

(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2017-532193

(P2017-532193A)

(43) 公表日 平成29年11月2日(2017.11.2)

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)	
<b>BO1F</b>	<b>3/08</b>	<b>(2006.01)</b>	BO1F	3/08	Z	4C160	
<b>A61B</b>	<b>17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61B	17/00	400	4G035	
<b>BO1F</b>	<b>15/02</b>	<b>(2006.01)</b>	BO1F	15/02	A	4G037	
<b>BO1J</b>	<b>4/00</b>	<b>(2006.01)</b>	BO1J	4/00	103	4G068	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2017-512794 (P2017-512794)  
 (86) (22) 出願日 平成26年11月18日 (2014.11.18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年4月13日 (2017.4.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/066150  
 (87) 国際公開番号 W02016/036397  
 (87) 国際公開日 平成28年3月10日 (2016.3.10)  
 (31) 優先権主張番号 62/045,883  
 (32) 優先日 平成26年9月4日 (2014.9.4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 512080321  
 エシコン・インコーポレイテッド  
 Ethicon, Inc.  
 アメリカ合衆国、08876 ニュージャ  
 ージー州、サマービル、ユーエス・ルート  
 22、ピー・オー・ボックス 151  
 P. O. Box 151, U. S.  
 Route 22, Somerville,  
 NJ 08876, United  
 States of America  
 (74) 代理人 100088605  
 弁理士 加藤 公延  
 (74) 代理人 100130384  
 弁理士 大島 孝文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 流体の送達のための目詰まりを最小限に抑えるデバイス及びその使用方法

(57) 【要約】

流体、特に生体反応性流体の送達用装置及び方法。装置は、力が装置に作用されるときに開口部を、力がそれに作用されないときには閉鎖を提供する。装置は、使用後に混合空間から流体及び他の材料を除去する洗浄機構部を提供する。

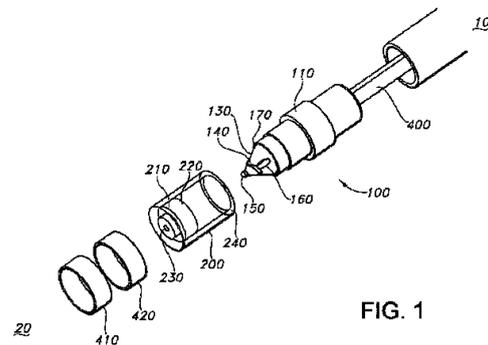


FIG. 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

送達先端部からの分注前に第 1 の流体及び第 2 の流体材料を混合するデバイスであって

( i ) 近位端及び遠位端と、外面とを有する分注デバイスであって、第 1 の内腔と、第 2 の内腔とを含み、それぞれの内腔は、近位端と、遠位端とを有し、前記第 1 の内腔は、前記第 1 の流体を移送し、前記第 2 の内腔は、前記第 2 の流体を移送する、分注デバイスと、

( i i ) 開放近位端と、遠位端と、前記近位端及び前記遠位端を接続する周側壁とを有し、開放空間を前記近位端と前記遠位端との間に形成するキャップであって、前記キャップの前記近位端は、前記分注デバイスの前記遠位端に弾性的に固定され、前記キャップの前記遠位端は、前記キャップの前記遠位端を通して前記開放空間へ延在する出口開口を有する、キャップと、

( i i i ) 前記キャップの前記遠位端の内面及び前記分注デバイスの前記遠位端の嵌合により形成された、本質的にゼロの前記開放空間内の第 1 の容積部と、

( i v ) 力が前記キャップに印加されたときに、前記キャップの前記遠位端の前記内面と前記分注デバイスの前記遠位端との間に形成された、ゼロより大きい前記開放空間内の第 2 の容積部と、

を備える、デバイス。

**【請求項 2】**

前記第 2 の容積部は、前記分注デバイスの前記遠位端に対する前記キャップの変位のために作り出されている、請求項 1 に記載のデバイス。

**【請求項 3】**

前記周側壁は、軸方向に伸張可能である、請求項 1 又は 2 に記載のデバイス。

**【請求項 4】**

前記キャップは、オーバーモールドを有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のデバイス。

**【請求項 5】**

前記出口開口は、前記オーバーモールド内にある、請求項 4 に記載のデバイス。

**【請求項 6】**

前記側壁は、前記分注デバイスの外側の周りに延在する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のデバイス。

**【請求項 7】**

前記キャップは、少なくとも 1 つの保持リングにより所定の位置に保持されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のデバイス。

**【請求項 8】**

前記第 2 の容積部は、約  $0.4 \text{ mm}^3$  である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のデバイス。

**【請求項 9】**

前記分注デバイスの前記遠位端は、円錐体を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のデバイス。

**【請求項 10】**

前記オーバーモールドの前記内面は、前記円錐体と嵌合するようにサイズ決め及び成形されている、請求項 4 ~ 8 のいずれか一項に従属する請求項 9 に記載のデバイス。

**【請求項 11】**

前記円錐体は、軸方向の、遠位に延在する先端部を含む、請求項 9 に記載のデバイス。

**【請求項 12】**

前記遠位に延在する先端部は、前記出口開口内にぴったりフィットする、請求項 11 に記載のデバイス。

**【請求項 13】**

力は、内腔を介して流体を加圧することにより印加される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 14】

前記分注デバイスは、サイクロンミキシングを含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 15】

前記第 1 の流体は、フィブリノーゲンを含み、前記第 2 の流体は、トロンピンを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載のデバイスを使用する、方法。

10

【請求項 17】

前記方法が、

(i) 第 1 の流体を第 1 の内腔を介して、第 2 の流体を第 2 の内腔を介して押し進めるステップと、

(ii) 前記第 1 及び第 2 の流体を第 1 及び第 2 の内腔の前記開放遠位端を介して付勢するステップと、

(iii) 圧力を前記キャップに掛け、それにより、キャップの前記側壁を遠位方向に伸張させて、キャップの前記遠位端を円錐体から遠位に離れて移動させて、混合間隙を形成するステップと、

(iv) 前記第 1 及び第 2 の流体を前記混合間隙内で混合し、結果として生じる混合生成物を形成するステップと、

20

(v) 前記混合生成物を前記開口を介して放出するステップと、  
を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記キャップへの前記圧力は、前記流体が第 1 及び第 2 の内腔の前記開放遠位端から押し出されることにより生じる、請求項 16 又は 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記混合間隙は、前記開放空間である、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

30

前記第 1 の流体は、フィブリノーゲンを含み、前記第 2 の流体は、トロンピンを含む、請求項 16 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記結果として生じる混合生成物は、フィブリンである、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

