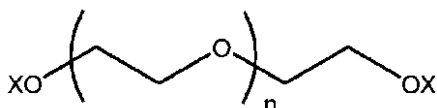
前記アプリケーション本体が前記第 4 内部チャンパー中に固体をさらに含み、前記固体が P E G ( N H S )<sub>2</sub> または 2 種以上の P E G ( N H S )<sub>2</sub> の混合物を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

## 【請求項 15】

前記アプリケーション本体が前記第 4 内部チャンパー中に固体をさらに含み、前記固体が

## 【化 12】

40



を含み、式中、 $n$  が両端を含む  $10 \sim 200$  であり、 $X$  が  $-CH_2C(=O)O(N-$  スクシンイミジル)、 $(CH_2)_2C(=O)O(N-$  スクシンイミジル)、 $(CH_2)_3C(=O)O(N-$  スクシンイミジル)、 $(CH_2)_4C(=O)O(N-$  スクシンイミジル)、 $(CH_2)_5C(=O)O(N-$  スクシンイミジル)、 $(CH_2)_6C(=O)O(N-$  スクシンイミジル)、 $(CH_2)_7C(=O)O(N-$  スクシンイミジル)、 $(CH_2)_8C(=O)O(N-$  スクシンイミジル)、 $(CH_2)_9C($

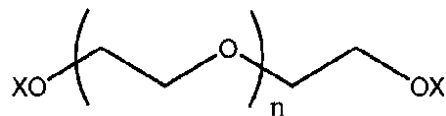
50

= O ) O ( N - スクシンイミジル )、 - C ( = O ) C H <sub>2</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、 - C ( = O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、 - C ( = O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、 - C ( = O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、 - C ( = O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、 - C ( = O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、 - C ( = O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、 - C ( = O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、または - C ( = O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル ) である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 16】

前記アプリケーション本体が前記第 4 内部チャンパー中に固体をさらに含み、前記固体が

【化 13】



であり、式中、n が 80 ~ 120 を含み、X が ( C H <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、 - C ( = O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、または - C ( = O ) ( C H <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> C ( = O ) O ( N - スクシンイミジル )、である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 17】

前記第 3 内部チャンパーが部分的に真空である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 18】

前記第 4 内部チャンパーが部分的に真空である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 19】

前記第 1 流体通路と前記第 3 流体通路の間にチェックバルブをさらに含み、前記第 2 流体通路と前記第 4 流体通路の間にチェックバルブをさらに含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 20】

前記チェックバルブがカモノハシバルブ、ケージボール型チェックバルブ、またはアンブレラバルブである、請求項 19 に記載のアプリケーション。

【請求項 21】

前記チェックバルブがカモノハシバルブである、請求項 19 に記載のアプリケーション。

【請求項 22】

前記ノズルが 2 つの精密オリフィスをさらに含み、前記第 5 流体通路が前記オリフィスの 1 つを通過し、前記第 6 流体通路が他の前記オリフィスを通過する、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 23】

前記精密オリフィスが各々約 0.002" ~ 約 0.020" の直径を有する、請求項 22 に記載のアプリケーション。

【請求項 24】

前記精密オリフィスが各々約 0.004" ~ 約 0.010" の直径を有する、請求項 22 に記載のアプリケーション。

【請求項 25】

前記ノズルが前記出口に固定されたブラシ、スポンジ、発泡体モップ、多孔質プラスチック成分、カモノハシ先端、織物ミット、またはスプレイ先端をさらに含む、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 26】

10

20

30

40

50

前記ノズルが2つの開放端部を有する管状付属品をさらに含み、前記管状付属品の1つの端部が前記出口に固定され、前記管状付属品が内視鏡または腹腔鏡を通過するように適合される、請求項1～24のいずれか1項に記載のアプリケーション。

【請求項27】

前記ノズルが2つの開放端部を有する管状付属品をさらに含み、前記管状付属品の1つの開放端部が前記出口に固定され、前記付属品の他の開放端部が前記出口に固定された開放端部に比べて平坦な開口を有する、請求項1～24のいずれか1項に記載のアプリケーション。

【請求項28】

前記ノズルが2つの開放端部を有する管状付属品をさらに含み、前記管状付属品の1つの開放端部が前記出口に固定され、前記付属品の他の開放端部が突出するスパチュラ状小片を含む、請求項1～24のいずれか1項に記載のアプリケーション。

10

【請求項29】

前記アプリケーションがペン状の形状である、請求項1～28のいずれか1項に記載のアプリケーション。

【請求項30】

前記アプリケーションがガン状の形状である、請求項1～28のいずれか1項に記載のアプリケーション。

【請求項31】

前記アプリケーションがガン状の形状であり、前記アプリケーションがピストル型グリップをさらに含む、請求項1～28のいずれか1項に記載のアプリケーション。

20

【請求項32】

霧化流体通路をさらに含む、請求項1～31のいずれか1項に記載のアプリケーション。

【請求項33】

霧化流体通路をさらに含み、前記霧化流体通路が前記第5内部チャンバー中の任意の材料を前記出口を通過して前記ノズルの外へ放出するように構成される、請求項1～31のいずれか1項に記載のアプリケーション。

【請求項34】

ドライトレイン流体通路をさらに含む、請求項1～33のいずれか1項に記載のアプリケーション。

30

【請求項35】

前記アプリケーションが1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含む、請求項1～34のいずれか1項に記載のアプリケーション。

【請求項36】

前記アプリケーションが1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、前記トリガーが線状2段バルブを含む、請求項1～34のいずれか1項に記載のアプリケーション。

【請求項37】

前記アプリケーションが1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構および前記トリガーの不注意な連結を防止するロックアウト機構をさらに含み、前記トリガーが線状2段バルブを含む、請求項1～34のいずれか1項に記載のアプリケーション。

40

【請求項38】

前記アプリケーションが1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構および前記トリガーの不注意な連結を防止するロックアウト機構をさらに含み、前記トリガーが線状2段バルブを含み、前記ロックアウト機構はプレスされた平坦なプラスチック小片を含む、請求項1～34のいずれか1項に記載のアプリケーション。

【請求項39】

霧化流体通路、ドライトレイン流体通路、および1つ以上のバレル、プランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、前記トリガーが線状2段バルブを含み、前記バルブの第1段が霧化流体通路に接続され、前記バルブの第2段がドライブ

50

トレイン流体通路に接続される、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 4 0】

前記アプリケーションが 1 つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、前記トリガーが線状 2 段バルブを含み、機械的にまたは手で押し進めて前記アプリケーションを遮断することができる、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 4 1】

前記アプリケーションが 1 つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、前記トリガーがボタンを含む、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

10

【請求項 4 2】

前記アプリケーションが 1 つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構および前記トリガーの不注意な連結を防止するロックアウト機構をさらに含み、前記トリガーがボタンを含む、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 4 3】

前記アプリケーションが 1 つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構および前記トリガーの不注意な連結を防止するロックアウト機構をさらに含み、前記トリガーがボタンを含み、前記ロックアウト機構がプレスされた平坦なプラスチック小片を含む、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 4 4】

前記第 1 穿孔子に前記第 1 の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、前記第 2 穿孔子に前記第 2 の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

20

【請求項 4 5】

前記第 3 穿孔子に前記第 3 の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、前記第 4 穿孔子に前記第 4 の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 4 6】

前記第 1 ピストンを前記第 1 バレルの第 2 端部へ動かすか、前記第 2 ピストンを前記第 2 バレルの第 2 端部へ動かすか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

30

【請求項 4 7】

前記第 3 ピストンを前記第 3 バレルの第 2 端部へ動かすか、前記第 4 ピストンを前記第 4 バレルの第 2 端部へ動かすか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 4 8】

エネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源が前記アプリケーション内に含まれる、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 4 9】

エネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源が前記アプリケーションの外にある、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

40

【請求項 5 0】

エネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源が圧縮ガス、機械的力、化学的力、および電気的力からなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 5 1】

エネルギー源として化学的力を用いる手段をさらに含む、請求項 4 4 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 5 2】

エネルギー源として圧縮ガスをさらに含む、請求項 4 4 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

50

ブリケータ。

【請求項 5 3】

エネルギー源としてスプリングをさらに含む、請求項 4 4 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

【請求項 5 4】

エネルギー源として手動の力を用いる手段をさらに含む、請求項 4 4 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

【請求項 5 5】

前記第 1 の穿孔可能な障壁が、ポリアクリル酸、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボナート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される 1 つ以上のポリマーを含む、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

10

【請求項 5 6】

前記第 1 の穿孔可能な障壁が金属を含む、請求項 1 ~ 5 4 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

【請求項 5 7】

前記第 1 の穿孔可能な障壁の外部表面がワックスで被覆した紙またはプラスチックである、請求項 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

【請求項 5 8】

前記第 2 の穿孔可能な障壁が、ポリアクリル酸、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボナート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される 1 つ以上のポリマーを含む、請求項 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

20

【請求項 5 9】

前記第 2 の穿孔可能な障壁が金属を含む、請求項 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

【請求項 6 0】

前記第 2 の穿孔可能な障壁の外部表面がワックスで被覆した紙またはプラスチックである、請求項 1 ~ 5 9 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

【請求項 6 1】

前記第 3 の穿孔可能な障壁が、ポリアクリル酸、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボナート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される 1 つ以上のポリマーを含む、請求項 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

30

【請求項 6 2】

前記第 3 の穿孔可能な障壁が金属を含む、請求項 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

【請求項 6 3】

前記第 3 の穿孔可能な障壁の外部表面がワックスで被覆した紙またはプラスチックである、請求項 1 ~ 6 2 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

40

【請求項 6 4】

前記第 4 の穿孔可能な障壁が、ポリアクリル酸、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボナート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される 1 つ以上のポリマーを含む、請求項 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

【請求項 6 5】

前記第 4 の穿孔可能な障壁が金属を含む、請求項 1 ~ 6 3 のいずれか 1 項に記載のブリケータ。

【請求項 6 6】

前記第 4 の穿孔可能な障壁の外部表面がワックスで被覆した紙またはプラスチックである

50

、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 6 7】

前記第 1 バレルと前記第 2 バレルが機械的にロックされ、それぞれ前記第 3 バレルと前記第 4 バレルを通して進むそれらの能力が実質的に同時であるように拘束される、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 6 8】

前記第 1 バレルの長さが約 0 . 5 インチ ~ 約 9 インチ、または約 1 . 5 インチ ~ 約 4 インチ、または約 2 インチ ~ 約 3 インチである、請求項 1 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 6 9】

前記第 1 バレルの直径が約 0 . 2 インチ ~ 約 2 インチ、または約 0 . 3 インチ ~ 約 0 . 7 5 インチ、または約 0 . 4 インチ ~ 約 0 . 6 インチである、請求項 1 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 7 0】

前記第 2 バレルの長さが約 0 . 5 インチ ~ 約 9 インチ、または約 1 . 5 インチ ~ 約 4 インチ、または約 2 インチ ~ 約 3 インチである、請求項 1 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 7 1】

前記第 2 バレルの直径が約 0 . 2 インチ ~ 約 2 インチ、または約 0 . 3 インチ ~ 約 0 . 7 5 インチ、または約 0 . 4 インチ ~ 約 0 . 6 インチである、請求項 1 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 7 2】

前記第 3 バレルの長さが約 0 . 5 インチ ~ 約 6 インチである、請求項 1 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 7 3】

前記第 3 バレルの直径が約 0 . 2 インチ ~ 約 2 インチ、または約 0 . 3 インチ ~ 約 0 . 7 5 インチ、または約 0 . 4 インチ ~ 約 0 . 6 インチである、請求項 1 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 7 4】

前記第 4 バレルの長さが約 0 . 5 インチ ~ 約 6 インチ、または約 1 . 5 インチ ~ 約 4 インチ、または約 2 インチ ~ 約 3 インチである、請求項 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 7 5】

前記第 4 バレルの直径が約 0 . 2 インチ ~ 約 2 インチ、または約 0 . 3 インチ ~ 約 0 . 7 5 インチ、または約 0 . 4 インチ ~ 約 0 . 6 インチである、請求項 1 ~ 7 3 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 7 6】

前記ノズル組み立て体の長さが約 0 . 5 インチ ~ 約 1 5 インチ、または約 0 . 7 5 インチ ~ 約 6 インチ、または約 1 インチ ~ 約 2 インチである、請求項 1 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 7 7】

前記出口の直径が約 0 . 1 インチ ~ 約 1 インチである、請求項 1 ~ 7 5 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

【請求項 7 8】

アプリケーション本体と管状の取り外し可能な付属品を含むアプリケーションであって、前記管状の取り外し可能な付属品が第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、前記第 1 開放端部が前記アプリケーション本体に取り付けられ、前記第 2 開放端部がスコープ内のトロカールポートを通過するように適合されるアプリケーション。

【請求項 7 9】

前記スコープが内視鏡または腹腔鏡である、請求項 7 8 に記載のアプリケーション。

10

20

30

40

50

## 【請求項 8 0】

アプリケーション本体と管状の取り外し可能な付属品を含むアプリケーションであって、前記管状の取り外し可能な付属品が第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、前記第 1 開放端部が前記アプリケーション本体に取り付けられ、前記第 2 開放端部が第 1 開放端部に比較して平坦な開口部を有するアプリケーション。

## 【請求項 8 1】

アプリケーション本体と管状の取り外し可能な付属品を含むアプリケーションであって、前記管状の取り外し可能な付属品が第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、前記第 1 開放端部が前記アプリケーション本体に取り付けられ、前記第 2 開放端部が突出するスパチュラ状小片を含むアプリケーション。

10

## 【請求項 8 2】

前記アプリケーションが組織接着剤または治療ハイドロゲル用のスプレイアプリケーションである、請求項 7 8 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載のアプリケーション。

## 【請求項 8 3】

管状の取り外し可能な付属品であって、前記管状の取り外し可能な付属品が第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、前記第 1 開放端部がアプリケーションに取り付けられるように適合され、前記第 2 開放端部がスコープ内のトロカールポートを通過するように適合される付属品。

## 【請求項 8 4】

前記スコープが内視鏡または腹腔鏡である、請求項 8 3 に記載の管状の取り外し可能な付属品。

20

## 【請求項 8 5】

管状の取り外し可能な付属品であって、前記管状の取り外し可能な付属品が第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、前記第 1 開放端部がアプリケーションに取り付けられるように適合され、前記第 2 開放端部が前記第 1 開放端部に比較して平坦な開口部を有する付属品。

## 【請求項 8 6】

管状の取り外し可能な付属品であって、前記管状の取り外し可能な付属品が第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、前記第 1 開放端部がアプリケーション本体に取り付けられるように適合され、前記第 2 開放端部が突出するスパチュラ状小片を含む付属品。

## 【請求項 8 7】

アプリケーションを用いて組成物を表面に適用する方法であって、

30

前記アプリケーションが後部筐体と、前部筐体と、機械的インターロックと、およびノズル組み立て体を含み、

( i ) 前記後部筐体が、

第 1 パレルであって、第 1 直径と、第 1 端部と、第 2 端部と、第 1 液体を含む第 1 内部チャンパーと、前記第 1 パレルの第 2 端部に取り付けられ、第 1 流体通路を有する第 1 穿孔子と、第 1 端部と第 2 端部を有し、少なくとも部分的に前記第 1 内部チャンパー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な第 1 ブランジャーとを有する第 1 パレル、および、

40

第 2 パレルであって、第 2 直径と、第 1 端部と、第 2 端部と、第 2 液体を含む第 2 内部チャンパーと、前記第 2 パレルの第 2 端部に配置され、第 2 流体通路を有する第 2 穿孔子と、第 1 端部と第 2 端部を有し、少なくとも部分的に前記第 2 内部チャンパー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な第 2 ブランジャーとを有する第 2 パレルを含み、

( i i ) 前記前部筐体が、

第 3 パレルであって、第 3 直径と、第 1 端部と、第 2 端部と、第 1 固体を含む第 3 内部チャンパーと、前記第 3 内部チャンパー内に配置され、第 1 ピストンを通して圧力下で移動可能な、そこを通る第 3 流体通路を有する第 1 ピストンと、前記第 3 パレルの第 1 端部に配置され、前記第 1 穿孔子によって穿孔されるように適切に位置づけられ、それによって前記第 1 内部チャンパーと前記第 2 内部チャンパーの間を前記第 1 流体通路と前記第 3 流体通路を経由して流体の連絡を可能にする第 1 の穿孔可能な障壁と、前記第 3 パレルの

50

第 2 端部に配置された第 2 の穿孔可能な障壁とを有する第 3 バレル、および、

第 4 バレルであって、第 4 直径と、第 1 端部と、第 2 端部と、第 2 固体を含む第 4 内部チャンパーと、前記第 4 内部チャンパー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な、第 2 ピストンを通る第 4 流体通路を有する第 2 ピストンと、前記第 4 バレルの第 1 端部に配置され、前記第 2 穿孔子によって穿孔されるように適切に位置づけられ、それによって前記第 2 内部チャンパーと前記第 4 内部チャンパーの間を前記第 2 流体通路と前記第 4 流体通路を経由して流体の連絡を可能にする第 3 の穿孔可能な障壁と、前記第 4 バレルの第 2 端部に配置された第 4 の穿孔可能な障壁とを有する第 4 バレルを含み、そして

( i i i ) 前記ノズル組み立て体が、

第 5 内部チャンパーであって、第 5 流体通路を含む、第 1 入口に適切に配置されて第 2 穿孔可能な障壁を穿孔し、それによって前記第 3 内部チャンパーと前記第 5 内部チャンパーの間を前記第 5 流体通路を経由して流体連絡を可能にする、第 1 入口に固定された第 3 穿孔子を備える第 1 入口と、第 6 流体通路を含む、第 2 入口に適切に配置されて第 4 穿孔可能な障壁を穿孔し、それによって前記第 4 内部チャンパーと前記第 5 内部チャンパーの間を前記第 6 流体通路を経由して流体連絡を可能にする、第 2 入口に固定された第 4 穿孔子を備える第 2 入口と、出口とを有する第 5 内部チャンパーを含み、

前記ノズル組み立て体が前部筐体に接続され、前記前部筐体が前記後部筐体に接続され、前記第 1 直径が前記第 3 直径よりも小さく、前記第 2 直径が前記第 4 直径よりも小さく、前記第 1 穿孔子が前記第 1 流体通路を遮断するサイズであり、前記第 2 穿孔子が前記第 2 流体通路を遮断するサイズであり、前記機械的インターロックが最初に前記第 1 穿孔子が前記第 1 障壁を穿孔するが前記第 1 流体通路を遮断しないように配置され、前記機械的インターロックは最初に前記第 2 穿孔子が前記第 2 障壁を穿孔するが前記第 2 流体通路を遮断しないように配置され、

前記方法は、

前記第 1 バレルを前記ノズルに向かって前記第 3 バレル中に前進させ、それによって前記第 1 障壁を穿孔し、前記第 1 内部チャンパーを前記第 3 内部チャンパーと流体連絡させるステップと、

前記第 1 プランジャーを前記ノズルに向かって前進させ、それによって前記第 1 液体を前記第 3 内部チャンパー中に放出し、前記第 1 液体と前記第 1 固体の第 1 混合物を形成するステップと、

前記第 2 バレルを前記ノズルに向かって前記第 4 バレル中に前進させ、それによって前記第 2 障壁を穿孔し、前記第 2 内部チャンパーを前記第 4 内部チャンパーと流体連絡させるステップと、

前記第 2 プランジャーを前記ノズルに向かって前進させ、それによって前記第 2 液体を前記第 4 内部チャンパー中に放出し、前記第 1 液体と前記第 1 固体の第 2 混合物を形成するステップと、

前記第 3 バレルを前記ノズルに向かって前進させ、それによって前記第 3 障壁を穿孔し、前記第 3 内部チャンパーを前記第 5 内部チャンパーと流体連絡させるステップと、

前記第 4 バレルを前記ノズルに向かって前進させ、それによって前記第 4 障壁を穿孔し、前記第 4 内部チャンパーを前記第 5 内部チャンパーと流体連絡させるステップと、

前記第 1 ピストンと前記第 2 ピストンを前記ノズルに向かって前進させ、それによって前記第 1 混合物を前記第 5 内部チャンパー中で前記第 2 混合物と混合し、予備組成物混合物を形成するステップと、

前記予備組成物混合物を前記表面に適用し、前記混合物がゲル化して前記表面上に前記組成物を形成するステップを含む、方法。

【請求項 88】

前記アプリケーションを攪拌して前記第 1 液体と前記第 1 固体の混合を促進し、前記第 2 液体と前記第 2 固体の混合を促進することをさらに含む、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 89】

前記組成物がハイドロゲルである、請求項 87 または 88 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 90】

前記組成物がポリアルキレンイミンヒドロゲルである、請求項 89 に記載の方法。

## 【請求項 91】

前記表面が、硬膜、腹部組織、脊椎に隣接する組織、内部組織、肺組織、腸組織、角膜、または任意の内部表面である、請求項 88 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 92】