送達先端部を備える分注デバイスであって、前記送達先端部は、

(i) 第 1 の流体通路及び第 2 の流体通路であって、それぞれの流体通路が開放遠位端を有する、第 1 の流体通路及び第 2 の流体通路と、

(ii) ヘッドピースを含む渦流室であって、それぞれの流体通路の前記遠位端が前記渦流室と流体連通する、渦流室と、

40

(iii) 前記渦流室内の混合領域と、

(iv) 前記渦流室の周りに位置する拡張可能な外側カバーであって、前記拡張可能な外側カバーに作用される力がない場合には前記混合領域をゼロ容積まで低減する、拡張可能な外側カバーと、

(v) 前記拡張可能な外側カバー内の出口オリフィスであって、力が前記拡張可能な外側カバーに作用されるときに開放状態であり、該出口オリフィスを介して、流体又は流体類は、前記混合領域から分注されてもよい、出口オリフィスと、

(vi) 任意選択的に、前記拡張可能な外側カバーに作用される力がない場合には前記出口オリフィスを占有し、それによって、前記出口オリフィスからその中に收容される一切の流体又は流体類を除去するピンと、

50

を含む、分注デバイス。

【請求項 23】

前記混合領域がゼロ容積であるとき、前記カバーは、それぞれの通路からの流れを遮断する、請求項 22 に記載のデバイス。

【請求項 24】

前記ピンは、前記ヘッドピース上にある、請求項 22 又は 23 に記載のデバイス。

【請求項 25】

前記拡張可能な外側カバーは、遠位端と、開放近位端と、周側壁とを有する、請求項 22 ~ 24 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 26】

前記出口オリフィスは、前記カバーの前記遠位端にある、請求項 25 に記載のデバイス。

【請求項 27】

前記カバーは、前記遠位端にて剛性オーバーモールドを含む、請求項 22 ~ 26 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 28】

前記オーバーモールドの前記内面は、前記ヘッドピースと嵌合する、請求項 27 に記載のデバイス。

【請求項 29】

保持リングは、前記カバーを前記ヘッドピースに接続する、請求項 22 ~ 28 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 30】

前記周側壁と、前記カバーの前記遠位端と、前記ヘッドピースと、により形成された渦流室を更に備える、請求項 22 ~ 29 のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項 31】

前記渦流室は、前記渦流室内の流体の渦巻きを支援するために螺旋状又は斜めの壁部を含む、請求項 30 に記載のデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、分注される結果として生じる生成物を形成するために共に混合される複数の流体材料を含む、流体材料を分注するための先端部及びカバーに関する。本発明の先端部及びカバーは、材料の確実な分注、及び、分注完了時の送達ポート又は送達ポート類のその後の封止を可能にする。

【背景技術】

【0002】

2つ以上の生体成分を分注するデバイスが知られている。医療機器分野において、このようなデバイスは、典型的には、創傷閉鎖において使用される生体接着剤、ポリマー及び他の合成材料を塗布するのに使用されている。生体接着剤を形成するために使用される特定の生体成分の反応性のため、成分の混合は、混合物が塗布準備完了となる直前まで行われられない。塗布前の成分混合が早すぎると、結果として混合物の早期の硬化が発生する恐れがあり、それにより、溶液の塗布が不可能となる。したがって、これらのデバイスにおいて、2つ以上の成分は、塗布の直前まで別々に維持される。封止剤を形成する成分の素早い反応はその目的にとってはかなり良好であるが、この特性は、目詰まりの危険性が高いために送達デバイスについて種々の課題をもたらす。例えば、フィブリン封止剤送達デバイスの分注先端部は、目詰まりのために機能不能になりやすい。この課題に対処するため、典型的な送達デバイスは、フィブリン封止剤成分がデバイスの分注端部の直近になるまで混合しない。しかしながら、目詰まりは、送達後のデバイス内の残留成分のためにこのアプローチでさえ問題であることには変わりはない。

【0003】

10

20

30

40

50

目詰まりは、送達デバイスの断続的使用があるときに特に問題である。断続的使用は、様々な理由で処置中に必要となり得、送達の度重なる開始及び停止は、多くの場合、アプリケーション先端部の出口を目詰まりさせる傾向がある。その結果として、大部分のアプリケーションアセンブリには、先端部の目詰まり発生時に備えて、いくつかの交換用先端部が供給されている。しかしながら、目詰まりしたアプリケーション先端部を交換することは、処置の流れを中断し、時間が掛かり、かつ更なる出費である。例えば、これまでの方法及びデバイスは、可撓性ダイアフラム、又は、可撓性フラップ先端部などの特徴部を組み込んだものである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0004】

使用されていないとき、急速に反応する材料が分注されるべきであるときでも、分注デバイス先端部の目詰まりを低減する簡単で確実な方法に対する必要性がある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、送達先端部からの分注前に第1の流体及び第2の流体材料を混合するデバイスを含む。デバイスは、近位端及び遠位端と、外面とを有する分注デバイスを含む、様々な構成部品を含んでもよく、分注デバイスは、第1の内腔と、第2の内腔とを含み、それぞれの内腔は、近位端と、遠位端とを有し、第1の内腔は、第1の流体を移送し、第2の内腔は第2の流体を移送する。デバイスは、開放近位端、遠位端、並びに、近位端及び遠位端を接続する周側壁を有し、開放空間を近位端と遠位端との間に形成するキャップを更に含んでもよく、キャップの近位端は、分注デバイスの遠位端に弾性的に固定され、キャップの遠位端は、キャップの遠位端を通して開放空間へ延在する出口開口を有する。デバイスは、キャップの遠位端の内面及び分注デバイスの遠位端の嵌合により形成された、本質的にゼロの開放空間内の第1の容積部を画定する。デバイスは、更に、力がキャップに印加されたときに、キャップの遠位端の内面と分注デバイスの遠位端との間に形成された、ゼロより大きい開放空間内の第2の容積部を画定する。

20

【0006】

本発明は、送達先端部を有するデバイスを含んでもよく、送達先端部は、第1の流体通路及び第2の流体通路を含み、それぞれの流体通路は、開放遠位端を有する。デバイスは、ヘッドピースを含む混合又は渦流室を更に含んでもよく、それぞれの流体通路の遠位端は、渦流室と流体連通する。渦流室は、混合領域を含んでもよいか、又は、混合領域であってもよい。デバイスは、渦流室の周りに位置する拡張可能な外側カバーを更に含んでもよく、その拡張可能な外側カバーは、それに作用される力がない場合には混合領域をゼロ容積まで低減する。デバイスは、拡張可能な外側カバー内の出口オリフィスを含み、その出口オリフィスは、力が拡張可能な外側カバーに作用されるときに開放状態であり、その出口オリフィスを介して、流体又は流体類は、混合領域から分注されてもよい。デバイスは、拡張可能な外側カバーに作用される力がない場合には出口オリフィスを占有し、それによって、出口オリフィスからその中に収容される一切の流体又は流体類を除去するピンを更に含んでもよい。

30

40

【0007】

本発明は、送達デバイスを使用する方法を更に含む。方法は、本明細書で画定されるようなデバイスを含む、様々なステップを含んでもよい。方法は、第1の流体を第1の内腔を介して、第2の流体を第2の内腔を介して押し進めるステップを含む。方法は、第1及び第2の流体を第1及び第2の内腔の開放遠位端を介して付勢するステップを更に含む。方法は、また、圧力をキャップに掛け、それにより、キャップの側壁を遠位方向に伸張させて、キャップの遠位端を円錐体から遠位に離れて移動させて、混合間隙を形成するステップを含んでもよい。方法は、第1及び第2の流体を混合間隙内で混合し、結果として生じる混合生成物を形成するステップを含む。最後に、混合生成物は、開口を介して放出される。

50

## 【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】分解形態の本発明の送達デバイスの1つの実施形態を示す。

【図2A】弛緩状態の送達デバイスの外部図を示す。

【図2B】図2Aの送達デバイスの部分切り取り図を示す。

【図3A】伸張状態の送達デバイスの外部図を示す。

【図3B】図3Aの送達デバイスの部分切り取り図を示す。

【図4】組立形態の図1の送達デバイスを示す。

【図5A】伸張状態の本発明の送達デバイスの代替実施形態の透かし図を示す。

【図5B】弛緩状態の図5Aの実施形態を示す。

10

【図6】本発明の封止剤キャップの斜視図を示す。

【図7】本発明の送達先端部の側面図を示す。

【図8】図7の送達先端部の拡大図を示す。

【図9】送達デバイスの代替実施形態の頂部斜視図を示す。

【図10】図9の底部斜視図を示す。

【図11】図9の送達デバイスの部分切り取り側面図を示す。

【図12】図9の送達デバイスの部分透かし側面図を示す。

【図13】図9の送達先端部の側面図を示す。

【図14】図9の送達先端部の側面図を示す。

【図15】図9の送達デバイスを使用する例の結果のグラフを示す。

20

## 【発明を実施するための形態】

【0009】

図を参照して、少なくとも1つ、より好ましくは2つ以上の流体成分の送達のための送達デバイスを説明する。2つ以上の流体成分は反応可能成分でもよく、生体成分でもよい。望ましい実施形態において、第1の流体成分はフィブリノーゲンであり、第2の流体成分はトロンビンであり、これらの流体成分は、共に混合されたとき、急速に反応して、フィブリン封止剤を形成する。2つの成分を共に混合すると封止剤が形成される迅速な速度を考慮すると、これらの成分の混合は、標的部位にて分注する直前に行われるべきである。更に、2つの成分の混合が送達デバイス内で（送達デバイスからの放出の後ではなくて）行われる場合、反応済みでも未反応でも、流体の除去の方法が役に立つ。本発明は、反応済みでも未反応でも、流体の送達デバイスの内側からの除去、更に詳しくは、デバイスが流体を能動的に放出していないとき、反応済みでも未反応でも、流体の混合室からの除去の方法及びデバイスを提供する。

30

【0010】

一部の態様において、本発明は、非常に小さい出口開口を含み、その出口開口は、制御された外形形状及び改良された送達をもたらす。本発明は、また、デバイスからの放出前に流体を混合する渦流室を設けてもよい。渦流室の使用は、流体の混合を支援するだけでなく、また、流体及び混合材料が、それぞれの流体が内腔を介して外側へ押し進められるにつれて速度を増大させることを可能にする。渦流室は、流体が速度を増大させて混合室又は混合領域に入ることを可能にし、小さい液滴に分裂するために送達デバイスを出る際に材料に十分な速度を供給するのを支援してもよい。速度の増大により、小さい出口オリフィスの使用に加えて、所望であれば、ガスの補助なしにスプレーのように材料を分注することが可能である。

40

【0011】

以下で更に詳細に説明するように、本発明の送達デバイスは、いくつかの構成部品を含み、その構成部品のうち、一部又は全部が使用されてもよい。本発明において有用であり得る構成部品としては、例えば、流体流導管など、送達デバイスの遠位端に位置する送達先端部が挙げられる。送達先端部は、混合を支援して渦巻流をもたらす円錐状頭部、渦巻状又は螺旋状壁部及び斜め壁部を含む様々な構成を含んでもよい。また、構成部品としては、送達先端部周りに配置された軸方向に拡張可能な弾性カバー又はキャップを挙げるこ

50

ともできる。カバー又はキャップは、出口開口が中に位置する、実質的に剛性のオーバーモールド構成部品を含んでもよい。上記及び他の構成部品を以下で詳細に説明する。

#### 【0012】

図1は、本発明の送達デバイスの1つの実施形態の様々な構成部品を示す。デバイスは、送達先端部100を含み、その送達先端部100は、概ね円筒形の横断面を有し、外方に延在する分注体110を含んでもよい。送達デバイスは、参照番号10とマーク付けされた近位(又は、第1の)端部、及び、参照番号20とマーク付けされた遠位(又は、第2の、つまり、「分注」)端部を有する。用語「近位の」及び「近位端」並びに「遠位の」及び「遠位端」は、本文書を通じて使用されることになり、先に説明した方向を全体的に指す。流体の分注又は送達は、遠位端20にて又は遠位端20近傍で行われる。近位端から遠位端までのそれぞれの構成部品の中心は、中心軸という。

10

#### 【0013】

デバイスは、その近位端にて、同時に流体を分注する注射器システムを含んでもよい。注射器システムは、概して、流体を収納する胴部又は胴部類、胴部へのプランジャの押し込みが流体を胴部の遠位端から出るように押し進める、それぞれの胴部に挿入されるプランジャ、及び、送達先端部を有する送達導管を含んでもよい。本発明の送達デバイスは、一般的な注射器システムの送達先端部として使用されてもよい。送達先端部は、放出の直前に流体を混合する混合又は予混合室を含んでもよいが、又は、流体は、出口開口から放出されるまで別々のままでもよい。送達先端部は、流体の流量を増大させる渦流室を含んでもよい。

20

#### 【0014】

例示的な注射器形式デバイスは、米国特許第5,116,315号、同第5,605,255号、及び同第6,063,055号で説明されているものを含み、これらは、それぞれ、全体が参照により本明細書に組み入れられる。米国特許第5,116,315号において教示されているデバイスは、マニホールド及び放出アセンブリを備える、混合組成での2つの流体の送達システムを開示している。放出アセンブリは、混合空間で流体を混合し、その後、アセンブリから送達された混合流体をスプレーで噴霧する。同様に、米国特許第5,605,255号に示す装置は、2つの注射器、接続片、予混合室、予混合室から下流の低減容積セクション、及び、混合物を噴霧する出口開口を有する液体混合物を噴霧する装置である。低減容積セクションは、均質化領域において終端する。米国特許第6,063,055号は、混合が混合ヘッド内で実行されるデバイスを例示している。上述したように、これらの3つの米国特許は、全体が参照により本明細書に組み入れられる。