前記アプリケーション本体が前記第 1 内部チャンバー中に液体をさらに含む、請求項 87 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 93】

前記アプリケーション本体が前記第 1 内部チャンバー中に液体をさらに含み、前記アプリケーションが約  $10^{-3}$  ~ 約  $10^{-6}$  の滅菌性保証レベルを有する、請求項 87 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

## 【請求項 94】

前記アプリケーション本体が前記第 1 内部チャンバー中に液体をさらに含み、前記液体が緩衝剤である、請求項 87 ~ 91 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 95】

前記アプリケーション本体が第 2 内部チャンバーに液体をさらに含む、請求項 87 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 96】

前記アプリケーション本体が前記第 2 内部チャンバー中に液体をさらに含み、前記アプリケーションが約  $10^{-3}$  ~ 約  $10^{-6}$  の滅菌性保証レベルを有する、請求項 87 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

## 【請求項 97】

前記アプリケーション本体が前記第 2 内部チャンバー中に液体をさらに含み、前記液体が緩衝剤である、請求項 87 ~ 94 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 98】

前記アプリケーション本体が前記第 3 内部チャンバー中に固体をさらに含む、請求項 87 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 99】

前記アプリケーション本体が前記第 3 内部チャンバー中に固体をさらに含み、前記アプリケーションは約  $10^{-3}$  ~ 約  $10^{-6}$  の滅菌性保証レベルを有する、請求項 87 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

## 【請求項 100】

前記アプリケーション本体が前記第 3 内部チャンバー中に固体をさらに含み、前記固体がポリアルキレンイミンを含む、請求項 87 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 101】

前記アプリケーション本体が前記第 3 内部チャンバー中に固体をさらに含み、前記固体が P E I を含む、請求項 87 ~ 97 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 102】

前記アプリケーション本体が前記第 4 内部チャンバー中に固体をさらに含む、請求項 87 ~ 101 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## 【請求項 103】

前記アプリケーション本体が前記第 4 内部チャンバー中に固体をさらに含み、前記アプリケーションが約  $10^{-3}$  ~ 約  $10^{-6}$  の滅菌性保証レベルを有する、請求項 87 ~ 101 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 104】

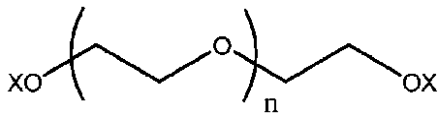
前記アプリケーション本体が前記第 4 内部チャンバーに固体をさらに含み、前記固体が P E G ( N H S )<sub>2</sub> または 2 種以上の P E G ( N H S )<sub>2</sub> の混合物を含む、請求項 87 ~ 101 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 105】

50

前記アプリケーション本体が前記第 4 内部チャンパーに固体をさらに含み、前記固体が

【化 1 4】

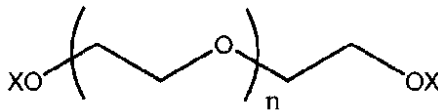


を含み、式中、 $n$  が両端を含む 10 ~ 200 であり、 $X$  が  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_6\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_8\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_9\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_6\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_8\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、または  $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_9\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル) である、請求項 87 ~ 101 に記載の方法。

【請求項 106】

前記アプリケーション本体が前記第 4 内部チャンパーに固体をさらに含み、前記固体が

【化 1 5】



を含み、式中、 $n$  が両端を含む 80 ~ 120 であり、 $X$  は  $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、または  $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_8\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル) である、請求項 87 ~ 101 に記載の方法。

【請求項 107】

前記第 3 内部チャンパーが部分的に真空である、請求項 87 ~ 106 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 108】

前記第 4 内部チャンパーが部分的に真空である、請求項 87 ~ 107 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 109】

前記第 1 流体通路と前記第 3 流体通路の間にチェックバルブをさらに含み、前記第 2 流体通路と前記第 4 流体通路の間にチェックバルブをさらに含む、請求項 87 ~ 108 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 110】

前記チェックバルブがカモノハシバルブ、ケージボール型チェックバルブ、またはアンブレラバルブである、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 111】

前記チェックバルブがカモノハシバルブである、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 112】

前記ノズルが 2 つの精密オリフィスをさらに含み、前記第 5 流体通路が前記オリフィスの 1 つを通過し、前記第 6 流体通路が他の前記オリフィスを通過する、請求項 87 ~ 111 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 1 1 3】

前記精密オリフィスの各々が約 0.002" ~ 約 0.020" の直径を有する、請求項 1 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 1 4】

前記精密オリフィスの各々が約 0.004" ~ 約 0.010" の直径を有する、請求項 1 1 2 に記載の方法。

## 【請求項 1 1 5】

前記ノズルが前記出口に固定されたブラシ、スポンジ、発泡体モップ、多孔質プラスチック成分、カモノハシ先端、織物ミット、またはスプレイ先端をさらに含む、請求項 8 7 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

## 【請求項 1 1 6】

前記ノズルが 2 つの開放端部を有する管状付属品をさらに含み、前記管状付属品の 1 つの端部が前記出口に固定され、前記管状付属品が内視鏡または腹腔鏡を通過するように適合される、請求項 8 7 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 1 7】

前記ノズルが 2 つの開放端部を有する管状付属品をさらに含み、前記管状付属品の 1 つの開放端部が前記出口に固定され、前記付属品の他の開放端部が前記出口に固定された開放端部に比べて平坦な開口部を有する、請求項 8 7 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 1 8】

前記ノズルが 2 つの開放端部を有する管状付属品をさらに含み、前記管状付属品の 1 つの開放端部が前記出口に固定され、前記付属品の他の開放端部が突出するスパチュラ状小片を含む、請求項 8 7 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

## 【請求項 1 1 9】

前記アプリケーションがペン状の形状である、請求項 8 7 ~ 1 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 2 0】

前記アプリケーションがガン状の形状である、請求項 8 7 ~ 1 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 2 1】

前記アプリケーションがガン状の形状であり、前記アプリケーションがピストル型グリップをさらに含む、請求項 8 7 ~ 1 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

## 【請求項 1 2 2】

前記アプリケーションが霧化流体通路をさらに含む、請求項 8 7 ~ 1 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 2 3】

前記アプリケーションが霧化流体通路をさらに含み、前記霧化流体通路が前記第 5 内部チャンパー中の任意の材料を前記出口を通過して前記ノズルの外へ放出するように構成される、請求項 8 7 ~ 1 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 2 4】

前記アプリケーションがドライトレイン流体通路をさらに含む、請求項 8 7 ~ 1 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

## 【請求項 1 2 5】

前記アプリケーションが 1 つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含む、請求項 8 7 ~ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 2 6】

前記アプリケーションが 1 つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、前記トリガーが線状 2 段バルブを含む、請求項 8 7 ~ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 1 2 7】

前記アプリケーションが霧化流体通路と、ドライトレイン流体通路と、1 つ以上のバレル、

50

プランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、前記トリガーが線状２段バルブを含み、前記バルブの第１段が霧化流体通路に接続され、前記バルブの第２段がドライトレイン流体通路に接続される、請求項８７～１２４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２８】

前記アプリケーションが１つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、前記トリガーが線状２段バルブを含み、機械的にまたは手で押し進めて前記アプリケーションを遮断することができる、請求項８７～１２４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２９】

前記アプリケーションは１つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、前記トリガーがボタンを含む、請求項８７～１２４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３０】

前記アプリケーションが、前記第１穿孔子に前記第１の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、前記第２穿孔子に前記第２の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む、請求項８７～１２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３１】

前記アプリケーションが、前記第３穿孔子に前記第３の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、前記第４穿孔子に前記第４の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む、請求項８７～１２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３２】

前記アプリケーションが、前記第１ピストンを前記第１パレルの第２端部へ動かすか、前記第２ピストンを前記第２パレルの第２端部へ動かすか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む、請求項８７～１２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３３】

前記アプリケーションが、前記第３ピストンを前記第３パレルの第２端部へ動かすか、前記第４ピストンを前記第４パレルの第２端部へ動かすか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む、請求項８７～１２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３４】

前記アプリケーションがエネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源が前記アプリケーション内に含まれる、請求項８７～１２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３５】

前記アプリケーションがエネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源がアプリケーションの外にある、請求項８７～１２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３６】

前記アプリケーションがエネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源が圧縮ガス、機械的力、化学的力、および電氣的力からなる群から選択される、請求項８７～１２９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３７】

前記アプリケーションがエネルギー源として化学的力を用いる手段をさらに含む、請求項１２９～１３６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３８】

前記アプリケーションがエネルギー源として圧縮ガスをさらに含む、請求項１２９～１３６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１３９】

前記アプリケーションがエネルギー源としてスプリングをさらに含む、請求項１２９～１３６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１４０】

前記アプリケーションがエネルギー源として手動の力を用いる手段をさらに含む、請求項１２

10

20

30

40

50

9 ~ 136 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 141】

前記第 1 の穿孔可能な障壁がプラスチックを含む、請求項 87 ~ 140 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 142】

前記第 1 の穿孔可能な障壁が金属を含む、請求項 87 ~ 140 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 143】

前記第 1 の穿孔可能な障壁の外部表面がワックスで被覆した紙またはプラスチックである、請求項 87 ~ 142 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 144】

前記第 2 の穿孔可能な障壁が、ポリアクリル酸、シリコーン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される 1 つ以上のポリマーを含む、請求項 87 ~ 143 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 145】

前記第 2 の穿孔可能な障壁が金属を含む、請求項 87 ~ 143 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 146】

前記第 2 の穿孔可能な障壁の外部表面がワックスでコーティングされた紙またはプラスチックである、請求項 87 ~ 145 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 147】

前記第 3 の穿孔可能な障壁が、ポリアクリル酸、シリコーン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される 1 つ以上のポリマーを含む、請求項 87 ~ 146 に記載の方法。

【請求項 148】

前記第 3 の穿孔可能な障壁が金属を含む、請求項 87 ~ 146 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 149】

前記第 3 の穿孔可能な障壁の外部表面がワックスでコーティングした紙またはプラスチックである、請求項 87 ~ 148 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 150】

前記第 4 の穿孔可能な障壁が、ポリアクリル酸、シリコーン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される 1 つ以上のポリマーを含む、請求項 87 ~ 149 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 151】

前記第 4 の穿孔可能な障壁が金属を含む、請求項 87 ~ 149 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 152】

前記第 4 の穿孔可能な障壁の外部表面がワックスでコーティングした紙またはプラスチックである、請求項 87 ~ 151 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 153】

前記第 1 バレルと前記第 2 バレルが機械的にロックされ、それぞれ前記第 3 バレルと前記第 4 バレルを通して進むそれらの能力が実質的に同時であるように拘束される、請求項 87 ~ 152 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 154】

前記第 1 バレルの長さが約 0.5 インチ ~ 約 9 インチ、または約 1.5 インチ ~ 約 4 インチ、または約 2 インチ ~ 約 3 インチである、請求項 87 ~ 153 のいずれか 1 項に記載の

50

方法。

【請求項 1 5 5】

前記第 1 バレルの直径が約 0.2 インチ～約 2 インチ、または約 0.3 インチ～約 0.75 インチ、または約 0.4 インチ～約 0.6 インチである、請求項 8 7～1 5 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 6】

前記第 2 バレルの長さが約 0.5 インチ～約 9 インチ、または約 1.5 インチ～約 4 インチ、または約 2 インチ～約 3 インチである、請求項 8 7～1 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

前記第 2 バレルの直径が約 0.2 インチ～約 2 インチ、または約 0.3 インチ～約 0.75 インチ、または約 0.4 インチ～約 0.6 インチである、請求項 8 7～1 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

前記第 3 バレルの長さが約 0.5 インチ～約 6 インチである、請求項 8 7～1 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記第 3 バレルの直径が約 0.2 インチ～約 2 インチ、または約 0.3 インチ～約 0.75 インチ、または約 0.4 インチ～約 0.6 インチである、請求項 8 7～1 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

前記第 4 バレルの長さが約 0.5 インチ～約 6 インチ、または約 1.5 インチ～約 4 インチ、または約 2 インチ～約 3 インチである、請求項 8 7～1 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

前記第 4 バレルの直径が約 0.2 インチ～約 2 インチ、または約 0.3 インチ～約 0.75 インチ、または約 0.4 インチ～約 0.6 インチである、請求項 8 7～1 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記ノズル組み立て体の長さが約 0.5 インチ～約 1.5 インチ、または約 0.75 インチ～約 6 インチ、または約 1 インチ～約 2 インチである、請求項 8 7～1 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 3】

前記出口の直径が約 0.1 インチ～約 1 インチである、請求項 8 7～1 6 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

アプリケーションを用いて組成物を表面に適用する方法であって、前記アプリケーションがアプリケーション本体と管状の取り外し可能な付属品を含み、前記管状の取り外し可能な付属品が第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、前記第 1 開放端部が前記アプリケーション本体に取り付けられ、前記第 2 開放端部がスコープ内のトロカールポートを通過するように適合される方法。

【請求項 1 6 5】

前記スコープが内視鏡または腹腔鏡である、請求項 1 6 4 に記載の方法。

【請求項 1 6 6】

アプリケーションを用いて組成物を表面に適用する方法であって、前記アプリケーションがアプリケーション本体と管状の取り外し可能な付属品を含み、前記管状の取り外し可能な付属品が第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、前記第 1 開放端部が前記アプリケーション本体に取り付けられ、前記第 2 開放端部が第 1 開放端部に比較して平坦な開口部を有する方法。

【請求項 1 6 7】

アプリケーションを用いて組成物を表面に適用する方法であって、前記アプリケーションがアプリ

10

20

30

40

50

ケータ本体と管状の取り外し可能な付属品を含み、前記管状の取り外し可能な付属品が第1開放端部と第2開放端部を有し、前記第1開放端部がアプリケーション本体に取り付けられ、前記第2開放端部が突出するスパチュラ状小片を含む方法。

【請求項168】

前記アプリケーションが組織接着剤または治療ハイドロゲル用のスプレイアプリケーションである、請求項164～167のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

この出願は、2008年7月8日に提出された、米国仮特許出願第61/078,893号（これは、その全体が参考として本明細書に援用される）に対する優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

多くの医療用組成物は使用直前まで互いに混合されない2種以上の成分を含む。例えば、成分の少なくとも1つは固体、しばしば粉体であり、他の成分の少なくとも1つは固体成分が溶解される液体である。したがって、貯蔵の間分離され適用直前に混合する必要がある複数の成分を組み込んだ、体内に使用するための処方を容易に送達できるアプリケーションが望まれている。

【0003】

二成分組成物の使用は、最初に1つの成分を注射器に装填し、次いで第二成分を加え、注射器を振り、または攪拌して混合し、続いて得られる混合物を通常の方法で分配することによって、従来の注射器で行うことができる。しかし、この手順は汚染、および滅菌性の喪失を含む大きな欠点を有する。例えば、注射器の出口開口部に接続された充填針を経由して装填される従来の注射器を用いる場合、最初の成分が注射器に引き抜かれた後、第二成分の供給の汚染を回避するために針を交換する必要がある。それ以後も、特に継続的に空気と接触することによって、注射器の出口部分を汚染させないで手順を完成するのは困難であろう。

【0004】

用いることのできる他の技術は、一般的な従来の構造の注射器を用い、通常、1つの成分を最初に注射器中に装填し、滅菌手順が続けられる。しかし、注射器の滅菌特性に影響を与えず注射器に第二成分を装填するのはやはり多くの場合困難である。さらに、これらの両方の手順において、使用者の操作ステップは困難さを感じるほど複雑である。

【0005】

医療用シーラントおよび接着剤は、患者が手術または外傷から回復するのに助ける重要な役割を有する。さらに、それらの組成物は使用直前まで混合されない2種以上の成分を含むであろう。特に、シーラントおよび接着剤は、かき傷、裂傷、外傷、潰瘍、吻合、および外科手術を含む様々な内部または局所的な状態に苦しむ患者を処置するのに有用である。シーラントまたは接着剤は、現在縫い糸またはステープルが用いられる用途または応用において一般に用いることができ、シーラントまたは接着剤はしばしば縫い糸またはステープルよりも良好な結果を与えることができる。また、シーラントまたは接着剤は創傷部位により迅速に適用することができ、従来の縫い糸またはステープルに比べてしばしば外傷を良好に被覆し、最終的に快復を改善する。

【0006】

現在市場にはヒドロゲル処方に基づく2つの医療用シーラント/接着剤製品、CoSealおよびDuraSealがある。両方の製品は分離した容器に収容された複数の成分を含む。CoSeal外科シーラント（CoSeal）は2種の合成ポリエチレングリコール（PEG）、希釈塩化水素溶液、およびリン酸ナトリウム/炭酸ナトリウム溶液からなる。DuraSeal硬膜シーラントシステムは合成吸収性シーラントの調製用成分、

10

20

30

40

50

およびシーラントを目標部位に送達するためのアプリケータからなり、シーラントは2種の溶液、ポリエチレングリコール（PEG）エステル溶液およびトリリシニアミン溶液からなる。しかし、装置は使用時に組み立てる必要があり、それらは混合ノズル内でハイドロゲル処方をゲル化させる静的混合システムを用い、開始 - 停止適用技術を妨げるので製品は欠点を有する。

【0007】

また、フィブリン接着剤もCoSealおよびDuraSealに使用されるものに類似した梱包およびアプリケータシステムで販売される。一例はBaxterのTisseelである。Tisseel VH（フィブリンシーラント）は組織をシールし出血放散を停止させる高濃度のヒトフィブリノゲンを提供する2成分フィブリン生物マトリックスからなる。

10

【0008】

また、Baxterも異なる種類のアプリケータ、例えばDuploject、Easyspray、およびDuplospray MISを提供する。Duplojectは針のない容易な調製を提供する再構成装置である。Easysprayは二重ルーメンコネクタホース、滅菌フィルタ、2つのスプレイヘッド、およびガス起動のためのDuplojectプランジャーに取り付けられるクリップからなる廃棄可能なセットである。Duplospray MISアプリケータはステンレススチール製シャフト、二重ルーメンスプレイ配管、滅菌フィルタ、および2つの交換可能なスプレイ先端からなる廃棄可能なスプレイアプリケータである。

20

【0009】

さらに、St. Paul, MNの医療装置製造業者であるMicromedics, Inc.はFibriJetと呼ばれる生物材料のための内視鏡スプレイシステムを製造する。FibriJetはガス使用スプレイシステムを組み込む。フィブリン接着剤の噴霧は特許文献にも開示される。特許文献1、特許文献2、特許文献3を参照されたい。これらは全て参照により本出願に援用されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】米国特許第5,474,540号明細書

30

【特許文献2】米国特許第4,874,368号明細書

【特許文献3】米国特許第5,368,563号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明のいくつかの態様は、複数の成分処方を分離した材料受容器に収容でき、次いで使用時の使用者による組み立ての少ない、または組み立てなしに容易に再構成することのできるアプリケータおよびその使用方法に関する。本発明のさらなる目的は、使用のために要求される操作ステップが最小に保たれ、および/または装置部品数が最小に保たれるアプリケータシステムを提供することである。

40

【0012】

いくつかの実施形態において、本発明の装置はハイドロゲル処方を、制限なしに、硬膜、ヘルニア治療における腹部組織、脊椎近くの組織、肺組織、腸組織、および内臓組織に適用するために用いることができる。いくつかの実施形態において、本発明の装置は、処置すべき表面に液体処方の噴霧または流れを適用するように構成することができる。いくつかの実施形態において、本発明の装置はスコープ（例えば、内視鏡または腹腔鏡）中のトロカールを経由して処方を送達するように構成することができる。

【0013】

本発明の一態様は、2種の液体と2種の固体（例えば、ポリマー化可能なハイドロゲルの成分）を分離して収容するために使用でき、さらにアプリケータ内の固体の再構成を容

50

易にするように設計され、また、表面に混合物を適用することを容易にするように設計されたアプリケータシステムおよびその使用方法に関する。いくつかの実施形態において、それらのアプリケータは処方を経路に送達するために使用することができる。例えば、それらのアプリケータは処方を硬膜または角膜に送達するために使用することができる。さらに、アプリケータは、例えば、血管シーラントの調製および適用、または動脈アクセスクロージャーを含む様々な他の用途に有用であり得る。

【0014】

いくつかの実施形態において、アプリケータは少なくとも2つのシールされたチャンバー、固体を包含する第1チャンバーと液体を包含する第2チャンバーを含む。使用者がアプリケータの使用を望むとき、彼または彼女は液体包含チャンバーの一要素で固体包含チャンバーを穿孔し、液体包含チャンバー内のプランジャーで固体包含チャンバー中に液体を駆動する。いくつかの実施形態において、液体はチェックバルブを通過する。液体は固体包含チャンバーに配置されたピストンに位置する通路を通して流れ、次いで液体は固体に接触する。プランジャーがさらに進むと穿孔子はピストン内に静止し、それによってピストンを経由する通路を封止する。次いで場合によってアプリケータを攪拌して固体と液体の完全な混合を促進することができる。継続的なプランジャーの動き、それによるピストンの動きは固体/液体の混合物をノズル組み立て体中に放出し、次いで患者の上または中に放出する。いくつかの実施形態において、固体包含チャンバーを穿孔しプランジャーを動かすために圧縮ガスが用いられる。