30

#### 【0015】

本発明は、デバイスの送達先端部に関し、そのデバイスは、先に論じたように注射器形式のアセンブリに関連して使用されてもよい。送達内腔、つまり、マニホールドは、上述した注射器体から送達先端部まで延在してもよく、送達マニホールドは、主送達マニホールドの軸方向長さを延長する複数の内腔を含む。各内腔は、別個の胴部と流体連通し、流体材料を送達先端部に送達内腔に沿って移送するように設計される。各内腔の近位端は、胴部と流体連通する。本発明の送達先端部は、送達マニホールドの遠位端(20)に配置されてもよい。送達デバイスは、細長い送達内腔、つまり、マニホールドを必ずしも含む必要があるというわけではない。

40

#### 【0016】

図1を再び参照すると、送達先端部100は、外方に延在する分注体領域110を含むとともに、拡張された分注体領域110の近接する段付き領域120(図2A、図3Aに図示)を含んでもよい。続いて、遠位方向には(例えば、参照番号20の方には)、送達先端部100は、円錐状頭部130の実質的に中心に配置された軸方向に延在する先端部150となる、段付き領域120を円錐状頭部130に接続するフランジ170を含む。円錐状頭部130は、第1及び第2の流体出口ポート160を含んでもよく、その流体出口ポート160は、それぞれ、異なる流体内腔と流体連通する。所望であれば、円錐状頭

50

部 130 は、1 つ以上の螺旋状の又は螺刻された領域 140 を含んでもよく、その領域は、注射器から、及びそれぞれの出口ポート 160 の外側に放出されるときに、流体を押し進めて渦巻状に又は螺旋状に移動させるように働く。あるいは、螺刻されたか又は螺旋状の構成の代わりに、円錐状頭部 130 は、外方に延在する斜めの領域を含んでもよく、その斜めの領域は、また、出口ポート 160 から放出される流体にある程度の斜めの動作を与える。螺刻された / 螺旋状の、又は、斜めの領域 140 は、混合を支援するが、また、流体に増大した速度を与え、デバイスからの適切な分注を支援する。説明を通して、ヘッドは、円錐状頭部 (130) と称することになるが、ヘッドは完全に円錐でなくてもよいことを理解されたい。一部の態様において、頭部 130 は、球状、円弧状、又は、他の構成など、異なる非円錐形状を取ってもよい。

10

**【0017】**

送達先端部 100 の遠位端上に確保可能に設置されるキャップ又はカバーが設けられ、キャップは、略円筒体 200 を含み、その円筒体 200 は、変形可能な、伸張可能なエラストマ材料で作製される。円筒体 200 の近位端は、円周方向に取り囲む端壁 240 により画定された略開放端を有する。円筒体 200 が、必ずしも円筒形である必要があるというわけではないが、側壁が近位端から遠位端まで延びる (遠位端を含む)、送達先端部 100 の近位端にて開放内部をもたらすことが可能であるべきである。円筒体 200 は、側壁の外面から測定されるときに、約 2 ~ 10 mm の直径を有してもよく、腹腔鏡検査方法を含む、一部の態様において、側壁の外面から測定されるときに、約 5 mm の直径を有してもよい。

20

**【0018】**

円筒体 200 の内部内で、円筒体 200 の遠位端を形成するのは、実質的に剛性のオーバーモールド構成部品 210 であり、その構成部品 210 は、近位フランジ 220 を有してもよい。オーバーモールド 210 は、円筒体 200 の内部から出口開口又はオリフィス又は遠位開口部 230 を通って延在する開口を有する。したがって、遠位開口部 230 は、オーバーモールド 210 内にあり、円筒体 200 の内部から円筒体 200 の外側までの流体連通を作り出す。円筒体 200 は、端壁 240 が拡張された領域 110 と当接するように、送達先端部 100 上方に設けられるようにサイズ決め及び成形される。円筒体 200 の端壁 240 は、以下で説明するように、1 つ又は 2 つ以上の保持リングによって送達先端部 100 に固定される。オーバーモールド 210 の内部は、円錐状頭部 130 を受容するようにサイズ決め及び成形され、そのため、延在する先端部 150 は、2 つの構成部品が完全に嵌合され、弛緩状態にあるときに遠位開口部 230 内へ、かつ、遠位開口部 230 を通って延在するようになっている。

30

**【0019】**

一部の実施形態において、オーバーモールド 210 は、略サドル形式の形状を有してもよい。オーバーモールド 210 は、所望であれば、円筒体 200 内に埋め込まれてもよい。オーバーモールド 210 は、当業者に知られているように、共成形により、円筒体 200 の内側にオーバーモールド 210 をぴったりフィットすることにより、又は、接着剤の使用により円筒体 200 に固定することができる。オーバーモールド 210 は、円筒体 200 の遠位端全体にまたがる必要はないが、適切な整合及び封止をもたらすのに十分なサイズであるべきである。オーバーモールド 210 は、概ね平坦な遠位面を有してもよいが、又は、円錐又は段付き構成を有してもよい。オーバーモールド 210 の内部 (即ち、円筒体内の側) は、円錐状頭部 130 に対する適切なフィットをもたらすように成形及びサイズ決めされるべきである。内部は、構成部品の内面への封止剤の付着防止を促進するためになど、1 つ又は 2 つ以上の化学的又は物理的な被覆を含んでもよい。

40

**【0020】**

遠位開口部 230 は、結果として生じる混合組成物を含む、流体のいずれをも送達アセンブリから排出することを可能にするのに十分な大きさであるべきである。一部の実施形態において、遠位開口部 230 は、約 0.02 センチメートル ~ 約 0.04 センチメートル (約 0.008 インチ ~ 約 0.015 インチ)、より望ましくは、約 0.03 センチメ

50

ートル（約0.010インチ）の直径を有してもよい。より大きい開口部は、有害な流動上の影響を与える恐れがあり、その結果、不適切な送達となり、一方、より小さい開口部は、材料の送達を不適当に制限する恐れがある。遠位開口部230は、流体又は結果として生じる混合材料の噴霧に備え、これらの材料が、これらの材料が圧力下でオリフィスを出るときに噴霧されることを可能にするように適切にサイズ決めされるべきである。遠位開口部230は、望ましいことに、概ね円形の横断面を有するが、他の横断面が所望であれば使用されてもよい。

#### 【0021】

延在する先端部150及び遠位開口部230は、先端部150が遠位開口部230に挿入されたときにぴったりとした、望ましくは液密のフィットを可能にするように、同じ又は類似の横断面を有することが特に有用である。先端部150は、丸形状の遠位端、又は、鋭い遠位端を有してもよいが、又は、尖っているか又は平坦であってもよい。遠位開口部230は剛性オーバーモールド210の一部であるので、遠位開口部230は、直径が実質的に一定であることが好ましい。即ち、デバイス内で掛けられた力又は圧力の作用は、遠位開口部230の直径を拡張するべきではない。