10

【0015】

いくつかの実施形態において、本発明はスプレイアプリケータの機能がいかに通常のスプレイアプリケータシステムで可能なものを超えることができるかを説明する。いくつかの実施形態において、ノズル外への材料の流れを制御するように精密なオリフィスがノズル組み立て体中に配置される。いくつかの実施形態において、管状の付属品が空気利用スプレイアプリケータの最末端部に加えられてスプレイ適用の幅を制限する。いくつかの実施形態において、付属品は外科医が離れた隣接組織表面の間隙にハイドロゲル処方を適用することを可能にする。いくつかの実施形態において、付属品は切開線の下に配置されたスパチュラ状の小片からなり、間隙に処方が噴霧されるのを可能にし、さらに処方が硬膜などの離れた隣接組織に一体的な漏れのない処方の適用を形成することを可能にする。

20

【図面の簡単な説明】

30

【0016】

【図1】図1は、ノズル組み立て体、再構成組み立て体を収容する第1筐体、分離タブ、および緩衝溶液組み立て体を収容する後部筐体を含む本発明の装置のペン状実施形態の展開図である。

【図2】図2は、本発明の装置のペン状実施形態を示す、上面図および側面図である。

【図3】図3は、使用者が装置に残った未分配の材料の量を見るのを可能にする上面図の窓に焦点を当てて本発明の装置のガン状実施形態を示す、上面図および側面図である。

【図4】図4は、本発明の装置のスプリング装填されたペン状実施形態を示す、上面図および側面図である。

【図5】図5は、本発明の装置の加圧されたペン状実施形態を示す、上面図および側面図である。

40

【図6】図6は、装置の使用に焦点を当てて本発明の装置の電子的ペン状実施形態を示す図である。

【図7】図7は、設計および実施形態の使用の異なる態様に焦点を当てて本発明の装置のガン状実施形態を示す図である。

【図8】図8は、本発明の装置のガン状実施形態の断面図である。

【図9】図9は、「A」は平坦な端部の付属品を示し、「B」はスパチュラ状小片を備える付属品を示す図である。

【図10】図10は、ノズルの流体送達通路中に精密オリフィスを備える一実施形態を示す図である。

50

【図 1 1】図 1 1 は、液体流路中にチェックバルブを備え、近接チャンバーから末端チャンバーへの材料の逆流を防止する一実施形態を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

混合物の滅菌性を維持しながらディスペンサ内部の固体および/または液体の完全な混合を容易にする改善された医療用ディスペンサの開発が必要である。さらに、混合すべき 2 種以上の成分を使用直前まで分離することの可能な医療用ディスペンサが必要である。さらに、ディスペンサがアプリケーションとしても働き、それによって混合物の適用を容易にすることは有利になる。本発明はこれらの必要性および他の点に取り組む。

【0018】

本発明の一態様は、複数の成分（例えば固体および液体などのポリマー化可能なハイドロゲルの成分）を収容することができ、アプリケーション内部で成分の混合を容易にし、さらに混合物の適用を容易にするアプリケーションシステムに関する。本発明の他の態様は、複数の液体と 1 種の固体（例えばポリマー化可能なハイドロゲルの成分）を収容することができ、アプリケーション内部の固体と液体の混合を容易にし、さらに混合物の適用を容易にするアプリケーションシステムに関する。本発明の他の態様は、2 種の液体と 2 種の固体（例えばポリマー化可能なハイドロゲルの成分）を収容することができ、アプリケーション内部の固体と液体の混合を容易にし、さらに混合物の適用を容易にするアプリケーションシステムに関する。本発明の他の態様は、2 種の液体と 1 種の固体（例えばポリマー化可能なハイドロゲルの成分）を収容することができ、アプリケーション内部の固体と液体の混合を容易にし、さら

10

20

【0019】

本発明は本明細書においてポリマー化可能なハイドロゲル処方形成および患者への有効な送達を容易にすると頻繁に説明されるであろうが、この特徴は本発明の範囲をそれらの用途に制限するものではない。むしろ本発明の用途および本発明の方法は、使用前に 2 種以上の成分（例えば固体および液体）の混合が必要とされる任意の用途に用いることができる。これらのアプリケーションは、例えば血管シーラントの調製および適用、および動脈アクセスクロージャーを含んで、様々な用途に使用できることを理解することができる。

【0020】

いくつかの実施形態において、本発明のアプリケーションはハイドロゲル処方の調製および適用に用いることができる。いくつかの実施形態において、ハイドロゲル処方は液体の形で送達され迅速にハイドロゲルにポリマー化する。いくつかの実施形態において、ハイドロゲル処方は架橋剤（PEI など）、活性化されたポリマー（活性化されたPEG など）、および緩衝溶液または複数の溶液を含む。

30

【0021】

本発明の一態様は様々な処方成分を配置するためのいくつかの分離した受容器を組み込む装置に関する。様々な成分は分離されその意図される貯蔵寿命の間安定に維持される。これらの受容器は、特に本明細書に説明される反応性化学系に用いられるとき、様々な機能によってグループに分けられる。いくつかの実施形態において、これらの複数の分離した受容器は、処方を正しく組み立てて最終的に送達するためにどの材料を最初に混合すべきかによって、アプリケーションの背後からアプリケーションの前面にグループ化することができる。次いで、最も近接した受容器はエネルギー源に連結されアプリケーションの前面（最遠の）端部に向かって動く。次の末端受容器の後端部に連結されると、内部プランジャーが前進し近接受容器の内容物を次の末端受容器中に放出する。ゲートまたはロックアウトはシステムがさらに多くの末端受容器と連結するのを防止する。

40

【0022】

本発明のいくつかの実施形態において、チェックバルブが末端受容器と近接受容器の間の流体流路内に挿入される。例えば、図 1 1 を参照されたい。いくつかの実施形態において、チェックバルブは緩衝剤キャリア（ガンの背面）から PEG および PEI 貯蔵器（ガンの前面）へ向かう方向に流体を流れさせる。チェックバルブは流体が緩衝剤キャリアに

50

向かって逆に流れるのを防止する。いくつかの実施形態において、チェックバルブは小さなカモノハシバルブである。他の実施形態において、チェックバルブはケージボール型チェックバルブ、アンブレラバルブ、または他の型のチェックバルブである。

【0023】

例えば、ロックアウトはプレスされたプラスチックの平坦な小片とすることができ、内部プランジャーの不注意による起動を防止する。他の実施形態において、ロックアウトはピン（手榴弾中のものなど）とすることができ、例えば、ガスボトル（または類似品）が連結されてアプリケーションを加圧することを防止する。

【0024】

ゲートまたはロックアウトが活性化されると、システムは再びエネルギーを与えられ、さらに多くの末端受容器との連結を継続することができる。エネルギー源との連結、さらに多くの末端受容器との連結、およびより近接した受容器中の材料の放出の一連の連結は、望ましい処方「再構成される」まで一連のステップで行うことができる。

10

【0025】

さらに、他の実施形態において、類似の受容器のグループを並列に加えて反応システムを作ることができ、これはエネルギー連結の最初の組みで「再構成」されるが、アプリケーションの最も遠い端部で最後のエネルギー源に連結し混合された処方がその後アプリケーションから放出されるまで最終反応のための混合は完全に行われない。したがって、可能な構成は可能な受容器構成の二次元マトリックスになる。1つより多い構成要素（例えば2、3、4またはそれ以上の構成要素）を有する単一部分処方を出発し、2つの受容器グループを有する2部分処方に進み、1つ以上の構成要素を有する各グループが3つの受容器グループを有する3部分処方へ進む等である。システムは部分構成要素の数および処方部分（または受容器のグループ）の数の両方の次元で完全に規模拡大可能である。

20

【0026】

本明細書に用いられる用語「再構成」は1つ以上の成分を少なくとも不確定の時間準安定な処方または処方部分に混合することを意味する。また、それは溶解（すなわち、1つの物質が他の物質に溶解する工程）を含む。いくつかの実施形態において、個々の成分は「再構成された」状態で安定でなく、または滅菌手順に対する耐性など、他の困難性をこらわることがあり、成分は装置の貯蔵時間の多くを分離されているが、それは適用の前に処方または処方部分へ「再構成」可能であることが必要である。

30

【0027】

さらに、本発明のいくつかの態様を、近接端部で混合を開始し、受容器の末端に向かって仕事を行い、受容器の最も遠い端部を出る一連の構成要素のための受容器を含むものとして説明したが、代替の成分の構成も考えられる。特に、当業者であれば、それらが装置の末端部から混合し近接端部に向かって進むようにアプリケーションを作ることが可能であることを理解するであろう。それらのアプリケーションにおいて、流体通路は処方または処方部分を処置される表面に放出するために装置の遠い端部に向かって運ぶように構成されるであろう。

【0028】

いくつかの実施形態において、構成要素の受容器の配置はアプリケーション本体内に収容されなければならない。この本体はいくつかの形状要素を有することができる。例えば、アプリケーションはピストル型グリップを有するガンの形状とすることができ、またはペンまたは他の多くの形状要素の形状とすることができ、

40

【0029】

さらに、再構成を行い混合された処方を放出するために用いることのできる多くの異なるエネルギー源がある。これらは、例えば、圧縮ガス、機械的力（圧縮されたスプリングなど）、電気的力、化学的力（酸および  $\text{NaHCO}_3$  など）を含む。いくつかの実施形態において、選択されたエネルギー源はトリガー、ボタンまたは他の手段の使用によって連結することができる。

【0030】

50

いくつかの実施形態において、装置の最終出力は混合された処方の流れまたは混合された処方の噴霧のいずれかで送達することができる。

【0031】

いくつかの実施形態において、本発明の装置は、混合された処方の流れを特定の領域に送達できるように混合ノズルを設けることができる。また、ノズルは内視鏡または腹腔鏡を通過するようにされることが考えられる（およびそれによって最少侵襲手術に使用するために加えられる）。

【0032】

いくつかの実施形態において、例えば、オリフィスサイズの変更およびドライブトレインおよび霧化通路の圧力調節によってスプレー能力を最適化し、接着剤の送達速度を低減することができる。さらに、オリフィス形状の変更によってスプレーパターンを最適化することができる。

【0033】

いくつかの実施形態において、精密なオリフィスを用いて接着剤の送達速度を最適化することができる。例えば、霧化が起きる領域の前に精密なオリフィスをノズルの流体送達路に挿入することができる（図10参照）。いくつかの実施形態において、精密オリフィスは直径約0.001"~約0.10"とすることができる。いくつかの実施形態において、精密オリフィスは直径約0.002"~約0.020"とすることができる。いくつかの実施形態において、精密オリフィスは直径約0.004"~約0.010"とすることができる。

【0034】

いくつかの実施形態において、従来のスプレーアプリケーションで可能なもの以上の追加の機能をアプリケーションに与えるためにスプレーアプリケーションの先端に付属品を加えることができる。「付属品」の一般的な定義は機械に取り付けられた任意の付属品であるが、本明細書に用いられるのはアプリケーションの分配端部（すなわち出口）に取り付けられた付属品を指す。

【0035】

いくつかの用途では、スプレーパターンを通常空気利用スプレーアプリケーションで初期に可能な範囲よりもより狭い範囲に制限する必要がある。例えば、Micro Medics スプレーアプリケーションは噴霧される領域の表面から2.75インチに保持されるとき、噴霧幅約2.5インチを噴霧する。驚くべきことに、単一の管（付属品の一種）がMicro Medics 空気利用アプリケーションの前面に取り付けられるとき、スプレーパターンの変化が認められる。さらに、本明細書には管の長さがスプレーパターンに大きな影響を与えることが開示される。いくつかの実験において、長さ約0.3インチの管はスプレーパターンを幅0.9インチ減少させ、長さ約0.6インチの管は管の内部でスプレーの合体化が起こり、不連続な流れの形状で管の外に排出された（噴霧される領域の表面から2.75インチに保持されるとき）。したがって、管の長さを注意深く選択することによって、スプレーパターン幅の縮小を達成することができる。いくつかの用途において、意図しない領域へのスプレーを制限するために、縮小されたスプレーパターンが望ましい。例えば、硬膜修復におけるスプレー用途において、露出した頭蓋骨上への不注意による処方の適用が強く望まれる。いくつかの実施形態において、付属品が空気利用スプレーアプリケーション手段から容易に取り付けおよび取り外しできることは、外科医の使用の必要に応じて、装置が広いスプレー（付属品なしに）、または付属品で幅を縮小したスプレーパターンを容易に構成できることを意味する。

【0036】

さらに、スプレーよりも流れの形で処方を送達するほうが望ましいと使用者（例えば外科医）が考える時があり得る。容易に取り外し可能な付属品を提供する概念は、この使用者の必要性を満足するために使用することができる。一例は、脳手術直後の硬膜の閉鎖である。多くの場合、腫瘍の除去、あるいは他の脳手術のために硬膜は切開され、わきにさらされて外科医が脳にアクセスすることを可能にする。脳手術の間、硬膜は切開されわき

10

20

30

40

50

にそらされるので、硬膜自体はしばしば結合収縮し、閉じるときに硬膜の対向端部が多くの場合4mm程度の空隙を有して隣接する。これらの場合、処方のスプレイ適用は空隙を閉じることができない。空気利用アプリケーション上に平坦な端部態様を有する管状付属品を配置することによって、ゲルが空隙と硬膜組織の端部を被覆し水密性シールを達成できるように、ゲル化処方の流れを表面に適用することができる。図9Aを参照されたい。これは従来のスプレイアプリケーションで実施することは不可能である。

#### 【0037】

他の実施形態において、スプレイアプリケーションはスプレイアプリケーションの末端先端から突出するスパチュラ状付属品を有する。使用中、スパチュラ状付属品は、スプレイアプリケーションが連結されるとき、噴霧された処方が硬膜組織および離れて隣接する硬膜内の空隙の下方のスパチュラ状付属品を叩くように、硬膜の下方に配置される。図9Bを参照されたい。処方がゲル化すると、スプレイアプリケーションは前進することができ、ゲルはスパチュラ表面から追い出され、硬膜切開の反対側に付着して残る。プロセスは必要に応じて繰り返し、切開部全体が閉じるまで硬膜切開部に沿って進むことができる。

10

#### 【0038】

いくつかの実施形態において、上述の付属品はより多くの有用性のために互いに組み合わせて使用することが可能である。

#### 【0039】

##### ポリアルキレンイミンハイドロゲル

本発明の一態様はポリアルキレンイミンハイドロゲル用のアプリケーションおよびそれらのアプリケーションの使用方法に関する。ポリアルキレンイミンハイドロゲルはポリアルキレンイミン(PAI)と活性化ポリエチレングリコールなどの架橋剤の反応によって調製することができる。ポリアルキレンイミンハイドロゲルは、一般的な手術の間に形成される切開または神経手術の間に形成される硬膜中の傷/切開など様々な臨床処置に応じて修正可能である。ポリアルキレンイミンハイドロゲルは、ゲルの第二級および第三級アミノ基を第二級および第三級アンモニウムカチオンに変換し、セル付着およびセル内成長を促進することができるという利点を提供する。いくつかの例において、ポリエチレンイミン(PEI)の第二級および第三級アミンはPEIを水性溶液中に入れることによってアンモニウムカチオンに変換することができる。

20

#### 【0040】

ポリアルキレンイミン(PAI)ハイドロゲルは、優れた接着特性を有することが知られている。それらの優れた組織接着特性は2つの要因による。第1に、PEIのカチオン特性はアニオン性組織基体と、多分その内部に浸透して相互作用を促進する。Rep. Prog. Phys. 1998, 61, 1325-1365を参照されたい。カチオン性相互作用はPEI主鎖の第二級および第三級アンモニウムカチオン、または架橋剤と反応しなかった第一級アミノ基によって行うことができる。次に、PEIは分子あたり多数の官能基を含み、したがって、ポリマー網目内に架橋可能部位の増加を促進する。ポリマー網目内の増加した架橋可能部位はハイドロゲルと組織表面の間に高密度の相互浸透した網目を可能にする。ハイドロゲル中の遊離アミノ基の数は活性化されたPEGに対するPEIの割合を変化させることによって制御することができる。より多くの割合のPEIを含むハイドロゲルを用いる組織内部成長実験において、セルのより多くの内部成長が観察されたので、遊離アミノ基の数を制御できる可能性は明らかである。

30

40

#### 【0041】

増加した接着に加えて、PEIの分子量が1,300g/molから2,000g/molに増加すると、得られるハイドロゲルの膨張はある場合には減少する。したがって、PEIの分子量は得られるハイドロゲルの膨張効果を微調整するために調節することができる。

#### 【0042】

多くの種類のPAI誘導体が本発明のために修正可能である。例えば、PAIのアミノ基は脂肪酸、低級アルキル、アルケニル、またはアルキニル基で官能性をもたせることが

50

できる。さらに、アミノ基またはアミノ基の部分は活性剤、医薬剤、防腐剤、放射性同位元素イオン、磁性検出イオン、抗体、造影剤、着色剤、染料、または他の可視化剤を含むように官能性をもたせることができる。いくつかの例において、PEIの第一級アミンの約1%～約70%が官能性化される。PAI誘導体は、官能性誘導体、活性剤、医薬剤、防腐剤、放射性同位元素イオン、磁性検出イオン、抗体、着色剤、染料、または他の可視化剤を放出することのできる、加水分解および/または酵素によって分解可能な結合を含むことができる。替りに、システイン、イソシステイン、チオール、または他のそれらの求核基などの異なる求核剤をPEIに加えることができる。例えば、PEIは、全ての第一級アミンをシステインで修飾して、アミン、チオール、またはアミンとチオール(thio)の両方を用いる架橋されたゲル/網目を形成することのできるPEI誘導体を得られるように修飾することができる。いくつかの例において、ウレイド、ウレア、アセトアセトキシ、RGDペプチド、EDTA、または炭水化物基をPEIの1つ以上のアミノ基に結合することができる。代表的な炭水化物基は、エリトロース、トレオース、リボース、アラビノース、キシロース、リクソース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、スクロース、ラクトース等を含む。ウレイド基およびウレア基はカチオン/アニオン相互作用によって部分的に接着を付与することができる。アセトアセトキシ基は金属錯体を組織の表面上に作ることで組織に接着することができる。

10

#### 【0043】

いくつかの例において、PEIは第一級アミノ( $-NH_2$ )基とチオール( $-SH$ )基の両方がアクリラート、サクシニミジルエステル、マレイミド、エステルまたはアルデヒドなどの親電子基またはそれらの組み合わせと反応できるように官能性化される。親電子基はポリ(アルキレンオキシド)(例えば、PEG、PPG、またはPEG-PPG)ポリマーに付着することができる。2つ以上の親電子基が必要である。無論、得られるゲルの望ましい物理的特性を得るためにPEIの官能性化の程度を変化させることができる。いくつかの例において、PEIの第一級アミンの約1%だけが官能性化される。他の例において、PEIの第一級アミンの約5%～約25%が官能性化される。他の例において、PEIの第一級アミンの約25%～約50%が官能性化される。他の例において、PEIの第一級アミンの約99%が官能性化される。1つ以上のアミノ基がエポキシドまたはアシル化剤と反応する。いくつかの例において、1つ以上のアミノ基がイソシアナートと反

20

30

#### 【0044】

形成されたゲルの物理特性を微調整するために、架橋剤の添加によってPEIの分子量を調節することができる。いくつかの例において、PEIは約400g/mol～約2,000,000g/molの重量平均分子量を有する。いくつかの例において、PEIは約400g/mol～約1,000,000g/molの重量平均分子量を有する。いくつかの例において、PEIは約400g/mol～約500,000g/molの重量平均分子量を有する。いくつかの例において、PEIは約400g/mol～約100,000g/molの重量平均分子量を有する。いくつかの例において、PEIは約400g/mol～約50,000g/molの重量平均分子量を有する。いくつかの例において、PEIは約400g/mol～約10,000g/molの重量平均分子量を有する。いくつかの例において、PEIは約400g/mol～約5,000g/molの重量平均分子量を有する。いくつかの例において、PEIは約400g/mol～約2,000g/molの重量平均分子量を有する。

40

#### 【0045】

いくつかの例において、ポリアルキレンイミンは約600～約10,000ダルトンの重量平均分子量を有し、ポリアルキレングリコールは約500～約20,000ダルトンの重量平均分子量を有し、ポリアルキレングリコールに対するポリアルキレンイミンのモル比は約0.025:1～約0.4:1のモル範囲内である。いくつかの例において、ハイドロゲルは約5から約30時間で平衡膨潤に達する。いくつかの例において、ハイドロ

50

ゲルは約 18 時間で平衡膨潤に達する。

【0046】

いくつかの例において、前述のポリアルキレンイミン/ポリアルキレングリコールハイドロゲルは、活性剤、医薬剤、防腐剤、放射性同位元素イオン、磁性検出イオン、抗体、造影剤、着色剤、染料、または他の可視化剤を非共有的に保持または含むように使用または修正することができる。

【0047】

多くの従来シーラントシステムは、シーラントシステムが明確な治癒または組織内部成長が起きる前に劣化することがあるので、最適ではない。例えば、組織の内部成長はしばしばシーラントの適用後 1 週間以内に始まり、完全な組織内部成長は非常に多孔質なシステムへのシーラントの適用後 28 日以内に起こり得る。しかし、多くの従来シーラントシステムは、はっきり組織内部成長が起きる前にハイドロゲルの分解を招くことのある分解可能な結合を含む。これらの材料の単独での使用は有益性がないが、これらの材料はマスキング材料として用いることができる。したがって、いくつかの例において、ポリアルキレンイミンハイドロゲルが被覆材料として使用されるとき、被覆は少なくとも約 7 日間機械的強度を維持することができる。いくつかの例において、本発明のポリアルキレンイミンハイドロゲルシーラントは少なくとも約 20 日間機械的強度を維持することができる。この分解速度は、被覆材料をその場所に保持し続けながら、マスキング材料の分解を可能にする。

【0048】

帯電された化学種は組織成長を促進するので、マスキング材料としてのポリアルキレンイミンは、それらが多数の帯電された化学種の組み込みを可能にするため、有益である。帯電された化学種は未反応の第一級アミンおよび内部の第二級および第三級アミンを生理的条件下でアンモニウムカチオンに変換することによって形成される。下の表 1 は、18 個の第一級アミンを有するポリマーシステムに基づく様々な架橋剤中に含まれる第一級、第二級、第三級アミンの数を示す。表 1 に示すように、PPI(DAB)-G1 デンドリマーは 9 個の第三級アミンの添加で 9 ユニットの潜在的なカチオン電荷を加えるが、トリリシン架橋剤は第一級アミンと懸垂カルボキシラートだけを含む。PEI<sub>800</sub> は PPI(DAB)-G1 デンドリマーに比べて 14 ユニットの潜在的な帯電化学種を加え（すなわち、155% 多くの電荷）、PEI<sub>2000</sub> は PEI<sub>800</sub> よりも 26% 多くの潜在的な帯電化学種を加える。最終的に、PEI<sub>2500</sub> は第二級および第三級アミンの数の増加によって、PEI<sub>2000</sub> よりも 24% 多くの潜在的な帯電化学種を加える。第二級および第三級アミノ基の数はポリアルキレンイミンの分子量増加で増加するので、本発明のポリアルキレンイミンハイドロゲルは、ハイドロゲルの組織内部成長および分解特性に影響を与えるために、様々な分子量のしたがって電荷密度を有する架橋剤を組み込むことによって微調整することができる。

【0049】

【表 1】

表 1

架橋剤	第一級アミン	第二級アミン	第三級アミン
PEI <sub>2500</sub>	18	22	14
PEI <sub>2000</sub>	18	17	12
PEI <sub>800</sub>	18	14	9
PPI(DAB)-G1	18	0	9
トリリシン	4	0	0

再び、マスキング材料として使用するとき、ポリアルキレンイミンハイドロゲルシーラントは、ポリアルキレンイミン、特に誘導されたポリアルキレンイミンは、抗細菌活性および抗ウイルス活性を有するはずであるので、従来のシーラントシステムよりも有益性を提供する。最近の報告はポリアルキレンイミンとその誘導体の両方が、哺乳動物細胞に対する活性に欠けるが、抗細菌特性を有することを示している。B i o t e c h n o l . B i o e n g . 2 0 0 5 , 9 0 , 7 1 5 - 7 2 2、B i o t e c h n o l . B i o e n g . 2 0 0 3 , 8 3 , 1 6 8 - 1 7 2、B i o t e c h n o l o g y L e t t e r s 2 0 0 3 , 2 5 , 1 6 6 1 - 1 6 6 5、B i o t e c h n o l . P r o g . 2 0 0 2 , 1 8 , 1 0 8 2 - 1 0 8 6、C h e m . C o m m u n . 1 9 9 9 , 1 5 8 5 - 1 5 8 6、および P r o c . N a t . A c a d . S c i . U S A 2 0 0 6 , 1 0 3 , 1 7 6 6 7 - 1 7 6 7 1 を参照されたい。このように、ポリアルキレンイミンから調製されたハイドロゲルは、患者の組織に適用されるとき、感染の機会と戦うことを助け、抑制し、防止または除くことができる。カチオン基、特に第四級アミンの存在はハイドロゲルの抗細菌特性に影響を与え得るので、いくつかの例において、P A I は 1 つ以上の第四級アミンで誘導することができる。いくつかの例において、P A I は 4 つ以上の第四級アミンで誘導することができる。いくつかの例において、P A I は 1 0 以上の第四級アミンで誘導することができる。カチオン基と疎水性側鎖の存在は、組み合わせられるとき、より良好な抗細菌特性を付与されるので、いくつかの例において、P A I は 1 つ以上の第四級アミン、1 つ以上の脂肪酸、低級アルキル、アルケニル、またはアルキニル基で誘導することができる。

#### 【0050】

ポリアルキレンイミンハイドロゲルは、ポリアルキレンイミンのアミノ基が緩衝剤として作用することができるという追加の利点を提供する。ハイドロゲルの調製中にpHを制御できる可能性は、いくつかのpHが成分の架橋に最適であるので重要である。特に、架橋剤成分の混合物のpHは架橋反応が起きる速度に影響を与えることができる。いくつかの例において、望ましいpHは架橋成分を含む溶液にリン酸塩、炭酸塩、ホウ酸塩等の緩衝剤を加えることによって達成することができる。しかし、架橋可能な成分としてポリアルキレンイミンを用いるとき、第一級、第二級、および第三級アミンは広範囲のpHにわたっていくらかの緩衝能力を提供する緩衝剤として働く。B i o o r g a n i c C h e m i s t r y 1 9 9 4 , 2 2 , 3 1 8 ~ 3 2 7 を参照されたい。さらに、架橋可能な成分が反応すると、アミンのいくつかは溶液から取り除かれ、それによってpHを低下させる。迅速な硬化時間は高いpHを必要とするので、pHが混合の後直ちにより生理的なレベルに下がるように、pHに影響を与える架橋可能な成分を用いるのが有利である。このポリアルキレンイミンの緩衝特徴は、ハイドロゲルの調製に時折用いられる高いpHレベルを得るための強い緩衝剤の必要性を省く。明らかに、強い緩衝剤の添加は、それらの緩衝剤がシーラント中に残り患者の組織を刺激する原因となり得るので望ましくない。

#### 【0051】

上述のように、いくつかの実施形態において、本発明のアプリケータは、ポリアルキレンイミンまたは他のアミン含有ポリマーを架橋剤と反応させてハイドロゲルを形成するように構成することができる。多数の架橋剤は本発明のために修正可能である。いくつかの例において、架橋剤は活性化されたポリエチレングリコールである。活性化する基は求電子基であるのが好ましい。例えば、いくつかの例において、ポリエチレングリコールはポリマーの各端部にN-ヒドロキシスクシンイミド基を含む。いくつかの例において、スクシンイミドはスルホン酸部分で官能性化される。いくつかの例において、ポリエチレングリコールはポリエチレングリコールの各端部にアルデヒドを含む。いくつかの例において、ポリエチレングリコールは3つ以上の活性化基を有する星状、樹状、または分岐ポリマーである。

#### 【0052】

いくつかの例において、ポリエチレングリコール架橋剤は2つ以上の異なる求電子基を有する。異なる求電子基は類似のまたは類似しない反応性を有することができる。異なる求電子基は類似のまたは類似しない分解速度を有する結合を提供する。求電子基の選択は

ハイドロゲルを形成する架橋反応、接着特性、および形成されたハイドロゲルの分解速度の制御を可能にする。例えば、ポリエチレングリコールはポリエチレングリコールの1つの端部がSPAを含み他の端部がSGを含むように誘導することができる。この例において、両方とも活性化されたエステルであるが、2つの結合の分解速度は異なる。例えば、PEG-SPAだけで調製されたハイドロゲルは一般に37で約4カ月より多く安定であるが、PEG-SGで調製されたハイドロゲルはしばしば約1週間未満安定である。明らかに、PEIとSPA:SGの比が60:40であるPEG-SPA/SGで調製された1つのハイドロゲルは約1週間で分解した。

【0053】

いくつかの例において、1つ以上のポリエチレングリコール架橋剤を用いることができる。例えば、PEI/PEG-SPAとPEI/PEG-SGの混合物である。異なる架橋剤は、類似のまたは類似しない分解速度を有する結合を提供することができ、したがって、得られるハイドロゲルの特性を制御することができる。

10

【0054】

いくつかの例において、ポリエチレングリコール架橋剤は疎水性部分を含む。いくつかの例において、アルキル基がポリエチレングリコールと架橋剤の末端求電子基の間に設けられる。いくつかの例において、アルキル基は約4~約30の炭素原子を含む。いくつかの例において、アルキル基は約5~約15の炭素原子を含む。いくつかの例において、疎水性部分はアリアルまたはアラルキル基である。いくつかの例において、アラルキル基のアルキル部分は5~10の炭素原子を含む。

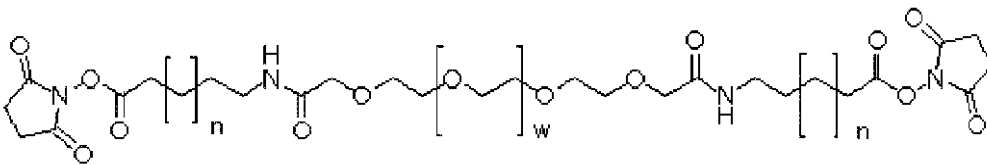
20

【0055】

いくつかの例において、ポリエチレングリコール架橋剤は以下の一般式(i)で表わされ、式中、wは約5~10, 000の範囲の整数であり、nは約5~約30の範囲の整数である。

【0056】

【化1】



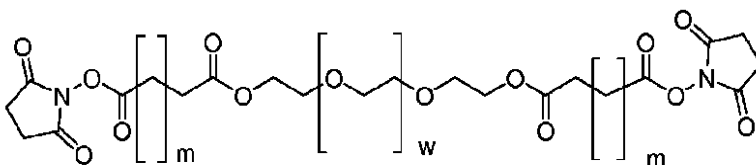
30

(i)

いくつかの例において、ポリエチレングリコール架橋剤は以下の一般式(ii)で表わされ、式中、wは約5~10, 000の範囲の整数であり、mは約1~約50の範囲の整数である。

【0057】

【化2】



40

(ii)

いくつかの例において、疎水性部分を発泡剤として用いることができる。ポリエチレングリコールと疎水性部分の間の結合はエステル、アミド、カルバメート、カーボナート、ウレア、ウレタン等とすることができる。

【0058】

本発明のさらに他の実施形態は、樹状ポリマーを含む架橋されたゲルを形成する化学的

50

ペプチド結合反応のためのアプリケーションおよびその使用方法である。この反応において、アルデヒド、アルデヒド - 酸またはアルデヒド - エステルはシステイン官能化されたポリマーと反応してゲルまたは架橋網目を形成する。いくつかの例において、樹状ポリマーは、第一級アミノ基またはチオール基などの求核基を有し、これはアクリラート、スクシンイミジルエステル、マレイミド、エステルアルデヒド、または小さな分子上のアルデヒドなどの求電子基と反応することができる。いくつかの例において、樹状ポリマーは、セバシン酸の活性化されたジエステルと反応することのできる求核基を有する。

#### 【0059】

##### 選択されたアプリケーション

本発明の一態様は、後部筐体と、前部筐体と、機械的インターロックと、ノズル組み立て体とを含むアプリケーションに関し、

10

##### (i) 後部筐体は、

第1直径と、第1端部と、第2端部と、第1内部チャンパーと、第1パレルの第2端部に取り付けられ、第1流体通路を有する第1穿孔子と、第1端部と第2端部を有し、少なくとも部分的に第1内部チャンパー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な第1プランジャーとを有する第1パレル、および

第2直径と、第1端部と、第2端部と、第2内部チャンパーと、第2パレルの第2端部に取り付けられ、第2流体通路を有する第2穿孔子と、第1端部と第2端部を有し、少なくとも部分的に第2内部チャンパー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な第2プランジャーとを有する第2パレルを含み、

20

##### (ii) 前部筐体は、

第3直径と、第1端部と、第2端部と、第3内部チャンパーと、第3内部チャンパー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な、そこを通過する第3流体通路を有する第1ピストンと、第3パレルの第1端部に配置され、第1穿孔子によって穿孔されるように適切に位置づけられ、それによって第1内部チャンパーと第2内部チャンパーの間を第1流体通路と第3流体通路を経由して流体の連絡を可能にする第1の穿孔可能な障壁と、第3パレルの第2端部に配置された第2の穿孔可能な障壁とを有する第3パレル、および

第4直径と、第1端部と、第2端部と、第4内部チャンパーと、第4内部チャンパー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な、そこを通過する第4流体通路を有する第2ピストンと、第4パレルの第1端部に配置され、第2穿孔子によって穿孔されるように適切に位置づけられ、それによって第2内部チャンパーと第4内部チャンパーの間を第2流体通路と第4流体通路を経由して流体の連絡を可能にする第3の穿孔可能な障壁と、第4パレルの第2端部に配置された第4の穿孔可能な障壁とを有する第4パレルを含み、

30

##### (iii) ノズル組み立て体は、

第5流体通路を含む、第1入口に適切に配置されて第2の穿孔可能な障壁を穿孔し、それによって第3内部チャンパーと第5内部チャンパーの間を第5流体通路を経由して流体連絡を可能にする、そこに固定された第3穿孔子を備える第1入口と、第6流体通路を含む、第2入口に適切に配置されて第4の穿孔可能な障壁を穿孔し、それによって第4内部チャンパーと第5内部チャンパーの間を第6流体通路を経由して流体連絡を可能にする、そこに固定された第4穿孔子を備える第2入口と、出口とを有する第5内部チャンパーを含み、

40

ノズル組み立て体は前部筐体に接続され、前部筐体は後部筐体に接続され、第1直径は第3直径よりも小さく、第2直径は第4直径よりも小さく、第1穿孔子は第1流体通路を遮断するサイズであり、第2穿孔子は第2流体通路を遮断するサイズであり、機械的インターロックは最初に第1穿孔子が第1障壁を穿孔するが第1流体通路を遮断しないように配置され、機械的インターロックは最初に第2穿孔子が第2障壁を穿孔するが第2流体通路を遮断しないように配置される。

#### 【0060】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第1内部チャンパー中に液体をさらに含む。

50

## 【0061】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第1内部チャンパー中に液体をさらに含み、アプリケーションは約 $10^{-3}$ ～約 $10^{-6}$ の滅菌性保証レベルを有する。

## 【0062】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第1内部チャンパーに液体をさらに含み、液体は緩衝剤である。

## 【0063】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第2内部チャンパーに液体をさらに含む。

10

## 【0064】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第2内部チャンパー中に液体をさらに含み、アプリケーションは約 $10^{-3}$ ～約 $10^{-6}$ の滅菌性保証レベルを有する。

## 【0065】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第2内部チャンパーに液体をさらに含み、液体は緩衝剤である。

## 【0066】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第3内部チャンパーに固体をさらに含む。

20

## 【0067】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第3内部チャンパー中に固体をさらに含み、アプリケーションは約 $10^{-3}$ ～約 $10^{-6}$ の滅菌性保証レベルを有する。

## 【0068】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第3内部チャンパーに固体をさらに含み、固体はポリアルキレンイミンを含む。

## 【0069】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第3内部チャンパーに粘性液体をさらに含み、粘性液体はPEIを含む。いくつかの実施形態において、PEIまたは他の粘性液体成分は少量の溶媒（例えば、水または緩衝剤）中に溶解して再構成を助けることができる。

30

## 【0070】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第4内部チャンパーに固体をさらに含む。

## 【0071】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第4内部チャンパー中に固体をさらに含み、アプリケーションは約 $10^{-3}$ ～約 $10^{-6}$ の滅菌性保証レベルを有する。

40

## 【0072】

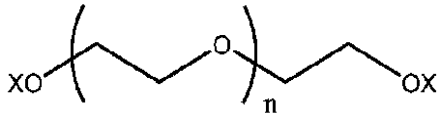
いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第4内部チャンパーに固体をさらに含み、固体はPEG(NHS)<sub>2</sub>または2種以上のPEG(NHS)<sub>2</sub>の混合物を含む。

## 【0073】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、アプリケーション本体は第4内部チャンパーに固体をさらに含み、固体は

## 【0074】

## 【化 3】



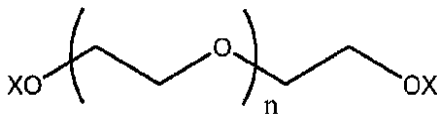
を含み、式中、 $n$ は両端を含む10～200であり、 $X$ は $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_6\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_8\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_9\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_6\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_8\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、または $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_9\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)である。

## 【0075】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、アプリケータ本体は第4内部チャンバーに固体をさらに含み、固体は

## 【0076】

## 【化 4】



であり、式中、 $n$ が両端を含む80～120であり、 $X$ は $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)または $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_8\text{C}(=\text{O})\text{O}$ ( $N$ -スクシンイミジル)である。

## 【0077】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第3内部チャンバーは部分的に真空である。

## 【0078】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第4内部チャンバーは部分的に真空である。

## 【0079】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第1流体通路と第3流体通路の間にチェックバルブをさらに含み、第2流体通路と第4流体通路の間にチェックバルブをさらに含む。

## 【0080】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、チェックバルブはカモノハシバルブ、ケージボール型チェックバルブ、またはアンブレラバルブである。

## 【0081】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、チェックバルブはカモノハシバルブである。

## 【0082】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、ノズ

ルは2つの精密オリフィスをさらに含み、第5流体通路は前記オリフィスの1つを通過し、第6流体通路は他の前記オリフィスを通過する。

【0083】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、精密オリフィスは各々約0.002"~約0.020"の直径を有する。

【0084】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、精密オリフィスは各々約0.004"~約0.010"の直径を有する。

【0085】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、ノズルは出口に固定されたブラシ、スポンジ、発泡体モップ、多孔質プラスチック成分、カモノハシ先端、織物ミット、またはスプレー先端をさらに含む。

10

【0086】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、ノズルは2つの開放端部を有する管状付属品をさらに含み、管状付属品の1つの端部は出口に固定され、管状付属品は内視鏡または腹腔鏡を通過するように適合される。

【0087】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、ノズルは2つの開放端部を有する管状付属品をさらに含み、管状付属品の1つの開放端部は出口に固定され、付属品の他の開放端部は出口に固定された開放端部に比べて平坦な開口を有する。

20

【0088】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、ノズルは2つの開放端部を有する管状付属品をさらに含み、管状付属品の1つの開放端部は出口に固定され、付属品の他の開放端部は突出するスパチュラ状小片を含む。

【0089】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、前記アプリケータはペン状の形状である。

【0090】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、前記アプリケータはガン状の形状である。

30

【0091】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、前記アプリケータはガン状の形状であり、アプリケータはピストル型グリップをさらに含む。

【0092】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、霧化流体通路をさらに含む。

【0093】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、霧化流体通路をさらに含み、前記霧化流体通路は出口を通過して第5内部チャンバー中の任意の材料をノズルの外へ放出するように構成される。

40

【0094】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、ドライトレイン流体通路をさらに含む。

【0095】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、前記アプリケータは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含む。

【0096】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、前記

50

アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、トリガーは線状2段バルブを含む。

【0097】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、前記アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構およびトリガーの不注意な連結を防止するロックアウト機構をさらに含み、トリガーは線状2段バルブを含む。

【0098】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、前記アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構およびトリガーの不注意な連結を防止するロックアウト機構をさらに含み、トリガーは線状2段バルブを含み、ロックアウト機構はプレスされた平坦なプラスチック小片を含む。

10

【0099】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、霧化流体通路、ドライトレイン流体通路、および1つ以上のバレル、プランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、トリガーは線状2段バルブを含み、バルブの第1段は霧化流体通路に接続され、バルブの第2段はドライトレイン流体通路に接続される。

【0100】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、前記アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、トリガーは線状2段バルブを含み、機械的にまたは手で押し進めてアプリケーションを遮断することができる。

20

【0101】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、前記アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、トリガーはボタンを含む。

【0102】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、前記アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構およびトリガーの不注意な連結を防止するロックアウト機構をさらに含み、トリガーはボタンを含む。