10

#### 【0022】

送達デバイスは、送達先端部100に接続される送達チューブ400を含み、送達チューブ400は、注射器形式のアプリケーション内へ延在する。送達チューブ400は、近位端から遠位端まで送達チューブ400の軸方向長さを拡張する少なくとも1つ、好ましくは2つの流体内腔（図示せず）を含む。それぞれの流体内腔は、近位端にて注射器に流体接続し、特に1つの流体内腔は、（注射器胴部などの）1つの流体ハウジングと連通し、それぞれの流体内腔は、遠位端にて1つの流体出口ポート160と流体連通する。したがって、流体は、注射器（更に詳しくは、注射器の胴部から）から流体内腔を介して、かつ、流体出口ポート160の外側に進んでもよい。

20

#### 【0023】

所望であれば、送達デバイスは、図4に示すように、第1の保持リング410及び/又は第2の保持リング420を含んでもよく、それら保持リングは、送達デバイスの様々な構成部品上にぴったりフィットするようにサイズ決め及び成形される。保持リングは、先端部100へのキャップ200、及びキャップ200への挿入体210の機械式の固定を確保する一助となる。保持リングは、使用される場合、「圧着スリーブ」として機能し、内方の半径方向の圧力をエラストマ部品200に印加し、エラストマ部品を対抗する剛性要素間に捕捉する。リングは、ステンレス管材料など剛性材料から作製されてもよく、これにより、高強度をもたらし、比較的肉薄の壁部を有する。

30

#### 【0024】

円筒体200は、材料が軸方向に（例えば、遠位端の方に）伸張することが可能であるべきであるという条件で、任意の所望の材料で作製されていてもよい。適切な材料としては、例えば、シリコン、又は、他の熱硬化性エラストマ若しくは熱可塑性エラストマが挙げられる。1つの実施形態において、円筒体200を形成する材料は、50~70のショアAジユロメータ読取り値を有する材料を含む。円筒体200は、透明、半透明、又は不透明であってもよい。オーバーモールド210は、望ましくは、剛性が、又は少なくとも実質的に剛性であり、望ましくは、円筒体200を形成する材料よりも剛性である。例えば、オーバーモールド210は、少なくとも10だけ円筒体200を少なくとも上回る硬度を有する硬質プラスチック材から作製されていてもよい。オーバーモールド210は、オーバーモールド210の外形形状が流体の圧搾中に生成される流体圧力により実質的に歪まないように、硬質プラスチック材から作製されてもよい。オーバーモールド210の適切な材料としては、例えば、ポリカーボネート、ポリアミド、ABSなどの硬質熱可塑性樹脂が挙げられる。

40

#### 【0025】

図2A~図2Bは、弛緩状態の送達アセンブリの1つの実施形態を示す。弛緩状態にある間、圧力は送達アセンブリに能動的に掛けられず、したがって、遠位開口部230は、

50

閉鎖状態である。より好ましくは、遠位開口部 230 は、図 2 A でわかるように、遠位開口部 230 を介して先端部 150 を挿入することにより閉じられるか又は塞がれる。弛緩状態において、円筒体 200 は、送達先端部 100 の少なくとも一部の外周部上方に固定され、端壁 240 は、外方に延在する領域 110 の壁部と嵌合する。したがって、円錐状頭部 130 は、流体内腔開口部 160 と共に、円筒体 200 の周辺部内に収納される。また、弛緩状態において、オーバーモールド 210 の近位端は、フランジ 170 に押圧されてもよい。オーバーモールド 210 は、また、円錐状頭部 130 に押圧され、空間又は間隙が円錐状頭部 130 とオーバーモールド 210 との間に存在しないようになっている。先端部 100 は、送達先端部 100 の構成部品と、円筒体 200 又はオーバーモールド 210 と間に間隙、開口部、又は自由領域を有していない。別の言い方をすれば、円筒体 200 が弛緩状態にあるとき、円筒体 200 内に自由空間の容積量（「混合容積」）がほとんど又は全くない。

10

#### 【0026】

図 3 A ~ 図 3 B は、伸張状態又は分注中の状態の送達アセンブリを示す。わかるように、円筒形キャップ 200 は、軸方向に伸張されている。円筒形キャップ 200 の伸張は、流体又は流体類が圧力下で注射器から送達先端部アセンブリへ加圧されたときに掛けられた力を介して達成されてもよい。流体は、出口ポート 160 を介して送達アセンブリ内へ押し進められ、流体/流体類は、圧力を円筒体 200 の内部から掛ける。わかるように、円筒体 200 の側壁は、遠位方向（例えば、矢印 A の方向に）に伸張されている。オーバーモールド 210 は円筒体 200 に固定されていることから、円筒体 200 の壁部を伸張すると、同じ方向（例えば、遠位方向）にオーバーモールド 210 を移動させる。遠位方向の移動に起因して、オーバーモールド 210 は、遠位方向内に移動し、それにより、オーバーモールド 210 と円錐体 130 との間に分離が作り出され、それらの間に間隙（又は、開放容積測定領域）300 が形成される。円筒体 200 が伸張状態又は分注中の状態にあるとき、円筒体 200 内で自由空間量の増大があり、それにより、分注アセンブリ内に適切な混合容積が作り出される。力の印加による伸張の軸方向長さは、約 0.03 センチメートル ~ 約 0.2 センチメートル（約 0.01 インチ ~ 約 0.06 インチ）であってもよい。

20

#### 【0027】

間隙 300 の存在により、流体は、出口ポート 160 を通って、及び間隙 300 内へ流れることができる。流体は、力及び圧力が掛けられていることから、出口ポート 160 の外側に進み、したがって、互いと反応することができ、結果として生じる混合生成物が形成される。更に、螺旋状又は斜めの領域 140 により流体が渦巻状に移動させられた場合、混合間隙 300 内にある間の流量速度は増大される。渦巻状又は螺旋状の移動は、圧力下にある間、第 1 及び第 2 の流体（及び、同時に掛けられる任意の他の流体）の混合及び分注に役立つ。これにより、結果として、効率的な混合、及び、遠位開口部 230 から出て標的部位上に直接反応材料を適切に分注する能力が得られる。開口部又は間隙 300 は、開口部がその中の流体成分の混合を可能にするのに十分な大きさであるべきであるという条件で、任意の所望の容積測定サイズを有してもよい。一部の実施形態において、間隙 300 は、少なくとも約 0.4 mm<sup>3</sup> のサイズを有してもよい。