30

【0103】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、前記アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構およびトリガーの不注意な連結を防止するロックアウト機構をさらに含み、トリガーはボタンを含み、ロックアウト機構はプレスされた平坦なプラスチック小片を含む。

【0104】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、第1穿孔子に第1の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、第2穿孔子に第2の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む。

40

【0105】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、第3穿孔子に第3の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、第4穿孔子に第4の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む。

【0106】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケーションの任意の1つに関し、第1ピストンを第1バレルの第2端部へ動かすか、第2ピストンを第2バレルの第2端部へ動かすか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む。

【0107】

50

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第3ピストンを第3パレルの第2端部へ動かすか、第4ピストンを第4パレルの第2端部へ動かすか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む。

【0108】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、エネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源はアプリケータ内に含まれる。

【0109】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、エネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源はアプリケータの外にある。

【0110】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、エネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源は圧縮ガス、機械的力、化学的力、および電気的力からなる群から選択される。

【0111】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、エネルギー源として化学的力を用いる手段をさらに含む。

【0112】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、エネルギー源として圧縮ガスをさらに含む。

【0113】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、エネルギー源としてスプリングをさらに含む。

【0114】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、エネルギー源として手動の力を用いる手段をさらに含む。

【0115】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第1の穿孔可能な障壁は、ポリアクリル酸 (polyacrylics)、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される1つ以上のポリマーを含む。

【0116】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第1の穿孔可能な障壁は金属を含む。

【0117】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第1の穿孔可能な障壁の外部表面はワックスでコーティングした紙またはプラスチックである。

【0118】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第2の穿孔可能な障壁は、ポリアクリル酸、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される1つ以上のポリマーを含む。

【0119】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第2の穿孔可能な障壁は金属を含む。

【0120】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第2の穿孔可能な障壁の外部表面はワックスでコーティングした紙またはプラスチックである。

10

20

30

40

50

## 【0121】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第3の穿孔可能な障壁は、ポリアクリル酸、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボナート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される1つ以上のポリマーを含む。

## 【0122】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第3の穿孔可能な障壁は金属を含む。

## 【0123】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第3の穿孔可能な障壁の外部表面はワックスでコーティングした紙またはプラスチックである。

10

## 【0124】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第4の穿孔可能な障壁は、ポリアクリル酸、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボナート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される1つ以上のポリマーを含む。

## 【0125】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第4の穿孔可能な障壁は金属を含む。

20

## 【0126】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第4の穿孔可能な障壁の外部表面はワックスでコーティングした紙またはプラスチックである。

## 【0127】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第1バレルと第2バレルは機械的にロックされ、それぞれ第3バレルと第4バレルを通して進むそれらの能力が実質的に同時であるように拘束される。

## 【0128】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第1バレルの長さは約0.5インチ~約9インチ、または約1.5インチ~約4インチ、または約2インチ~約3インチである。

30

## 【0129】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第1バレルの直径は約0.2インチ~約2インチ、または約0.3インチ~約0.75インチ、または約0.4インチ~約0.6インチである。

## 【0130】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第2バレルの長さは約0.5インチ~約9インチ、または約1.5インチ~約4インチ、または約2インチ~約3インチである。

40

## 【0131】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第2バレルの直径は約0.2インチ~約2インチ、または約0.3インチ~約0.75インチ、または約0.4インチ~約0.6インチである。

## 【0132】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第3バレルの長さは約0.5インチ~約6インチである。

## 【0133】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の1つに関し、第3バレルの直径は約0.2インチ~約2インチ、または約0.3インチ~約0.75インチ

50

、または約 0.4 インチ ~ 約 0.6 インチである。

【0134】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の 1 つに関し、第 4 パレルの長さは約 0.5 インチ ~ 約 6 インチ、または約 1.5 インチ ~ 約 4 インチ、または約 2 インチ ~ 約 3 インチである。

【0135】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の 1 つに関し、第 4 パレルの直径は約 0.2 インチ ~ 約 2 インチ、または約 0.3 インチ ~ 約 0.75 インチ、または約 0.4 インチ ~ 約 0.6 インチである。

【0136】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の 1 つに関し、ノズル組み立て体の長さは約 0.5 インチ ~ 約 1.5 インチ、または約 0.75 インチ ~ 約 6 インチ、または約 1 インチ ~ 約 2 インチである。

【0137】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の 1 つに関し、出口の直径は約 0.1 インチ ~ 約 1 インチである。

【0138】

本発明の一態様はアプリケータ本体と管状の取り外し可能な付属品を含むアプリケータに関し、管状の取り外し可能な付属品は第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、第 1 開放端部はアプリケータ本体に取り付けられ、第 2 開放端部はスコープ内のトロカールポートを通過するように適合される。

【0139】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の 1 つに関し、スコープは内視鏡または腹腔鏡である。

【0140】

本発明の一態様はアプリケータ本体と管状の取り外し可能な付属品を含むアプリケータに関し、管状の取り外し可能な付属品は第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、第 1 開放端部はアプリケータ本体に取り付けられ、第 2 開放端部は第 1 開放端部に比較して平坦な開口部を有する。

【0141】

本発明の一態様はアプリケータ本体と管状の取り外し可能な付属品を含むアプリケータに関し、管状の取り外し可能な付属品は第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、第 1 開放端部はアプリケータ本体に取り付けられ、第 2 開放端部は突出するスパチュラ状小片を含む。

【0142】

いくつかの実施形態において、本発明は前述のアプリケータの任意の 1 つに関し、アプリケータは組織接着剤または治療ハイドロゲル用のスプレイアプリケータである。

【0143】

本発明の一態様は管状の取り外し可能な付属品に関し、管状の取り外し可能な付属品は第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、第 1 開放端部はアプリケータに取り付けられるように適合され、第 2 開放端部はスコープ内のトロカールポートを通過するように適合される。

【0144】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の付属品の任意の 1 つに関し、スコープは内視鏡または腹腔鏡である。

【0145】

本発明の一態様は管状の取り外し可能な付属品に関し、管状の取り外し可能な付属品は第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、第 1 開放端部はアプリケータに取り付けられるように適合され、第 2 開放端部は第 1 開放端部に比較して平坦な開口部を有する。

【0146】

10

20

30

40

50

本発明の一態様は管状の取り外し可能な付属品に関し、管状の取り外し可能な付属品は第1開放端部と第2開放端部を有し、第1開放端部はアプリケーション本体に取り付けられるように適合され、第2開放端部は突出するスパチュラ状小片を含む。

【0147】

選択された方法

本発明の一態様はアプリケーションを用いて組成物を表面に適用する方法に関し、

アプリケーションは後部筐体と、前部筐体と、機械的インターロックと、およびノズル組み立て体を含み、

(i) 後部筐体は、

第1直径と、第1端部と、第2端部と、第1液体を含む第1内部チャンバーと、第1パレルの第2端部に取り付けられ、第1流体通路を有する第1穿孔子と、第1端部と第2端部を有し、少なくとも部分的に第1内部チャンバー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な第1プランジャーとを有する第1パレル、および

10

第2直径と、第1端部と、第2端部と、第2液体を含む第2内部チャンバーと、第2パレルの第2端部に配置され、第2流体通路を有する第2穿孔子と、第1端部と第2端部を有し、少なくとも部分的に第2内部チャンバー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な第2プランジャーとを有する第2パレルを含み、

(ii) 前部筐体は、

第3直径と、第1端部と、第2端部と、第1固体を含む第3内部チャンバーと、第3内部チャンバー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な、そこを通過する第3流体通路を有する第1ピストンと、第3パレルの第1端部に配置され、第1穿孔子によって穿孔されるように適切に位置づけられ、それによって第1内部チャンバーと第2内部チャンバーの間を第1流体通路と第3流体通路を経由して流体の連絡を可能にする第1の穿孔可能な障壁と、第3パレルの第2端部に配置された第2の穿孔可能な障壁とを有する第3パレル、および

20

第4直径と、第1端部と、第2端部と、第2固体を含む第4内部チャンバーと、第4内部チャンバー内に配置され、そこを通過して圧力下で移動可能な、そこを通過する第4流体通路を有する第2ピストンと、第4パレルの第1端部に配置され、第2穿孔子によって穿孔されるように適切に位置づけられ、それによって第2内部チャンバーと第4内部チャンバーの間を第2流体通路と第4流体通路を経由して流体の連絡を可能にする第3の穿孔可能な障壁と、第4パレルの第2端部に配置された第4の穿孔可能な障壁とを有する第4パレルを含み、

30

(iii) ノズル組み立て体は、

第5流体通路を含む、第1入口に適切に配置されて第2穿孔可能な障壁を穿孔し、それによって第3内部チャンバーと第5内部チャンバーの間を第5流体通路を経由して流体連絡を可能にする、そこに固定された第3穿孔子を備える第1入口と、第6流体通路を含む、第2入口に適切に配置されて第4穿孔可能な障壁を穿孔し、それによって第4内部チャンバーと第5内部チャンバーの間を第6流体通路を経由して流体連絡を可能にする、そこに固定された第4穿孔子を備える第2入口と、出口とを有する第5内部チャンバーを含み、

40

ノズル組み立て体は前部筐体に接続され、前部筐体は後部筐体に接続され、第1直径は第3直径よりも小さく、第2直径は第4直径よりも小さく、第1穿孔子は第1流体通路を遮断するサイズであり、第2穿孔子は第2流体通路を遮断するサイズであり、機械的インターロックは最初に第1穿孔子が第1障壁を穿孔するが第1流体通路を遮断しないように配置され、機械的インターロックは最初に第2穿孔子が第2障壁を穿孔するが第2流体通路を遮断しないように配置され、

第1パレルをノズルに向かって第3パレル中に前進させ、それによって第1障壁を穿孔し、第1内部チャンバーを第3内部チャンバーと流体連絡させるステップと、

第1プランジャーをノズルに向かって前進させ、それによって第1液体を第3内部チャンバー中に放出し、第1液体と第1固体の第1混合物を形成するステップと、

50

第2バレルをノズルに向かって第4バレル中に前進させ、それによって第2障壁を穿孔し、第2内部チャンバーを第4内部チャンバーと流体連絡させるステップと、

第2プランジャーをノズルに向かって前進させ、それによって第2液体を第4内部チャンバー中に放出し、第1液体と第1固体の第2混合物を形成するステップと、

第3バレルをノズルに向かって前進させ、それによって第3障壁を穿孔し、第3内部チャンバーを第5内部チャンバーと流体連絡させるステップと、

第4バレルをノズルに向かって前進させ、それによって第4障壁を穿孔し、第4内部チャンバーを第5内部チャンバーと流体連絡させるステップと、

第1ピストンと第2ピストンをノズルに向かって前進させ、それによって第1混合物を第5内部チャンバー中で第2混合物と混合し、予備組成物混合物を形成するステップと、

予備組成物混合物を表面に適用し、混合物がゲル化して表面上に組成物を形成するステップを含む。

【0148】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションを攪拌して第1液体と第1固体の混合を促進し、第2液体と第2固体の混合を促進することをさらに含む。

【0149】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、組成物はハイドロゲルである。

【0150】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、組成物はポリアルキレンイミンハイドロゲルである。

【0151】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、表面は硬膜、腹部組織、脊椎に隣接する組織、内部組織、肺組織、腸組織、角膜、または任意の内部表面である。

【0152】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第1内部チャンバー中に液体をさらに含む。

【0153】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第1内部チャンバー中に液体をさらに含み、アプリケーションは約 $10^{-3}$  ~ 約 $10^{-6}$ の滅菌性保証レベルを有する。

【0154】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第1内部チャンバー中に液体をさらに含み、液体は緩衝剤である。

【0155】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第2内部チャンバーに液体をさらに含む。

【0156】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第2内部チャンバー中に液体をさらに含み、アプリケーションは約 $10^{-3}$  ~ 約 $10^{-6}$ の滅菌性保証レベルを有する。

【0157】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第2内部チャンバーに液体をさらに含み、液体は緩衝剤である。

【0158】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第3内部チャンバーに固体をさらに含む。

【0159】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第3内部チャンパー中に固体をさらに含み、アプリケーションは約 $10^{-3}$ ~約 $10^{-6}$ の滅菌性保証レベルを有する。

【0160】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第3内部チャンパーに固体をさらに含み、固体はポリアルキレンイミンを含む。

【0161】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第3内部チャンパーに固体をさらに含み、固体はPEIを含む。

【0162】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第4内部チャンパーに固体をさらに含む。

【0163】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第4内部チャンパー中に固体をさらに含み、アプリケーションは約 $10^{-3}$ ~約 $10^{-6}$ の滅菌性保証レベルを有する。

【0164】

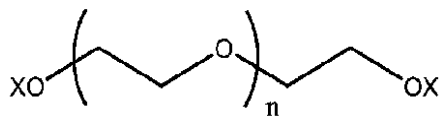
いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第4内部チャンパーに固体をさらに含み、固体はPEG(NHS)<sub>2</sub>または2種以上のPEG(NHS)<sub>2</sub>の混合物を含む。

【0165】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第4内部チャンパーに固体をさらに含み、固体は

【0166】

【化5】



を含み、式中、nは両端を含む10~200であり、Xは-CH<sub>2</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、-C(=O)CH<sub>2</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>C(=O)O(N-スクシンイミジル)である。

【0167】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション本体は第4内部チャンパーに固体をさらに含み、固体は

【0168】

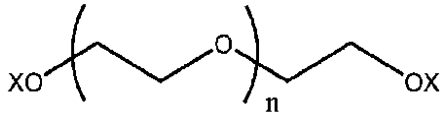
10

20

30

40

## 【化 6】



を含み、式中、 $n$ が両端を含む80～120であり、 $X$ は  $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{N}-\text{スクシンイミジル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{N}-\text{スクシンイミジル})$ または $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_8\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{N}-\text{スクシンイミジル})$ である。

## 【0169】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第3内部チャ  
ンバーは部分的に真空である。 10

## 【0170】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第4内部チャ  
ンバーは部分的に真空である。

## 【0171】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第1流体通路  
と第3流体通路の間にチェックバルブをさらに含み、第2流体通路と第4流体通路の間に  
チェックバルブをさらに含む。

## 【0172】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、チェックバル  
ブはカモノハシバルブ、ケージボール型チェックバルブ、またはアンブレラバルブである  
。 20

## 【0173】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、チェックバル  
ブはカモノハシバルブである。

## 【0174】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、ノズルは2つ  
の精密オリフィスをさらに含み、第5流体通路は前記オリフィスの1つを通過し、第6流  
体通路は他の前記オリフィスを通過する。

## 【0175】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、精密オリフィ  
スの各々は約0.002"～約0.020"の直径を有する。 30

## 【0176】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、精密オリフィ  
スの各々は約0.004"～約0.010"の直径を有する。

## 【0177】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、ノズルは出口  
に固定されたブラシ、スポンジ、発泡体モップ、多孔質プラスチック成分、カモノハシ先  
端、織物ミット、またはスプレイ先端をさらに含む。

## 【0178】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、ノズルは2つ  
の開放端部を有する管状付属品をさらに含み、管状付属品の1つの端部は出口に固定され  
、管状付属品は内視鏡または腹腔鏡を通過するように適合される。 40

## 【0179】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、ノズルは2つ  
の開放端部を有する管状付属品をさらに含み、管状付属品の1つの開放端部は出口に固定  
され、付属品の他の開放端部は出口に固定された開放端部に比べて平坦な開口部を有する  
。

## 【0180】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、ノズルは2つ 50

の開放端部を有する管状付属品をさらに含み、管状付属品の1つの開放端部は出口に固定され、付属品の他の開放端部は突出するスパチュラ状小片を含む。

【0181】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、前記アプリケーションはペン状の形状である。

【0182】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、前記アプリケーションはガン状の形状である。

【0183】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、前記アプリケーションはガン状の形状であり、アプリケーションはピストル型グリップをさらに含む。

10

【0184】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、前記アプリケーションは霧化流体通路をさらに含む。

【0185】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、前記アプリケーションは霧化流体通路をさらに含み、前記霧化流体通路は出口を通過して第5内部チャンバー中の任意の材料をノズルの外へ放出するように構成される。

【0186】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、ドライブトレイン流体通路をさらに含む。

20

【0187】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、前記アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含む。

【0188】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、前記アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、トリガーは線状2段バルブを含む。

【0189】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、前記アプリケーションは霧化流体通路と、ドライブトレイン流体通路と、1つ以上のバレル、プランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、トリガーは線状2段バルブを含み、バルブの第1段は霧化流体通路に接続され、バルブの第2段はドライブトレイン流体通路に接続される。

30

【0190】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、前記アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、トリガーは線状2段バルブを含み、機械的にまたは手で押し進めてアプリケーションを遮断することができる。

40

【0191】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、前記アプリケーションは1つ以上のプランジャーまたはピストンの動きを制御するトリガー機構をさらに含み、トリガーはボタンを含む。

【0192】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションは、第1穿孔子に第1の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、第2穿孔子に第2の穿孔可能な障壁を穿孔させるか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む。

【0193】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーション

50

は、第3穿孔子に第3穿孔可能な障壁を穿孔させ、第4穿孔子に第4穿孔可能な障壁を穿孔させ、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む。

【0194】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションは、第1ピストンを第1パレルの第2端部へ動かすか、第2ピストンを第2パレルの第2端部へ動かすか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む。

【0195】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションは、第3ピストンを第3パレルの第2端部へ動かすか、第4ピストンを第4パレルの第2端部へ動かすか、またはその両方を行わせるエネルギー源をさらに含む。

10

【0196】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションはエネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源はアプリケーション内に含まれる。

【0197】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションはエネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源はアプリケーションの外にある。

【0198】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションはエネルギー源をさらに含み、前記エネルギー源は圧縮ガス、機械的力、化学的力、および電気的力からなる群から選択される。

20

【0199】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションはエネルギー源として化学的力を用いる手段をさらに含む。

【0200】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションはエネルギー源として圧縮ガスをさらに含む。

【0201】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションはエネルギー源としてスプリングをさらに含む。

【0202】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、アプリケーションはエネルギー源として手動の力を用いる手段をさらに含む。

30

【0203】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第1の穿孔可能な障壁はプラスチックを含む。

【0204】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第1の穿孔可能な障壁は金属を含む。

【0205】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第1の穿孔可能な障壁の外部表面はワックスでコーティングした紙またはプラスチックである。

40

【0206】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第2の穿孔可能な障壁は、ポリアクリル酸、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される1つ以上のポリマーを含む。

【0207】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第2の穿孔可能な障壁は金属を含む。

【0208】

50

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第2の穿孔可能な障壁の外部表面はワックスでコーティングされた紙またはプラスチックである。

【0209】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第3の穿孔可能な障壁は、ポリアクリル酸、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される1つ以上のポリマーを含む。

【0210】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第3の穿孔可能な障壁は金属を含む。

10

【0211】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第3の穿孔可能な障壁の外部表面はワックスでコーティングした紙またはプラスチックである。

【0212】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第4の穿孔可能な障壁は、ポリアクリル酸、シリコン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミン、およびそのコポリマーからなる群から選択される1つ以上のポリマーを含む。

【0213】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第4の穿孔可能な障壁は金属を含む。

20

【0214】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第4の穿孔可能な障壁の外部表面はワックスでコーティングした紙またはプラスチックである。

【0215】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第1バレルと第2バレルは機械的にロックされ、それぞれ第3バレルと第4バレルを通して進むそれらの能力が実質的に同時であるように拘束される。

【0216】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第1バレルの長さは約0.5インチ~約9インチ、または約1.5インチ~約4インチ、または約2インチ~約3インチである。

30

【0217】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第1バレルの直径は約0.2インチ~約2インチ、または約0.3インチ~約0.75インチ、または約0.4インチ~約0.6インチである。

【0218】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第2バレルの長さは約0.5インチ~約9インチ、または約1.5インチ~約4インチ、または約2インチ~約3インチである。

40

【0219】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第2バレルの直径は約0.2インチ~約2インチ、または約0.3インチ~約0.75インチ、または約0.4インチ~約0.6インチである。

【0220】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第3バレルの長さは約0.5インチ~約6インチである。

【0221】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の1つに関し、第3バレルの直径は約0.2インチ~約2インチ、または約0.3インチ~約0.75インチ、または

50

約 0.4 インチ ~ 約 0.6 インチである。

【0222】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の 1 つに関し、第 4 バレルの長さは約 0.5 インチ ~ 約 6 インチ、または約 1.5 インチ ~ 約 4 インチ、または約 2 インチ ~ 約 3 インチである。

【0223】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の 1 つに関し、第 4 バレルの直径は約 0.2 インチ ~ 約 2 インチ、または約 0.3 インチ ~ 約 0.75 インチ、または約 0.4 インチ ~ 約 0.6 インチである。

【0224】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の 1 つに関し、ノズル組み立て体の長さは約 0.5 インチ ~ 約 15 インチ、または約 0.75 インチ ~ 約 6 インチ、または約 1 インチ ~ 約 2 インチである。

【0225】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の 1 つに関し、出口の直径は約 0.1 インチ ~ 約 1 インチである。

【0226】

本発明の一態様はアプリケータを用いて表面に組成物を適用する方法に関し、アプリケータはアプリケータ本体と管状の取り外し可能な付属品を含み、管状の取り外し可能な付属品は第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、第 1 開放端部はアプリケータ本体に取り付けられ、第 2 開放端部はスコープ内のトロカールポートを通過するように適合される。

【0227】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の 1 つに関し、スコープは内視鏡または腹腔鏡である。

【0228】

本発明の一態様はアプリケータを用いて表面に組成物を適用する方法に関し、アプリケータはアプリケータ本体と管状の取り外し可能な付属品を含み、管状の取り外し可能な付属品は第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、第 1 開放端部はアプリケータ本体に取り付けられ、第 2 開放端部は第 1 開放端部に比較して平坦な開口部を有する。

【0229】

本発明の一態様はアプリケータを用いて表面に組成物を適用する方法に関し、アプリケータはアプリケータ本体と管状の取り外し可能な付属品を含み、管状の取り外し可能な付属品は第 1 開放端部と第 2 開放端部を有し、第 1 開放端部はアプリケータ本体に取り付けられ、第 2 開放端部は突出するスパチュラ状小片を含む。

【0230】

いくつかの実施形態において、本発明は前述の方法の任意の 1 つに関し、アプリケータは組織接着剤または治療ハイドロゲル用のスプレイアプリケータである。

【0231】

滅菌手順

様々な手順を用いてアプリケータおよび/またはその中に含まれる化学組成物を滅菌することができる。滅菌は、例えば化学的、物理的、または照射技術によって達成することができる。化学的方法はエチレンオキサイドまたは過酸化水素蒸気に露出することを含む。物理的方法の例は熱（乾燥または湿った）、レトルト缶詰、および濾過による滅菌を含む。英国薬局方 (British Pharmacopoeia) は有効な滅菌には最低 160 で 2 時間以上、最低 170 で 1 時間以上、最低 180 で 30 分間以上を推奨する。熱滅菌の例は、参照により本出願に援用されている米国特許第 6,136,326 号を参照されたい。化学組成物をメンブレンに通過させることは組成物の滅菌に用いることができる。例えば、組成物は濾過される組成物に不活性な材料を含む 0.22 ミクロンフィルタなどの小孔フィルタを通して濾過される。いくつかの例において、濾過はクラス 100,000 またはそれよりも良好なクリーンルーム内で行われる。照射方法の例は、

10

20

30

40

50

ガンマ照射、電子ビーム照射、マイクロウェーブ照射、および可視光を用いる照射を含む。一つの方法は、米国特許第6,743,858号、第6,248,800号、および第6,143,805号に記載される電子ビーム照射であり、いずれも参照により本出願に援用されている。

#### 【0232】

電子ビーム照射にはいくつかの線源がある。電子ビーム加速器の2つの主要なグループは、(1)絶縁されたコア変圧器を用いるダイナミトロン(Dynamitron)、および(2)無線周波数(RF)リニア加速器(Linacs)である。ダイナミトロンは電子にエネルギー(4.5 MeV)を付与するように設計された粒子加速器である。加速器のガラス絶縁されたビーム管(加速管)の内部長さに配置された加速器電極の静電気場で高エネルギー電子が発生し加速される。放出ビーム管およびビーム輸送(ドリフト管)の延長を通過するこれらの電子は、ビーム窓を通過して真空容器を出る前に、「密封された」ビームを生成するために磁気偏向システムにかけられる。線量は走査割合、ビーム流量、およびコンベヤ速度の制御によって調節することができる。いくつかの例において、使用される電子ビーム照射は少なくとも約2  $\mu$ キュリー/cm<sup>2</sup>、少なくとも約5  $\mu$ キュリー/cm<sup>2</sup>、少なくとも約8  $\mu$ キュリー/cm<sup>2</sup>、または少なくとも約10  $\mu$ キュリー/cm<sup>2</sup>の初期フルエンスで維持することができる。いくつかの例において、使用される電子ビーム照射は、約2~約25  $\mu$ キュリー/cm<sup>2</sup>の初期フルエンスを有する。いくつかの例において、電子ビーム線量は約5~50 kグレイ、または約15~約20 kグレイであり、電子ビーム照射を受ける材料の密度ならびにその中の推定生物負荷量に比例して比線量が選択される。それらの要因は十分に当該分野の技術内である。

10

20

#### 【0233】

滅菌されるアプリケーションおよび/または組成物はガラスまたはプラスチックなど少なくとも部分的に電子ビーム透過性容器の任意の種類とすることができる。本発明の実施形態において、容器は密封されまたは開口部を有することができる。電子ビーム照射の透過はパッケージの関数である。側部から静止電子ビームの十分な透過がない場合、容器はひっくり返しまたは回転させて十分な透過を得ることができる。替りに、電子ビーム源を静止パッケージの周りに動かすことができる。負荷製品中の線量配分および線量透過を決定するために、線量マップを行うことができる。これは製品中の最小と最大の線量ゾーンを識別させる。

30

#### 【0234】

可視光を用いる滅菌手順は参照により本出願に援用されている米国特許第6,579,916号に記載される。滅菌のための可視光は、十分な出力と滅菌を行うのに有効な波長幅を有する任意の従来の発生器を用いて発生することができる。発生器は、Pure Bright(登録商標)インライン滅菌システムの商品名で4241 Ponderosa Ave, San Diego, Calif. 92123, USAのPure Pulse Technologies社から市場で入手可能である。Pure Bright(登録商標)インライン滅菌システムは透明な液体を滅菌するために表面太陽光よりも約90,000倍の強度の可視光を使用する。UV光透過量が問題になる場合、従来のUV吸収材料を用いてUV光を濾過することができる。

40

#### 【0235】

一実施形態において、アプリケーション中の組成物は少なくとも $10^{-3}$ の滅菌性保証レベル(SAL)を有するアプリケーションを提供するように滅菌される。滅菌性保証レベル測定標準は例えば、ISO/CD 14937に記載され、その開示の全体は参照により本出願に援用されている。いくつかの実施形態において、滅菌性保証レベルは、少なくとも $10^{-4}$ 、少なくとも $10^{-5}$ 、または少なくとも $10^{-6}$ である。

#### 【0236】

上述のように、本発明のいくつかの実施形態において、1つ以上の組成物、薬剤、またはキットの成分が滅菌された。滅菌は照射、e-ビーム照射、乾燥熱滅菌、エチレンオキサイド滅菌、またはそれらの任意の組み合わせを用いて達成することができる。組成物

50

、薬剤、またはキットの成分は水性溶液中でまたは直接滅菌することができる。

【0237】

いくつかの実施形態において、アプリケーション（本明細書に説明される）中に存在する組成物は、2～40kグレイ、または3～20kグレイ、または5～12kグレイのe-ビーム照射によって滅菌された。いくつかの実施形態において、それらの滅菌は30以下で行われる。いくつかの実施形態において、前記滅菌は20未満で行われる。いくつかの実施形態において、前記滅菌は10未満で行われる。いくつかの実施形態において、前記滅菌は0未満で行われる。

【0238】

キット

本発明の他の態様において、本発明のアプリケーションを1つ以上含むキットが提供される。本明細書に用いられる「キット」は、典型的に本発明のアプリケーションおよび/または本発明に関連する、例えば、本明細書に説明される他の組成物を1つ以上含む梱包または組み立て体を定義する。キットの組成物の各々は液体の形（例えば溶液中）、または固体の形（例えば乾燥粉末）で提供することができる。いくつかの場合に、組成物のいくつかは、例えば、キットと一緒に提供することもでき、提供しなくてもよい適切な溶媒または他の化学種の添加によって、構成または処理可能（例えば活性化形に）とすることができる。本発明に付随する他の組成物または成分の例は、例えば特定の使用のための組成物を使用し、修正、組み立て、貯蔵、梱包、調製、混合、希釈、および/または保存するために、制限することなく、溶媒、界面活性剤、希釈剤、塩、緩衝剤、乳化剤、キレート化剤、充填剤、酸化防止剤、結合剤、増量剤、保存剤、乾燥剤、抗微生物剤、針、注射器、パッケージ材料、管、瓶、フラスコ、ビーカー、皿、フリット、フィルタ、リング、クランプ、ラップ、パッチ、容器等を含む。いくつかの実施形態において、アプリケーションの異なる部品を分離して梱包（例えばマイラー袋中に）することができる。

【0239】

本発明のキットは、当業者が本発明の組成物に付属すべき使用説明書であると認識するような、本発明のアプリケーションと一緒に提供される任意の形の使用説明書を含むことができる。例えば、使用説明書は使用、修正、混合、希釈、保存、組み立て、貯蔵、梱包、および/またはアプリケーションの調製、および/またはキットに付随する他の組成物を指示することができる。いくつかの場合に、使用説明書はアプリケーションの使用のための使用説明書を含むこともできる。使用説明書は、それらの使用説明書を含むための適切な媒体として使用者が認識可能な任意の形、例えば、任意の方法で提供される、書物、または刊行物、口頭の、聴取可能な（例えば、電話）、デジタル、光学的、ビジュアル（例えば、ビデオテープ、DVDなど）、または電気通信（インターネットまたはウェブ系通信）で提供することができる。

【0240】

定義

本明細書に定義され用いられる全ての定義は、辞書の定義、参照によって組み込まれた文献中の定義、および/または定義された用語の通常の意味を支配する。

【0241】

本明細書および請求項に用いられる不定冠詞「1つ(a)」および「1つ(an)」は、反対に明確に示されない限り、「少なくとも1つ」を意味すると理解すべきである。

【0242】

本明細書および請求項に用いられる句「および/または」は、そのように結合された要素、すなわち、いくつかの場合に結合して存在し、他の場合には離散的に存在する要素の「いずれかまたはその両方」を意味するものと理解すべきである。「および/または」でリストされた複数の要素は、すなわち、そのように結合された要素の「1つ以上」と同じように解釈すべきである。他の要素は、特に識別された要素に関連し、または関連しないにかかわらず、場合によって「および/または」節で特に識別されずに存在することができる。したがって、非制限的な例として、「Aおよび/またはB」の参照は、「含む(

10

20

30

40

50

comprising)」などの開放末端原語で結合されて用いられるとき、一実施形態において、Aのみ(場合によってB以外の要素を含む)を指すことができ、他の実施形態において、Bのみ(場合によってA以外の要素を含む)を指し、さらに他の実施形態において、AおよびBの両方(場合によって他の要素を含む)等を指す。

【0243】

本明細書および請求項に用いられる「または(or)」は、上で定義した「および/または」と同じ意味を有するものと理解すべきである。例えば、リスト中で項目を分離するとき、「または」または「および/または」は包含と解釈すべきであり、すなわち、多数の要素または要素のリストの中の少なくとも1つを包含するが、1つ以上、場合によって、追加のリストされない項目も包含する。「・・・の1つだけ(only one of)」または「正確に・・・の1つ(exactly one of)」、または、請求項中に用いられるとき、「からなる(consisting of)」など、明確に示された用語だけが多数の要素または要素のリストの正確に1つの包含を指す。一般に、本明細書に用いられる用語「または」は、「どちらか(either)」「・・・の1つ(one of)」「・・・の1つだけ(only one of)」、または「正確に・・・の1つ(exactly one of)」などの排他的用語が先行するとき、排他的な代替(すなわち、「1つまたは他であるが両方ではない」)を示すものと解釈すべきである。「本質的に・・・からなる(consisting essentially of)」は、請求項中に用いられるとき、特許法の分野で用いられる通常の意味を有する。

10

【0244】

本明細書および請求項に用いられるとき、1つ以上の要素のリストを指す句「少なくとも1つ(at least one)」は、要素のリスト中の任意の1つ以上の要素から選択された少なくとも1つの要素を意味するが、各々の少なくとも1つおよび各要素のリスト内に特にリストされた各要素を必ずしも含まず、要素のリスト中の要素の任意の組み合わせを除外しないものと理解すべきである。また、この定義は、特に識別された要素に関連する、または関連しないにかかわらず、要素のリスト内で特に識別された句「少なくとも1つ」が指す要素以外に、場合によって要素が存在できることを可能にする。したがって、非制限的な例、「AおよびBの少なくとも1つ」(または等価に「AまたはBの少なくとも1つ」)または等価に「Aおよび/またはBの少なくとも1つ」は、一実施形態において、場合によって1つ以上を含んで、Bが存在しないで(および場合によってB以外の要素を含んで)A、少なくとも1つを指し、他の実施形態において、場合によって1つ以上を含んで、Aが存在しないで(および、場合によってA以外の要素を含んで)B、を指し、さらに他の実施形態において、場合によって1つ以上を含んで、A、および少なくとも1つ、場合によって1つ以上を含んで、B(および場合によって他の要素を含んで)を指すことができる。

20

30

【0245】

また、反対に明らかに示されないかぎり、本出願に請求される1つ以上のステップまたは行為を含む任意の方法において、方法のステップまたは行為の順序は、必ずしも記載された方法のステップまたは行為の順序に制限されないことを理解すべきである。

【0246】

請求項ならびに上述の明細書において、「含んで(comprising)」、「含んで(including)」、「保持して(carrying)」、「有して(having)」、「含んで(containing)」、「伴って(involving)」、「保持して(holding)」、「からなる(composed of)」などの全ての接続句(transitional phrase)は、開放端、すなわち、含むが制限されないことを意味するものと理解すべきである。「からなる(consisting of)」および「本質的にからなる(consisting essentially of)」の接続句だけは、特許審査手続き、セクション2111.03の米国特許庁マニュアルに記載されているように、それぞれ閉鎖端または半閉鎖端接続句である。

40

【0247】

50

本明細書に用いられる用語「ノズル」は、当業者には既知であり、閉じられたチャンバー（アプリケーション本体など）からいくつかの媒体に出る際の流体の流れの特性を制御するように設計された機械的装置を指す。ノズルは、しばしば様々な直径の管であり、それは液体またはガスの流れを導きまたは修正するために用いることができる。ノズルはそこから現れる流れの量、速度、方向、および/または圧力を制御するために頻繁に用いられる。いくつかの実施形態において、流体が流れ込むノズルの近接端部は、流体の流れが存在するノズルの末端部よりも大きな直径を有する。これは収斂性ノズル（すなわち、流れの方向に大きな直径から小さな直径へ狭くなる）として知られる。他の実施形態において、ノズルは発散性（すなわち、小さな直径から大きな直径へ拡大する）として特徴付けられる。

10

## 【0248】

トロカールは、鋭くとがった先端を有し、しばしば3側部を有する中空シリンダーであり、カニューレまたは他の類似の器具を血液脈管または体腔中に挿入するために用いられる。また、トロカールは腹腔鏡手術中のポートとして用いられる。トロカールはしばしばカニューレの内部を通過し、続いて胸郭ドレンまたは静脈カニューレなどの他の装置を配置するための入口として機能する。本明細書に説明されるいくつかの実施形態において、装置のノズルは内視鏡または腹腔鏡上のトロカールポートまたは等価のものを通して設計される。

## 【0249】

本明細書に用いられる用語「ブラシ」または「ブラシカニューレ」は当業者には既知である。名称はブラシの機能を表す。それは適用のために剛毛を経由して液体の流れが可能ないように作られる。ブラシは、液体を分配する広範囲の媒体に取り付けることができ、多くの種類の剛毛材料および形態から作ることができる。本明細書のいくつかの実施形態において、ブラシカニューレはアプリケーション本体に接続される。ブラシカニューレは流通ブラシとしても知られる。用語は本明細書において交換可能に用いられる。

20

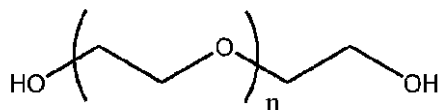
## 【0250】

本明細書に用いられる用語「活性化されたPEG」は、当業者には既知であり、これは典型的に他の分子と結合するために両方の端部とも活性化され、またはエーテル（例えば、メチルエーテル）としてキャップを形成した1つの端部を有し、他の端部は他の分子との結合のために活性化されたポリ（エチレン）グリコールを指す。下に示すのはポリエチレングリコール（PEG）、モノメチル化ポリエチレングリコール（mPEG）、および活性化されたmPEGの化学構造である。

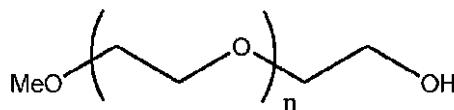
30

## 【0251】

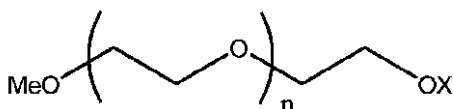
## 【化7】



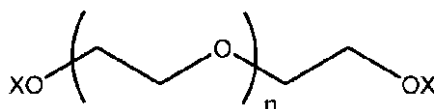
PEG



mPEG



活性化されたPEG



二重活性化された(bis-activated)PEG

40

上に提供された構造中、nは正の整数である。活性化されたPEGのバッチの中で、異なる個々の分子は異なるn値を有し（すなわち、混合物は多分散系である）、これらの混合物はしばしばnの平均値に変換できる平均分子量で特徴付けられる。本明細書のいくつかの実施形態において、平均nは約10~200である。他の実施形態において、平均nは約80~約120である。さらに他の実施形態において、平均nは約100である。上

50

に提供された構造中、Xは様々な化学部分、例えば、N-スクシンイミド、N-マレイミド、ニトロ、アルデヒド、アミン、チオール、ケタール、アセタール、またはカーボネートなどを含むことができる。いくつかの実施形態において、Xは、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル) [(PEG-SPA)]、 $(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_6\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_8\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $(\text{CH}_2)_9\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル) [(PEG-SG)]、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル) [(PEG-アジパート)]、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_6\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_7\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_8\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル) [(PEG-セバカート)]、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_9\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル)、 $-\text{C}(=\text{O})(p\text{-ニトロフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$  (N-マレイミジル)、および  $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}$  (p-ニトロフェニル) からなる群から選択される。

## 【0252】

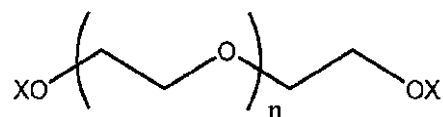
用語「PEG(NHS)<sub>2</sub>」は、ポリマー鎖の両端部に  $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル) を有するポリエチレングリコールを指す。「PEG(NHS)<sub>2</sub>」は以下の方法のいずれかを用いるなど、さまざまな方法で調製することができる。方法1において、ポリエチレングリコールは、2つの末端を対応するカルボン酸 [ $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{O}-\text{PEG}-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ] に酸化し、続いてビス(NHSエステル)に変換するために酸性条件中におかれる。方法2において、PEG(NHS)<sub>2</sub> はポリエチレングリコールの2つの末端をアクリロニトリルでアルキル化して  $\text{NCCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{PEG}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  を得て、続いて加水分解によってビス(酸) [ $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{PEG}-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ] へ、次いでビス(NHSエステル)へ変換することによって調製される。

## 【0253】

本明細書に用いられる「PEG-SPA」は、以下の構造を指し、

## 【0254】

## 【化8】



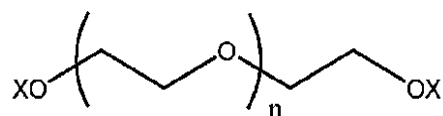
式中、Xは  $-(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{O}$  (N-スクシンイミジル) であり、nは整数(例えば10~200)である。

## 【0255】

本明細書に用いられる「PEG-SG」は、以下の構造を指し、

## 【0256】

## 【化9】



10

20

30

40

50

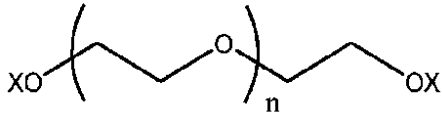
式中、Xは  $-C(=O)(CH_2)_3C(=O)O(N\text{-スクシンイミジル})$  であり、nは整数(例えば10~200)である。

【0257】

本明細書に用いられる「PEG-アジパート」は、以下の構造を指し、

【0258】

【化10】



10

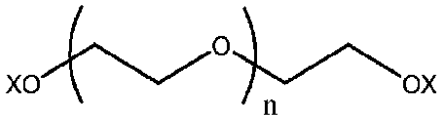
式中、Xは  $-C(=O)(CH_2)_4C(=O)O(N\text{-スクシンイミジル})$  であり、nは整数(例えば10~200)である。

【0259】

本明細書に用いられる「PEG-セバカート」は、以下の構造を指し、

【0260】

【化11】



20

式中、Xは  $-C(=O)(CH_2)_8C(=O)O(N\text{-スクシンイミジル})$  であり、nは整数(例えば10~200)である。

【0261】

本明細書に用いられる「プラスチック」は、ポリアクリル酸、シリコーン、ポリオレフィン、ポリスチレン、ポリエステル、ポリエーテル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリアミン、およびそのコポリマーを指す。