30

40

#### 【0028】

混合容積（即ち、間隙 300 のサイズ）は、間隙 300 空間内へ流体成分を押し進めることにより掛けられる圧力の結果として作り出され、円筒体 200 の伸張は、円筒体 200 が分注先端部 100 に固定されている間に（保持リング 420 を介してなど）生じる。間隙 300 は、十分な圧力が円筒体 200 に対して印加されている限り、開いたままとなる。送達アセンブリに入る流体に掛かる圧力を中止することによりなど、十分な圧力がない場合、円筒体 200 は、静止状態に収縮する場合があります。図 2 A 及び図 2 B で描写されている「静止」位置にアセンブリを戻す。静止位置に戻ると、デバイスは、閉鎖され、残留流体及び結果として生じる混合材料は、取り除かれて、遠位開口部 230 を介して残留流体及び結果として生じる混合材料が排出される。

50

## 【0029】

図4は、送達デバイス及び送達デバイスの送達ヘッドの拡大図を示す。図4のデバイスにおいて、長形管400が使用され、前述したような送達先端部100が、遠位端(20)にある。閉鎖状態において、例えば、力が円筒体200に作用されていないとき、軸方向に延在する先端部150は、遠位開口部230を通過して延在し、流体は、遠位開口部230が延在する先端部150により塞がれた後に遠位開口部230を通過することを阻止されるだけでなく、延在する先端部150が開口部230を通過して延在するとき、その先端部は、遠位開口部230内に収容されていた可能性がある一切の残留流体又は材料を押し出す。

## 【0030】

力が遠位方向に流体に塗布される間など、使用中、流体成分は、混合空間(間隙300)において混合され、結果として生じる混合物は、遠位開口部230の外側に圧力下で押し進められ、結果として生じる混合物は、望ましい標的部に塗布される。混合物は標的部の領域上に直接又はその領域内に分注されるべきであることから、圧力が流体に掛けられる前に、創傷部位又は他の適切な送達部位など、標的部と遠位開口部230を整合させることが望ましい。結果として生じる混合後の材料はフィブリンである場合に、トロンビン溶液の第1の流体及びフィブリノーゲン溶液の第2の流体など、流体が生体流体であるとき、結果として生じる混合材料を目的の部に直接送達することが特に有用である。これらの2つの生体成分の反応は、かなり急速に発生し、最近混合した生成物の直接の塗布は、適切な送達及び封止をもたらすために重要である。本発明は、流体又は流体類を排出して、更に混合するためにガスを使用を必要とせずに混合組成物を分注することが可能であってもよく、ガス支援を必要とせずにスプレー的な送達で混合組成物を分注することが可能であってもよい。生物製剤系でも非生物製剤系でも、他の2液型封止剤、接着剤、又は止血剤を使用することができることを理解されたく、このような2液型封止及び/又は止血組成物は、当業者によく知られている。

## 【0031】

反応材料の送達が停止されるべきであるとき、ユーザが十分な材料を分注したので、又は、ユーザが異なる標的部に移動することを望むので、又は、分注される流体が交換又は補充されなければならないので、を問わず、目詰まりを低減する送達先端部を有することは、極めて有用である。上述したように、フィブリノーゲン及びトロンビンなど、特定の流体類の反応は、非常に素早く発生し、結果として粘着性の封止剤になる。この点を踏まえて、当業者は、分注用先端部内に、特に分注用先端部の混合領域、又は混合室内に残された残留する流体は、依然として先端部内にある間に封止剤を形成する傾向を有するものであると理解するであろう。出発原料及び反応後の材料を含む流体材料が送達先端部の内側から除去されない限り、目詰まりが予想されることになる。目詰まりにより、送達先端部が制限付き用途のものとなり、先端部を交換することが必要となるか、又は、少なくとも、流体又は材料のその後の洗浄及び除去が必要となり、これは、時間が掛かり達成し難いステップである。

## 【0032】

送達先端部100及び円筒体200を含む本デバイスで、流体の素早くかつ効率的な除去をユーザによる更なる努力なしで達成することができる。ユーザが、前述したように注射器を押し進めることを介してなど、圧力を掛けることを中止すると、円筒体200は、弛緩状態に戻り始める。円筒体200が弛緩状態に戻るとき、円筒体200の壁部は、軸方向に圧縮し、オーバーモールド210は、近位方向に引き戻され、オーバーモールド210は、間隙300の容積測定サイズを低減し、オーバーモールド210の内部は、円錐状頭部130に接触する。間隙300のサイズが低減されると、混合成分を含む流体は、遠位開口部230から押し出される。これらの流体及び混合成分は、間隙300の容積測定サイズがゼロに又はその近くになるまで遠位開口部230から押し出される。

## 【0033】

この時点で、混合成分を含む、流体又は流体類の全て又は有意な量は、円筒体200の

10

20

30

40

50

内部から除去されており、望ましくは、オーバーモールド 210 は、円錐状頭部 130 と実質的に接触する。遠位開口部 230 を阻止する残留流体がほとんど又は全くないことを確実にするために、円錐状頭部 130 には、軸方向に延在する先端部 150 が装備され、この先端部 150 は、円筒体 200 が軸方向に圧縮されるときに遠位開口部 230 を介してかつ遠位開口部 230 の外側に付勢される。最も望ましくは、軸方向に延在する先端部 150 の外周部は、軸方向に延在する先端部 150 が開口部 230 を通ってぴったりフィットするように、遠位開口部 230 の内周部にほぼ等しい。軸方向に延在する先端部 150 は、遠位開口部 230 より大きい直径を有するが、軸方向に延在する先端部 150 は、遠位開口部 230 内にぴったりフィットするように圧縮することが可能であることが望ましい場合があるであろう。軸方向に延在する先端部 150 の外周部は、遠位開口部 230 の内周部に実質的に又は完全に接触し、それにより、任意の残留封止剤を押し又は付勢により遠位開口部 230 から出し、遠位開口部 230 を介した出入りが阻止されることが特に望ましい。本発明は、流体圧搾が中止されると、生体液及び結果として生じる混合組成物を含む、残留流体の自動パージを提供する。

10

#### 【0034】

本発明は、送達アセンブリを提供し、その送達アセンブリは、静止状態において（即ち、その上に力の作用なしで）、円錐状頭部 130 とオーバーモールド 210 との間でゼロ容積又はゼロ容積に近い領域をもたらす。この構成により、したがって、圧力が流体材料を担持する内腔から除去された後に、作り出された容積測定空間内にフィブリンなど結果として生じる混合生成物が作り出されるのが回避される。

20

#### 【0035】

これにより、ユーザは、その後の生体封止剤圧搾で分注アセンブリ内の残留する未反応、反応済み、又は、硬化済み流体を除去することができる。少量の反応材料（例えば、フィブリン）がたまたま容積測定空間 300 内に形成され、円筒体 200 の収縮後にこの空間内に残った場合、このような少量は、生物材料を担持する内腔に圧力がその後に印加されると遠位開口部 230 の外側に素早く排出されることになる。

#### 【0036】

円筒体 200 は、望ましくは、送達アセンブリを繰り返し使用することができるように、軸方向に（近位及び遠位に）複数回伸張することが可能である。最も好ましくは、円筒体 200 は、弾性を失わずに又は破断なしで少なくとも 25 回、少なくとも 50 回、少なくとも 100 回、又は少なくとも 1000 回伸張されてもよい。更に、保持リング 410、420 は、円筒体 200 が伸張及び収縮される少なくとも同じ回数で、円筒体 200 の位置を維持することを含め、反復使用を可能にするのに十分な耐久性があるべきである。

30

#### 【0037】

図 5 A 及び図 5 B は、分注中の状態（図 5 A）及び閉鎖状態（図 5 B）の送達先端部の代替構成を示す。前述したようなデバイスと同様に、分注デバイスは、送達導管又は内腔 500 を含み、送達導管又は内腔 500 は、周辺部内に第 1 の流体内腔 510 及び第 2 の流体内腔 520 を収容する。先端部は、カバー 540 と当接する、外方に延在するリング 530 を含む。カバーは、遠位開口部 550 を含み、その遠位開口部 550 を通って、流体又は反応材料を送達デバイスから排出することができる。図 5 A でわかるように、第 1 の流体 515 及び第 2 の流体 525 は、それぞれの内腔（第 1 の流体内腔 510 及び第 2 の流体内腔 520）を介して圧搾される。図示されていないが、それぞれの内腔 510、520 の近位端は、胴部又は他の流体を含むデバイスと連通する。閉鎖位置にあるとき、図 5 B でわかるように、伸張先端部 560 は遠位開口部 550 を通って突出し、それにより、遠位開口部 550 内の残留材料が除去され、遠位開口部 550 を通る流体の流れが阻止される。

40

#### 【0038】

図 6 は、前述したのと同じ一般的な構成部品を含め、送達先端部の別の可能な構成を示す。わかるように、送達先端部は、外方に延在するリング 530、カバー 540、及び開口部 550 を含む。図 6 の先端部は、別個のオーバーモールド 545 も含み、その別個の

50

オーバーモールド545は、カバー540の遠位端に位置する。開口部550は、オーバーモールド545内に、かつ、オーバーモールド545を通して位置し、カバー540の内側から送達デバイスの外側までの流体連通をもたらす。使用される場合、オーバーモールド545は、カバー540より剛性であり、それにより、カバー540を圧力下で拡張することができるが、オーバーモールド545の構造体及び剛性は維持される。

#### 【0039】

図7は、本発明において有用な分注デバイスを示す。分注デバイスは、上述の送達先端部又はカバーのいずれかと共に使用されてもよい。図7の分注デバイスは、内腔500を含み、その内腔500は、遠位端にて第1の流体開口部570及び第2の流体開口部580を含む。第1の流体開口部570は、第1の流体内腔510の遠位端にあり、一方、第2の流体開口部580は、第2の流体内腔520の遠位端にある。わかるように、第1の流体515は、第1の流体開口部570を出て、第2の流体525は、第2の流体開口部580を出る。図7の分注デバイスは、伸張先端部560を含む。図7の混合デバイスの遠位端の拡大図である図8でわかるように、第1の流体開口部570は、第1の斜めの壁部575と関連していてもよく、第2の流体開口部580は、第2の斜めの壁部585と関連があってもよい。斜めの壁部(575、585)の使用は、流体がそれぞれの内腔開口部から押し出されて混合室に入るときに流体を混合する際に有用であり得る。流体は力を受けて移動しており、斜めの壁部で、乱流又は回転混合が達成されてもよい。更に、斜めの壁部(575、585)の使用は、流体が分注デバイスを介して押し進められるときに流体の速度を増大させるのを支援し、開口部550を介する適切な送達を支援する。

#### 【0040】

図9～図14は、送達先端部の別の描写を示し、その送達先端部は、前述の一般的な特徴部及び構成部品を含む。送達先端部は、第1の流体内腔510、及び第1の流体内腔510を通して延在する第2の流体内腔520を有するシャフト500を含む。シャフト500の遠位端には、外方に延在するリング530があり、拡張可能なカバー540が、リング530に固定される。カバー540の遠位端には、オーバーモールド545があり、出口開口部550は、先に説明したようにオーバーモールド545を通して延在する。図12～図14でわかるように、デバイスは、フランジ590を含み、フランジ590に対してカバー540は、混合開放空間又は混合室の近位端を形成するために当接してもよい。図14でわかるように、混合デバイスの遠位端は、伸張先端部560、第1の流体開口部570、第2の流体開口部580、第1の斜めの壁部575、及び第2の斜めの壁部585を含む。斜めの壁部575、585は、例えば、攪拌及び混合を支援する螺旋状のねじ山又は隆起部分つまり隆起部を含め、他の混合補助具と置き換えられてもよい。

#### 【0041】

オーバーモールド545を含め、カバー540の遠位端の内部は、望ましくは、デバイスが「閉鎖」位置にあるときに、第1及び第2の流体開口部570、580を含め、混合デバイスの遠位端に当接する。したがって、オーバーモールド545の内部領域は、混合デバイスの遠位端と嵌合してそれらの間の間隙の閉鎖を可能にするように成形及びサイズ決めされるべきである。力がカバー540に作用されるとき、カバーは、遠位方向に軸方向に伸張し、流体が放出されて混合することができる開口部又は混合室が作り出される。流体に作用する力により生じる圧力は、混合、及び開口部550を介した混合材料の放出を引き起こす。圧力が除去されたとき、カバー540は、伸張を中止し、その望ましい弛緩状態に戻り、オーバーモールド545は、近位方向に引き戻される。近位方向にあるとき、オーバーモールド545は、混合デバイスに当接し、残留流体又は材料は、開口部から押し出されて、流体開口部570、580を閉鎖する。

#### 【0042】

本発明は、多流体材料を分注する方法を提供し、流体は、結果として生じる反応材料又は反応組成物を形成するために互いと反応する。第1及び第2の流体は、注射器の胴部においてなど別個の隔室内に収納される。圧力が胴部に掛けられたとき、代表的な注射器形式のアセンブリにおいてなど、それぞれの流体は、独自の流体内腔を介して送達先端部1

10

20

30

40

50

00内へ進む。送達先端部100の端部には、それに関連した第1の内腔開口部160及び第2の内腔開口部170を有する円錐状頭部130がある。円錐状頭部130は、螺旋状のリブ又は斜めの壁部140など混合及び分注補助具を有してもよく、軸方向に延在する先端部150を有してもよい。送達先端部100の外側を取り囲むのは、先に説明したように、オーバーモールド210及び開口部230を含め、弾性カバー200である。