【0262】

本明細書に用いられる「シリコーン」(ポリマー化されたシロキサンまたはポリシロキサン)は、化学式  $[R_2SiO]_n$  を有する混合された無機-有機ポリマーであり、Rはメチル、エチル、およびフェニルなどの有機基とすることができる。これらの材料はケイ素原子に付着した有機側基を有する無機ケイ素-酸素主鎖からなり、これらは4つの配位結合である。いくつかの場合に有機側基は2つ以上のこれらの主鎖を互いに結合するのに用いることができる。 $-Si-O-$ 鎖長さ、側基、および架橋を変えることによって、広範囲の特性および組成物を有するシリコーンを合成することができる。

30

【0263】

本明細書に用いられる用語「患者」は、霊長類、特にヒトを含んで必要とする任意の動物、およびウマ、ウシ、ブタ、および羊などの他の哺乳動物、および一般に鳥類、およびペットを指す。

【0264】

本明細書に用いられる「部分的真空」は、大気圧(約100kPa)未満であるが1kPaより大きい圧力を指す。

40

【0265】

本明細書に用いられる用語「チェックバルブ」は、通常流体を一方向だけに流させる機械的装置、バルブを指す。

【0266】

本明細書に用いられる用語「固体」は、ポリアルキレンイミンなどの粘性液体を含む。

【実施例】

【0267】

ここで一般的に説明される本発明は、本発明のいくつかの態様および実施形態の説明の目的のためにのみ含まれ、本発明を制限することを意図しない以下の実施例を参照するこ

50

とによってさらに容易に理解されるであろう。

【0268】

実施例1

いくつかの実施形態において、装置は反応性ハイドロゲルシステムのためのアプリケータとして構成される。処方是最終段階まで混合されない2つの処方部分からなり、その後混合された処方がアプリケータを出る。第1処方部分は緩衝溶液と活性化されたポリエチレングリコール(PEG)粉体の2つの分離した構成要素からなる。第2処方部分は緩衝溶液と分離したポリエチレンイミン(PEI)の架橋剤からなる。アプリケータシステムはしたがって2組の2つの受容器からなる。装置の近接端部において、処方部分Aの緩衝溶液と部分Bの緩衝溶液が収容される。装置のより遠い端部において、部分AのPEG粉体と部分BのPEIが収容される。この構成の絵は図1に見ることができる。

10

【0269】

前に述べたように、本発明を収容するのに用いることのできるいくつかの形状要因がある。図2および3において、ペン型形状要因ならびにガン型形状要因が示される。

【0270】

前に述べたように、装置は、いくつかのエネルギー選択の任意の1つを用いて、力を得ることができる。図4~6は、エネルギー源として機械的スプリングエネルギー、圧縮ガス、または電気を備えるペン形状要因装置である。当業者であれば、類似のガン形状要因装置は容易に考案できるであろう。

【0271】

いくつかの実施形態において、装置は反応性ハイドロゲル処方の霧化スプレイのためのガン形状要因アプリケータとして構成される。ハイドロゲルは2つの部分からなり、各々の部分はさらに2つの成分からなる。処方の部分Aは最も近接した受容器中に緩衝溶液を、遠い末端部に活性化されたPEG粉体用の受容器を有する。処方の部分Bは最も近接した受容器中に緩衝溶液を有し、より遠い受容器中にPEIを有する。エネルギー源は圧縮ガスであり、それは再構成された処方を直ちに霧化し、それを処置すべき表面に送る働きをする。装置の絵は図7および8に示される。

20

【0272】

この実施形態はいくつかの独特の設計特徴を有する。第1に、トリガー機構は線状2段バルブである。圧縮ガスシリンダーが連結されると、トリガー組み立て体とバルブはオフ位置になる。この位置で、バルブはシリンダー内だけにガスを含み、ガンの残りは加圧されない。トリガーが押し込まれると、バルブの線状アクチュエータが霧化通路を連結する。トリガーがさらに押し込まれると、バルブ組み立て体の線状アクチュエータをさらに動かし、それはドライトレイン通路を連結する。開放されると、スプリング(または複数のスプリング)はバルブ組み立て体の線状アクチュエータを前に押し、バルブ本体から離し、したがってドライトレイン通路から最初の分離を行い、次いで霧化通路から分離する。これは反応性化学システムを混合し、霧化し、ノズルを通して送達するのでシステムの重要な特徴であり、トリガーが開放されると、ドライトレインは再構成された処方を前方に押すことを停止し、まだ連結している圧縮ガスは、それが固化してノズルを詰まらせる機会の前に、混合された処方のノズルを一掃する。この特徴がなくては、部分的な分解と新しい未使用のノズル部品を加えることなく装置を再使用することはできないであろう。

30

40

【0273】

上述のトリガー機構の実施形態において、トリガーは、上述の2段バルブ機構に加えてガンアプリケータのノズル端部に向かってトリガーを前に押すことができるようにさらに設計される。これは線状アクチュエータを前に押し、バルブ本体から離し、装置が全ての加圧されたガスをシリンダーから大気に排気し、ガンを完全に停止して焼却することまたは他の廃棄が容易である。

【0274】

いくつかの実施形態において、混合チャンバー/ノズル組み立て体は2つの流体通路を

50

組み込み、これはドライトレイン通路にエネルギーを与える手段によって2つの再構成された処方部分をチャンバー中に送る。霧化通路がエネルギーを得るとき、追加の2つの圧縮ガス流は混合チャンバー/ノズル組み立て体中に送られる。設計は2つの処方部分を完全に混合し、混合された処方を霧化し、それをノズルを通して処置すべき表面に放出するように設計される。

【0275】

いくつかの実施形態の他の態様は、再構成された処方の最終放出が、処方の部分Aと部分Bの間を機械的にロックした二重注射器状機構で行われることである。これは処方部分の最終混合が正しい化学量論的割合であることを保証する。これは多くの反応性化学システムにとって、部分Aと部分B（またはより多くの部分）の割合が、混合された処方の品質または混合された処方の反応速度にとって重要であるので、非常に重要である。異なる部分の割合は注射器状受容器の直径の相対サイズを制御することによって制御することができる。

10

【0276】

いくつかの実施形態のさらに他の態様は、前部チャンバーが部分真空下で貯蔵できることである。この部分真空は、緩衝剤貯蔵器が、追加の圧力を蓄積することなく、または再構成された処方部分を早期に漏洩することなくその内容物を前部のPEIおよびPEGチャンバー中に放出するのを可能にするために必要である。この部分真空は前部貯蔵器の充填中直接与えることができ、または貯蔵器を充填し、次いでプランジャーを進め、貯蔵器の前端部を封止し、最終的にプランジャーを後方に引き抜き、それを所定の場所に固定することによって充填後に手動で与えることができる。

20

【0277】

いくつかの実施形態のさらに他の設計特徴は、機械的インターロックまたはゲートがあり、処方の部分Aと部分Bの最終混合を防止することである。これは使用者に霧化通路とドライトレイン通路の両方を励起する最初のトリガー押し圧を行うことを可能にする。次いで、緩衝溶液受容器は、前方に動き、PEIとPEG受容器に連結し、緩衝剤をそれぞれのPEIまたはPEG受容器中に放出する。ドライトレインのさらなる前進はロックアウトによって停止され、したがって、ガンアプリケーションが処方の2つの部分を混合することを防止する。装置が完全に再構成され、医師が混合された処方を噴霧する用意がある後だけ、ロックアウトまたはゲートボタンが押され、これは次のトリガーを引くことによって適用すべき混合された処方処方は処置すべき表面に噴霧される。

30

【0278】

実施例2

図1、2、4、5、および6に示された本発明のいくつかの実施形態のための操作方法は以下の通りである。

【0279】

最初に使用者はガス瓶を連結し、またはスプリングを引き戻してそれにエネルギーを与える。

【0280】

次に、使用者は後部筐体を加圧しまたはスプリングを連結するトリガーを引く。それを行うことによって、圧力またはスプリングからの力は「緩衝剤注射器」を前方に動かし、それによって前部混合チャンバーの中間プランジャー部分（すなわち、再構成注射器）を連結する。

40

【0281】

次に、「緩衝剤流れキャップ」が流れを動かし、流体孔を開放する。

【0282】

「緩衝剤プランジャー」が流体を再構成注射器中に駆動する。

【0283】

使用者の手で（例えば、装置を振ることによって）混合して、再構成注射器中にあった固体PEGとPEIを再構成する。

50

【0284】

固体が再構成されると、使用者は「分離タブ」を取り除く。

【0285】

分離タブを取り除くと、再構成組み立て体は「穿孔隔離部 (piercing stand off)」上に動き、それによって再構成流体キャップの箔シールを破る。

【0286】

次に、再構成ブランジャーがノズルを通して流体を分配する。

【0287】

空気が圧力チャンバーからノズル中に流れて混合と分配を助ける。

【0288】

実施例3

図3、7、および8に示されるような、本発明のいくつかの実施形態のための操作方法は以下の通りである。

【0289】

最初に、装置はその梱包から取り出され、再構成の準備が行われる。

【0290】

次に、使用者はハンドルをひねって圧縮ガスカニスタを穿孔し、装置に装填する。

【0291】

トリガーを引くと、最初に霧化通路、次にドライブトレイン通路が連結される。ドライブトレイン通路は後部圧力容器を加圧し、それは緩衝剤キャリアを前方に押す。それらは P E I および P E G 受容器の後端部を連結し、ゲートまたはロックアウト機構によって追加の前進が停止される。次に、後部緩衝剤キャリア内の内部フローティングブランジャーが進み P E I および P E G 収容受容器中に緩衝剤を放出する。

【0292】

トリガーが放され、これはドライブトレイン流体通路を開放し、次いで霧化流体通路を開放する。

【0293】

次に、使用者は P E I と P E G の完全な再構成を確実にするために装置を振る。

【0294】

次に、ロックアウト/ゲート機構が押されて後部緩衝剤受容器の前進を自由にする。

【0295】

トリガーは2回目に引かれ、これは最初に霧化通路を連結し、次いでドライブトレイン通路を連結する。ドライブトレイン通路が連結されると、後部緩衝剤受容器は前進して部分 A ( P E G 溶液 ) と部分 B ( P E I 溶液 ) を霧化/ノズル組み立て体中に駆動する。霧化/ノズル組み立て体中で、処方 of 2 つの部分は混合され、霧化されて直ちにノズルを経由して処置すべき表面に放出される。

【0296】

次に、トリガーは放されて最初にドライブトレイン通路を開放する。霧化通路が2回目または2つと連結されることによって、霧化ガスは霧化通路が開放される前に混合された処方のあらゆる残留物を一掃する。

【0297】

2度目にトリガーを引くと、最初に霧化通路を連結し、次いでドライブトレイン通路を連結する。次に、ガンは前のように霧化された混合処方を送達する。トリガーを放すことは、上述のように働いて混合された処方の送達を停止し、最終的に全てのガス送達を停止する前に圧縮ガスでノズルを一掃する。

【0298】

このようにして、装置は混合された処方のいくつかの適用に用いることができる。

【0299】

参照による援用

本明細書に記載された全ての米国特許および公開米国特許出願は参照により本出願に援

10

20

30

40

50

用される。

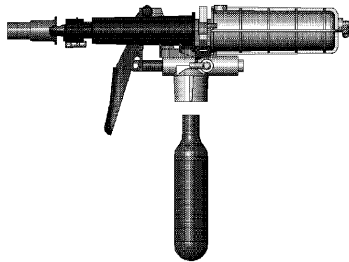
【 0 3 0 0 】

等価

当業者であれば、定例の実験以上を用いなくて、本明細書中に説明された本発明の特定の実施形態に多くの等価を認識し、または確認できるであろう。それらの等価は以下の請求項に包含されることが意図される。

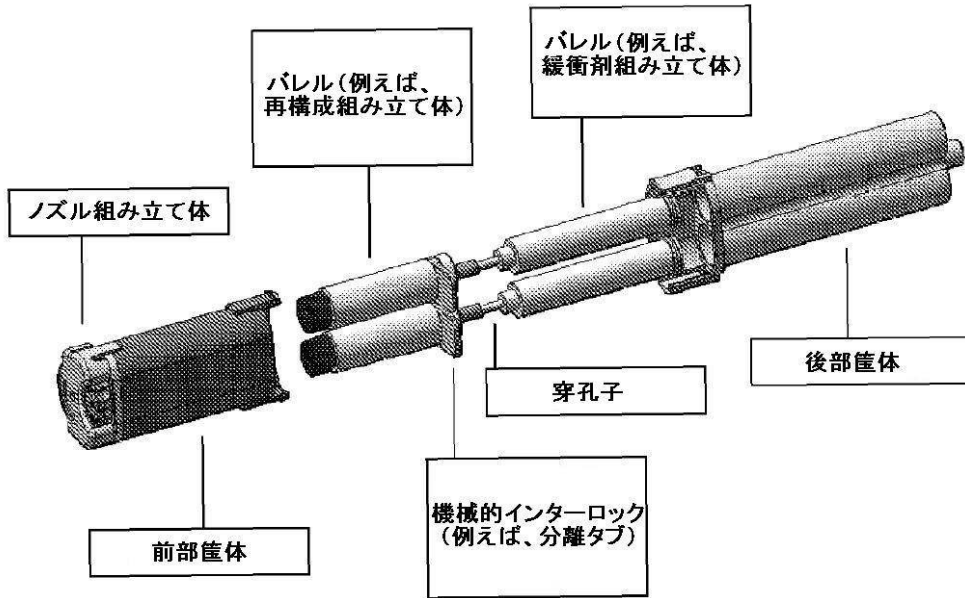
【 図 8 】

Figure 8



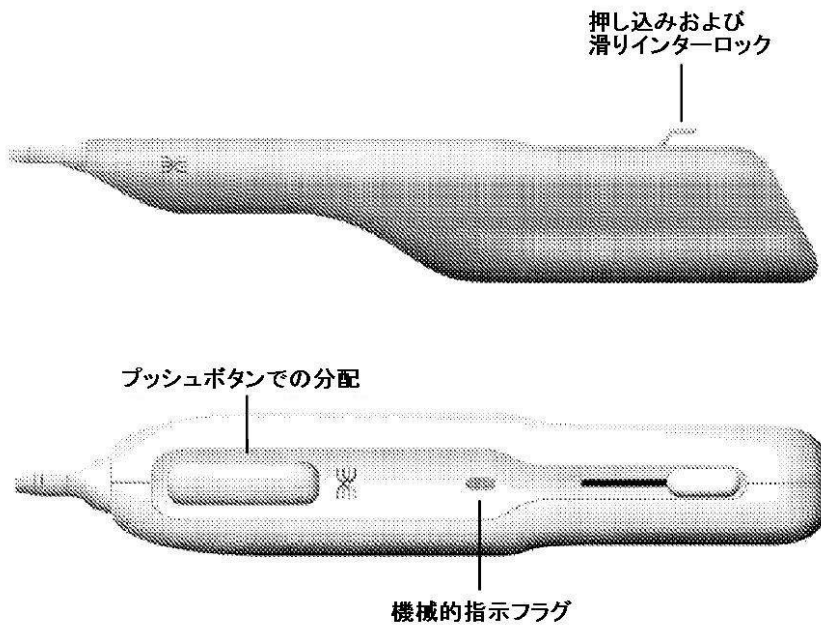
【 図 1 】

Figure 1



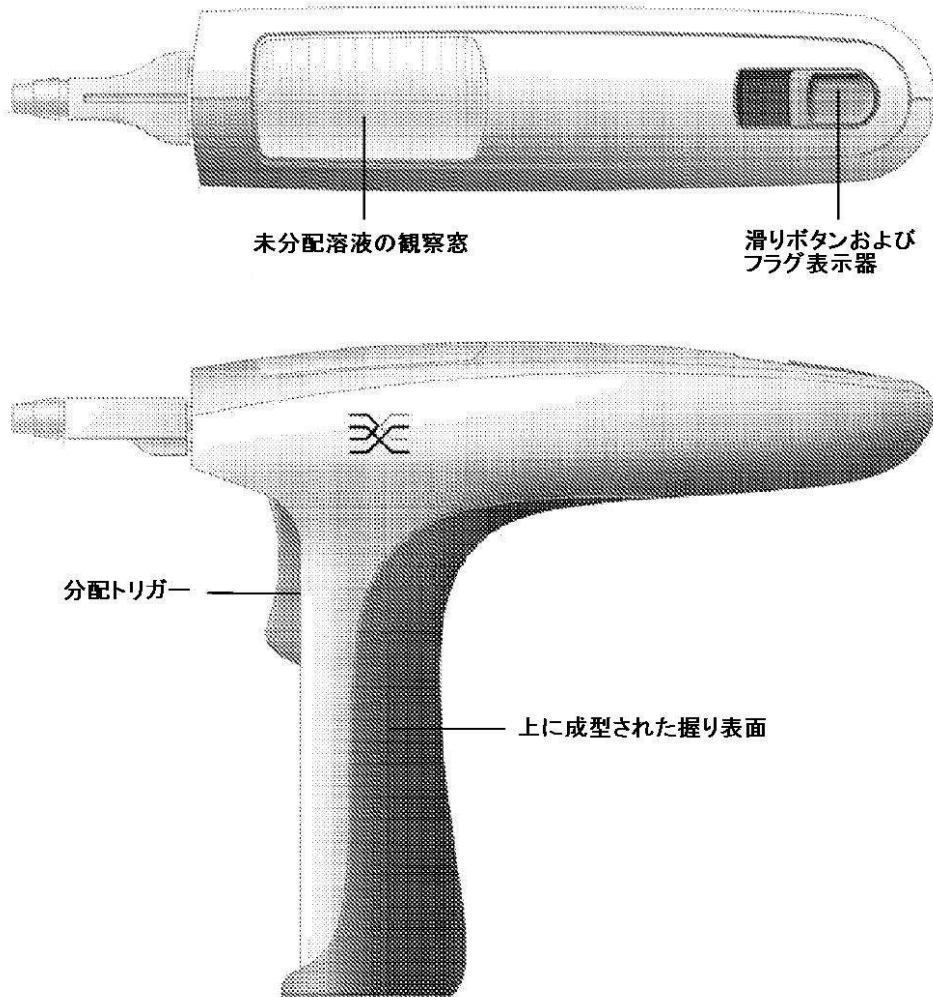
【 図 2 】

Figure 2



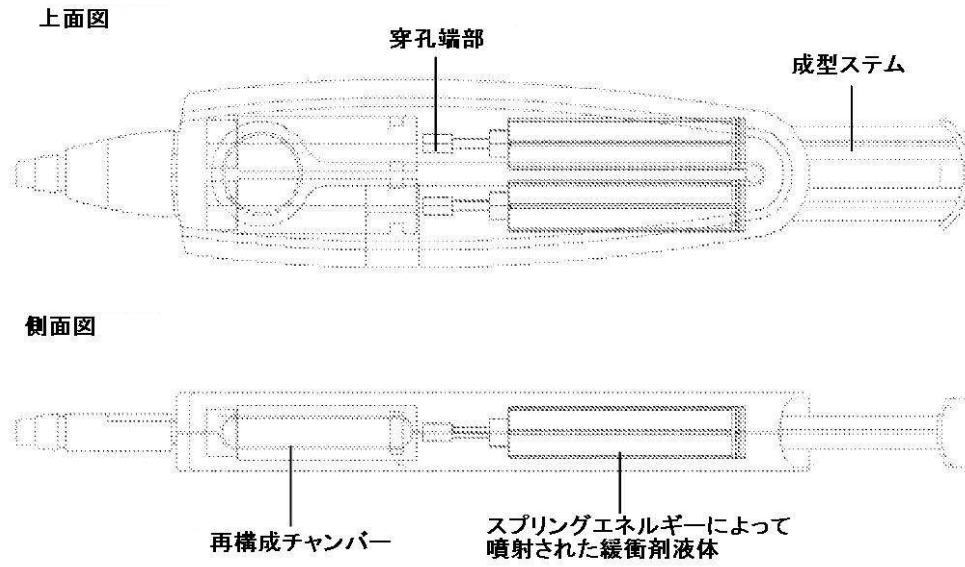
【 図 3 】

Figure 3



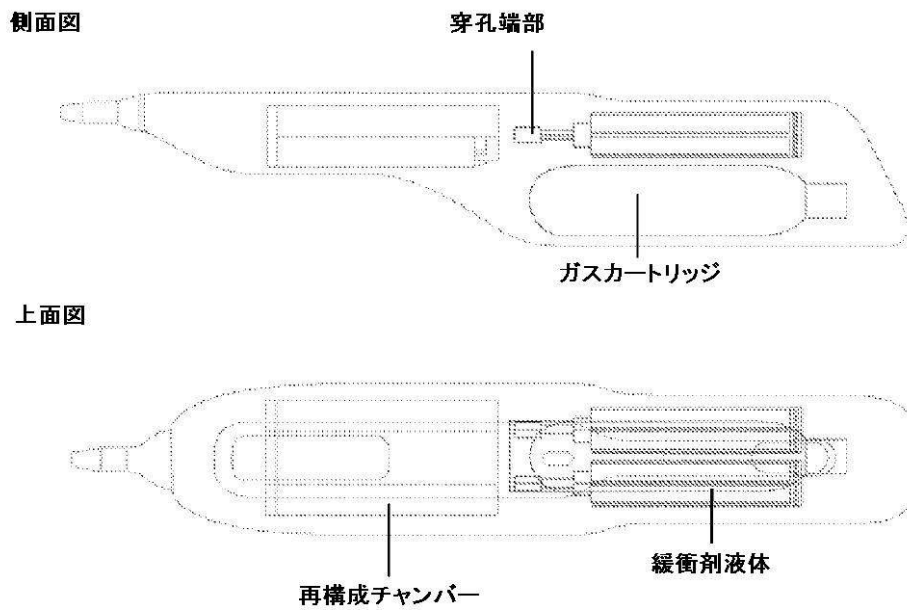
【 図 4 】

Figure 4



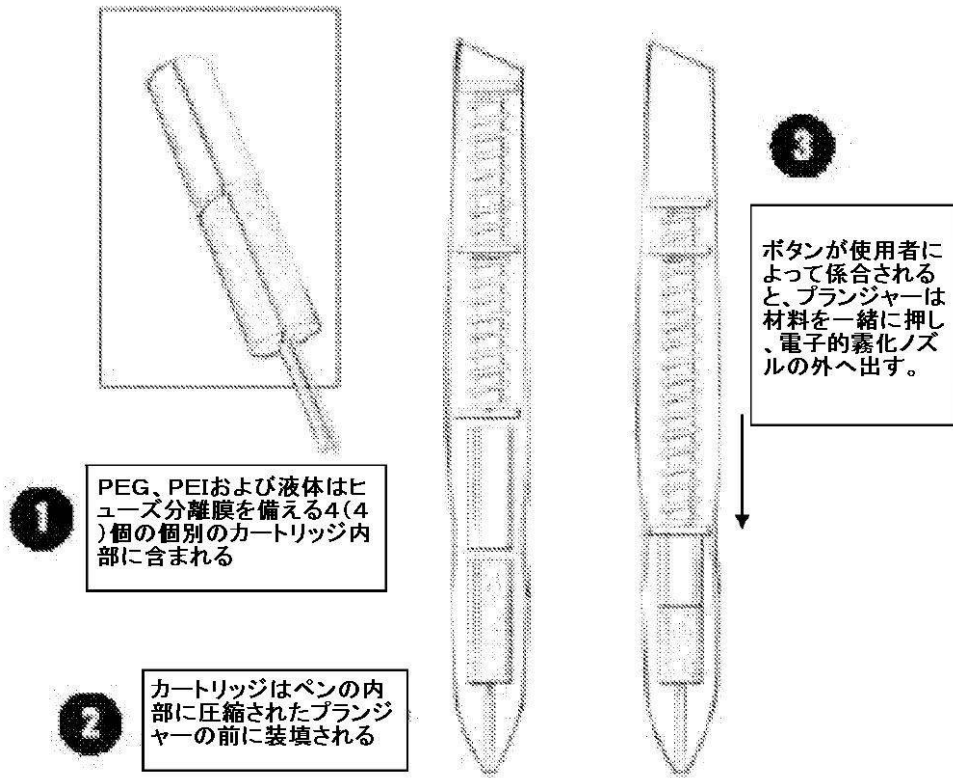
【 図 5 】

Figure 5



【 図 6 】

Figure 6



【 図 7 】

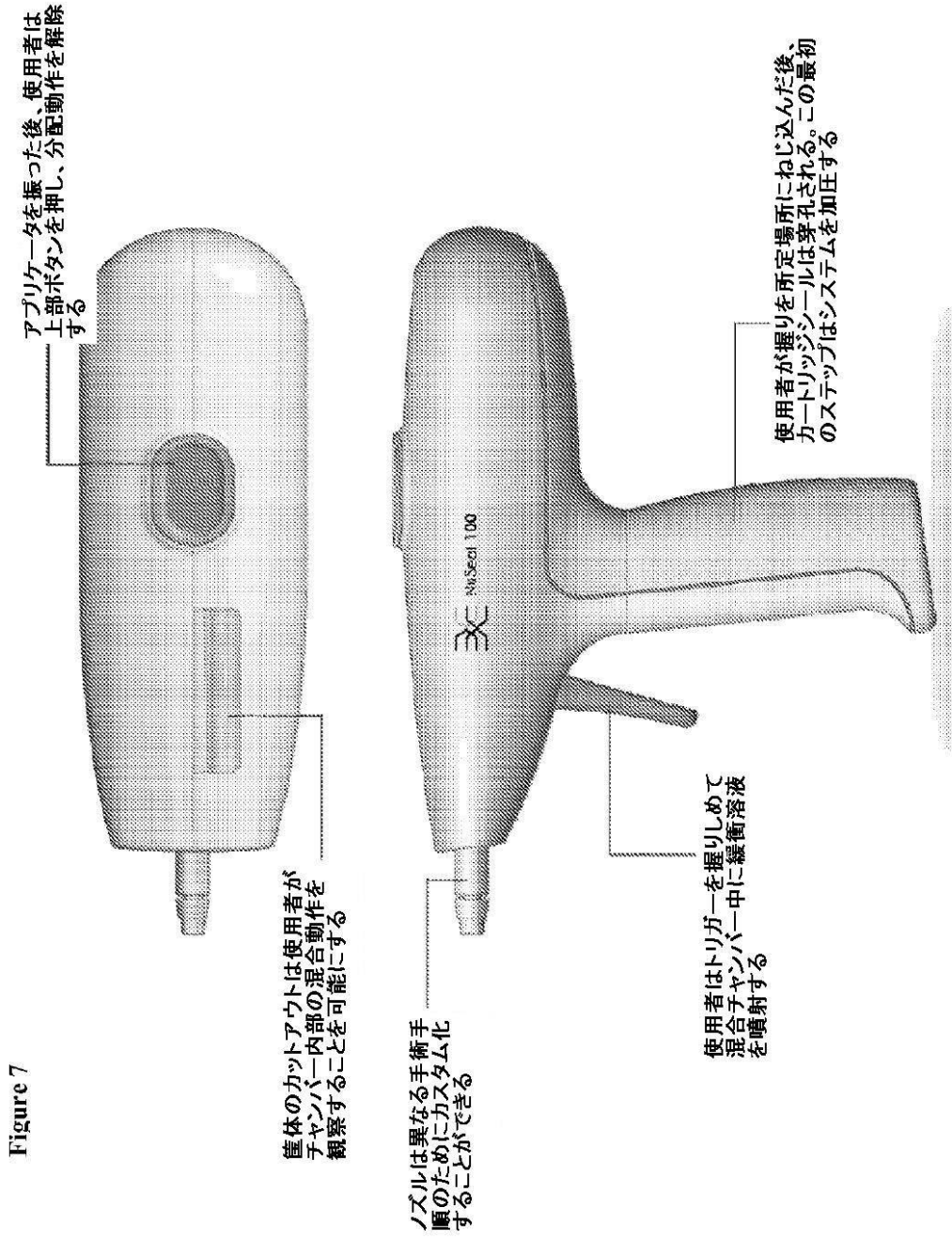
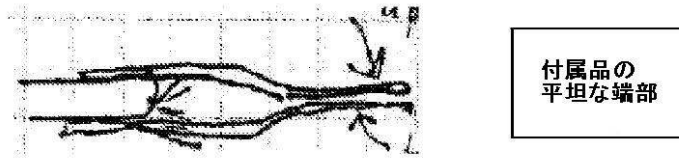


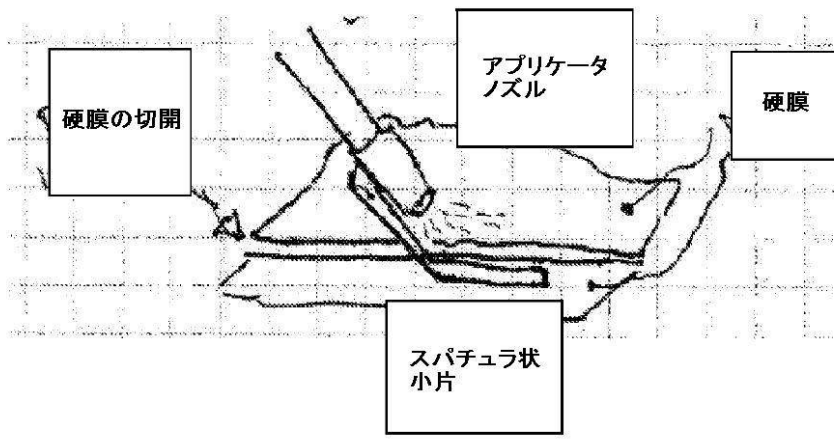
Figure 7

【 図 9 】

Figure 9



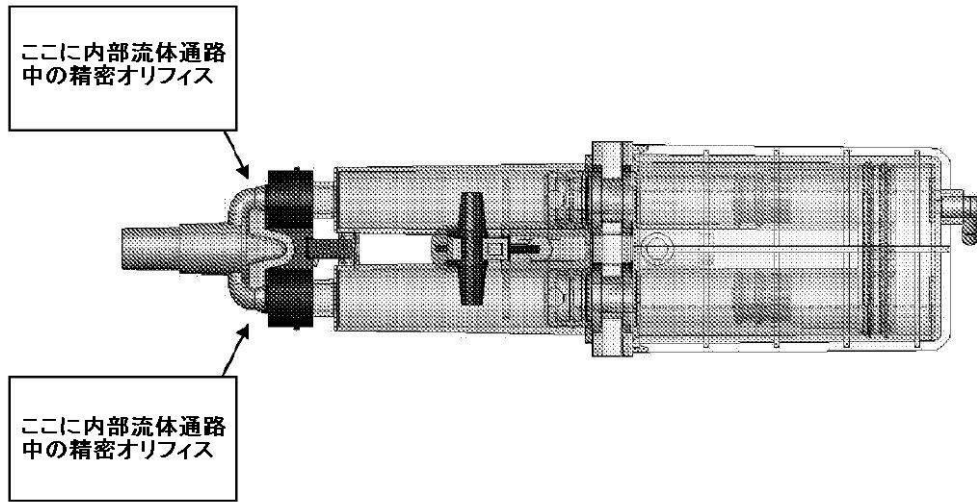
[A]



[B]

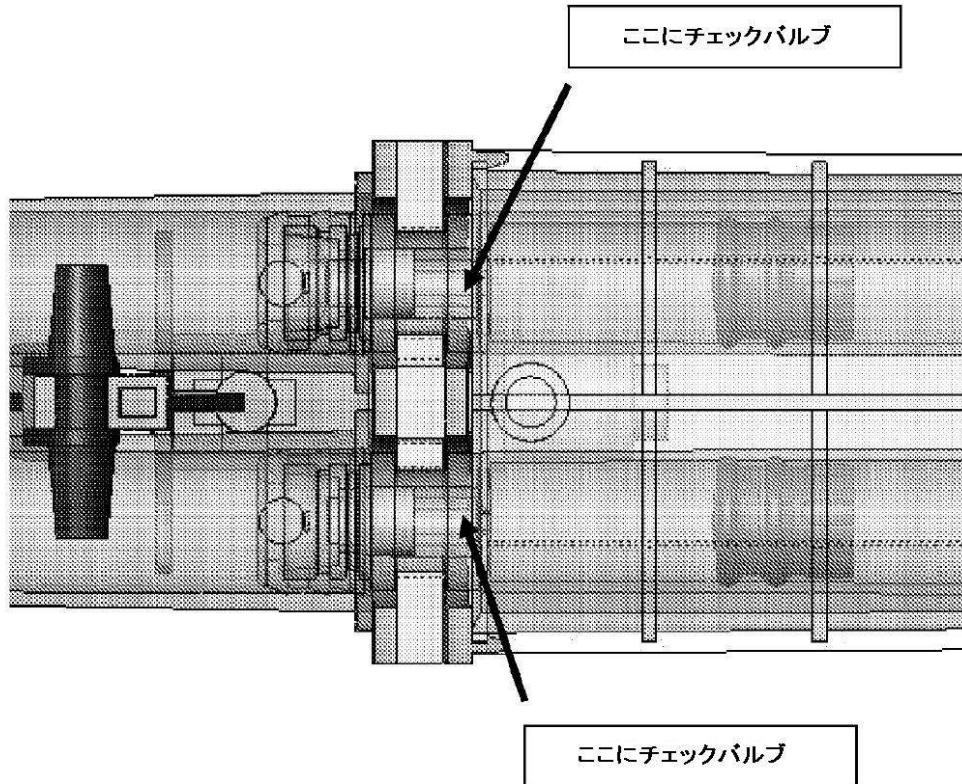
【 図 1 0 】

Figure 10





【 図 1 1 】

Figure 11



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2009/049909</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>A61M 11/00(2006.01)i, A61M 5/20(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC : A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean Utility Models and applications for Utility Models Japanese Utility Models and applications for Utility Models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) "applicator", "rear housing", "front housing", "mechanical interlock", "nozzle assembly", and similar terms		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2008-0103564 A1 (BURKINSHAW, B. D., et al.) See abstract, claims (1-58), and figures (1A-22B)	01 May 2008 1-168
A	US 2002-0099343 A1 (SAITTA, T. C.) See abstract, claims (1-19), and figures (1-4)	25 Jul. 2002 1-168
A	WO 99-044672 A1 (BIOSURGICAL CO. LTD.) See abstract, claims (1-24), and figures (1-31)	10 Sep. 1999 1-168
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 but 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 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 27 FEBRUARY 2010 (27.02.2010)		Date of mailing of the international search report <b>02 MARCH 2010 (02.03.2010)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Sconsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer HYUN, SEUNG HOON Telephone No. 82-42-481-8401 

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2009/049909**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008-0103564 A1	01.05.2008	CA 2637886 A1	09.08.2007
		CN 101052426 A	10.10.2007
		CN 101048189 A	03.10.2007
		CN 101400325 A	01.04.2009
		EP 1804894 A2	11.07.2007
		EP 2114489 A1	11.11.2009
		EP 1981567 A2	22.10.2008
		EP 1812086 A2	01.08.2007
		EP 1804895 A2	11.07.2007
		JP 2008-518675 A	05.06.2008
		JP 2008-518676 A	05.06.2008
		JP 2009-538635 A	12.11.2009
		JP 2008-518944 A	05.06.2008
		KR 10-2007-0085360 A	27.08.2007
		KR 10-2007-0072584 A	04.07.2007
		KR 10-2007-0085361 A	27.08.2007
		US 2008-0060970 A1	13.03.2008
		US 2007-0213660 A1	13.09.2007
		US 2007-0191781 A1	16.08.2007
		US 2006-0106364 A1	18.05.2006
		US 2006-0095075 A1	04.05.2006
		US 2006-0095016 A1	04.05.2006
		US 07597687 B2	06.10.2009
		WO 2007-089948 A2	09.08.2007
		WO 2007-089942 A3	09.08.2007
		WO 2006-050269 A3	11.05.2006
		WO 2006-050268 A3	11.05.2006
WO 2008-103296 A1	28.08.2008		
WO 2006-050267 A3	11.05.2006		
US 2002-099343 A1	25.07.2002	US 06589218 B2	08.07.2003
(Continued on Next Sheet.)			

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2009/049909**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 1999-044672 A1	10.09.1999	AT 371472 T	15.09.2007
		AU 1999-29847 B2	14.03.2002
		AU 1998-71162 B2	30.11.2000
		AU 1998-71339 B2	22.03.2001
		AU 1998-97879 A1	27.04.1999
		AU 1998-97879 B2	25.07.2002
		AU 1999-29847 A1	20.09.1999
		AU 2984799 A	20.09.1999
		CA 2306513 C	17.06.2008
		CA 2306513 A1	22.10.1998
		CA 2306067 A1	15.04.1999
		CA 2297773 A1	22.10.1998
		CA 2322271 A1	10.09.1999
		CA 2322271 C	07.07.2009
		DE 69936982 T2	15.05.2008
		DE 69936982 D1	11.10.2007
		DK 1059957 T3	02.01.2008
		EP 1059957 B1	29.08.2007
		EP 1059957 A4	21.07.2004
		EP 0984812 A1	15.03.2000
		EP 1009472 A1	21.06.2000
		EP 1023104 A1	02.08.2000
		EP 1059957 A1	20.12.2000
		EP 0984812 A4	27.02.2008
		EP 1023104 A4	11.06.2008
		ES 2293719 T3	16.03.2008
		JP 2002-505169 A	19.02.2002
		JP 2001-521425 A	06.11.2001
		JP 2001-521424 A	06.11.2001
		JP 2001-518387 A	16.10.2001
		US 2002-0173744 A1	21.11.2002
		US 2001-0011162 A1	02.08.2001
		US 07025755 B2	11.04.2006
		US 08884230 B1	26.04.2005
		US 05971956 A	26.10.1999
		US 06007515 A	28.12.1999
		US 06063055 A	16.05.2000
		US 06331172 B1	18.12.2001
		US 06471667 B1	29.10.2002
		US 06733472 B1	11.05.2004
		US 06770050 B2	03.08.2004
		WO 1999-017834 A1	15.04.1999
		WO 1998-046300 A1	22.10.1998
		WO 1998-046299 A1	22.10.1998

## 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, 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, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ダレッシオ, キース アール.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27511, カリー, ジャスリー ドライブ 305

(72)発明者 クラーク, ジェフリー ジー.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27615, ラーレー, ベニングトン ドライブ 903

(72)発明者 アットライド, ロイ アール. ビー.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27605, ラーレー, クリーブランド ストリート 501

(72)発明者 チン, ウェイ ガイ

アメリカ合衆国 イリノイ 60025, グレンビュー, カントリーサイド レーン 3800

(72)発明者 コロナ, ロバート エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02461, ニュートン, ウォールナット ストリート 1138, アpartment 2

(72)発明者 マツサイティス, トーマス

アメリカ合衆国 イリノイ 60625, シカゴ, ダブリュー. イーストウッド アベニュー 3041

(72)発明者 テイラー, トッド ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02138, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 1200, アpartment 48ダブリュー

(72)発明者 ヤーンカー, クリストファー アール.

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27606, ラーレー, ビーパー オークス コート 2321

Fターム(参考) 4C081 AC01 AC04 AC06 AC11 BA16 BB01 BB04 CA151 CA181 DA12  
DA15

4C160 CC02 CC40 LL24 LL31 MM18 MM32 MM43

专利名称(译)	用于多组分制剂的独立医疗施用器及其使用方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2011527607A</a>	公开(公告)日	2011-11-04
申请号	JP2011517560	申请日	2009-07-08
[标]申请(专利权)人(译)	超支化医疗TECH		
申请(专利权)人(译)	超支化医疗技术公司		
[标]发明人	ダレッシオキースアール クラークジェフリージー アットライドロイアールビー チンウェイガイ コロナロバートエム マツサイテイストーマス テイラートッドジェイ ヤーンカークリストファーアール		
发明人	ダレッシオ, キース アール. クラーク, ジェフリー ジー. アットライド, ロイ アール.ビー. チン, ウェイ ガイ コロナ, ロバート エム. マツサイテイス, トーマス テイラー, トッド ジェイ. ヤーンカー, クリストファー アール.		
IPC分类号	A61B17/11 A61B17/00 A61L24/00 A61L26/00 A61L31/00		
CPC分类号	A61M35/003 A61B17/00491 A61B2017/00398 A61B2017/00495 A61B2017/00544 A61B2090/0807 A61M31/00 A61M37/00		
FI分类号	A61B17/11 A61B17/00.320 A61L25/00.A A61L25/00.Z A61L31/00.P		
F-TERM分类号	4C081/AC01 4C081/AC04 4C081/AC06 4C081/AC11 4C081/BA16 4C081/BB01 4C081/BB04 4C081 /CA151 4C081/CA181 4C081/DA12 4C081/DA15 4C160/CC02 4C160/CC40 4C160/LL24 4C160/LL31 4C160/MM18 4C160/MM32 4C160/MM43		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	61/078893 2008-07-08 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明的一些实施例可以容纳多个单独的材料容纳配制组分，然后，可能是用户在使用敷贴容易不组装没什么重构，以及它们的使用方法上。本发明的装置可以无限制地用于将水凝胶制剂应用于硬脑膜，疝修复中的腹部组织，脊柱附近的组织，肺组织，肠组织和任何内脏组织。本发明的装置可以配置成将液体制剂的喷雾或流动施加到待处理的表面上。本发明的装置可以配置成通过内窥镜或腹腔镜递送处方。