#### 【0043】

使用中、流体が内腔を介して送達先端部100に押し進められたとき、圧力が、流体に作用する力に起因して発生し、それにより、円筒体200の側壁の遠位伸張をもたらす。側壁が遠位に伸張するとき、円筒体200の遠位端は、オーバーモールド210を含め、遠位方向に移動され、それにより、円錐状頭部130とオーバーモールド210との間の間隙300が開かれる。第1及び第2の流体は、その後、それぞれ、第1及び第2の内腔開口部160、170から放出されて、間隙300に入ることができる。流体に作用する圧力及び力に起因して、流体は、間隙300内で移動し、互いに混合させられ、結果として生じる混合材料又は組成物が形成される。デバイスが混合及び分注補助具（螺旋状又は斜めの壁部140など）を含む場合、流体は、増大した速度にて、及び/又は、結果として混合過程の混合の向上となる移動の指向性が付加されて移動し、結果としてスプレー的な送達になってもよい。

#### 【0044】

オーバーモールド210が遠位に移動済みであるので、遠位開口部230は開放状態で、間隙300と流体連通する。第1及び第2の流体及び結果として生じる混合材料は、開口部230を介してデバイスの遠位端を介して放出される。第1及び第2の流体が開口部230から放出される前に互いに完全に混合されることが望ましいが、一部の残留する第1及び/又は第2の流体は、開口部230から放出されてもよいことが理解される。このような及びトロンピン及びフィブリノーゲン、特定の化学的特性間のほぼ即座の反応を考慮すると、たとえ一部の残留する第1又は第2の流体が開口部230を介して放出されるにしても、デバイスから放出されたすぐ後に反応する可能性がある。放出された材料は、創傷の部位又は手術部位など、目的の部位に直接塗布される。流体上に生成された力のレベルに応じて、更に、斜めの/螺旋状の壁部140などの分注補助具が使用されるかどうかにかかわらず、材料は、開口部230から放出されると霧化されてもよい。

#### 【0045】

ユーザが、注射器又は二重胴部注射器を押下することを中止することによりなど、圧力を放出するとき、第1及び第2の流体は、送達先端部100から押し出されなくなり、したがって、円筒体200に掛けられた圧力は、低減されるか、又は、完全に停止される。圧力及び力の欠如によって、円筒体200の側壁は、初期の弛緩状態に自然収縮し、それにより、オーバーモールド210は近位方向に引かれる。オーバーモールド210を円錐状頭部130の方へ近位に引くことにより、間隙300が低減され、残留流体又は反応材料は、遠位開口部230から押し出される。望ましくは、オーバーモールド210の内側は、円錐状頭部130と密接に嵌合し、ゼロに近い容積サイズがそれらの間に作り出され、一切の残留材料は、開口部230を介して本質的に搾り取られる。更に、一部の態様において、円錐状頭部130は軸方向に延在する先端部150を含み、その軸方向に延在する先端部150は、遠位開口部230を介してぴったりフィットし、更なる残留材料（流体又は反応材料）をデバイスから除去して、使用されていないときに遠位開口部230を更に塞ぐ。デバイスが再び使用されるとき、流体又は材料の除去のために、間隙300内に残る流体又は他の材料はほとんど又は全くなく、遠位開口部230を塞ぐか又は目詰まりさせる材料はほとんど又は全くない。

#### 【0046】

本発明は、送達先端部からの圧搾前に流体の完全な混合を促進し、これにより、結果的に、機械的特性の向上及び硬化時間の高速化、更には、流出量少量化が得られる。軸方向に延在する先端部（使用される場合）に加えて、オーバーモールドと円錐状頭部との間の嵌合の使用は、残留材料又は流体の自動パージを提供し、封止剤などの硬化材料を含め、

10

20

30

40

50

残りの混合成分を除去することができる。

【0047】

図15に示すように、図9のデバイスと類似の試作送達デバイスを使用して、様々な時間休止後に生物材料を混合及び圧搾した。トロンピン及びフィブリノーゲンの溶液を試作送達デバイスを使用して混合し、圧搾バースト間に様々な時間遅延又は休止でバーストモードで圧搾した。具体的には、トロンピン及びフィブリノーゲン溶液の混合により形成されたフィブリン封止剤を、秒単位の休止、つまり、60秒休止及び90秒休止を含め、中断/休止を行いながら圧搾し、ニュートン単位の圧搾力を圧搾時間(分)に対してプロットし、それぞれのバーは、圧搾バーストに対応し、バー間の間隔は、圧搾中断/休止を示すものであった。図15でわかるように、7分の総実験時間にわたる様々な中断又は休止時間周期後には圧搾力の有意な増大はなく、総数7回の圧搾バーストを、30秒中断/休止(チャートの第1の2つのバー)、60秒中断/休止(チャートの第2と第3、第3と第4、第4と第5のバー間の間隔)、90秒中断/休止(チャートの第5と第6、第6と第7のバー間の間隔)により分離させた。データにより、使用間の送達デバイスの目詰まり及び閉塞がほとんど又は全くなかったことがわかる。

10

【実施例】

【0048】

2つの材料の混合及び結果として生じる混合材料の分注を達成する際に有用なデバイスの一例として、デバイスは、(i)近位端及び遠位端と、外面とを有する分注デバイスであって、第1の内腔及び第2の内腔を含み、それぞれの内腔は、近位端及び遠位端を有し、第1の内腔は第1の流体を移送し、第2の内腔は第2の流体を移送する、分注デバイスと、(ii)開放近位端、遠位端、並びに、近位端及び遠位端を接続する周側壁を有し、開放空間を近位端と遠位端との間に形成するキャップであって、キャップの近位端は、分注デバイスの遠位端に弾性的に固定され、キャップの遠位端は、キャップの遠位端を通して開放空間へ延在する出口開口を有する、キャップと、(iii)キャップの遠位端の内面及び分注デバイスの遠位端の嵌合により形成された、本質的にゼロの開放空間内の第1の容積部と、(iv)力がキャップに印加されたときに、キャップの遠位端の内面と分注デバイスの遠位端との間に形成された、ゼロより大きい開放空間内の第2の容積部を含む、送達先端部を含む。

20

【0049】

前述した実施例のデバイスにおいて、第2の容積部は、分注デバイスの遠位端に対するキャップの変位のために作り出されてもよい。

30

【0050】

前述した実施例のどちらかのデバイスにおいて、周側壁は、軸方向に伸張可能であってもよい。

【0051】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、キャップは、オーバーモールドを有してもよい。

【0052】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、出口開口は、オーバーモールド内にあってもよい。

40

【0053】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、側壁は、分注デバイスの外側の周りに延在してもよい。

【0054】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、キャップは、少なくとも保持リングにより所定の位置に保持されてもよい。

【0055】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、第2の容積部は、約 $0.4\text{ mm}^3$ であってもよい。

50

## 【 0 0 5 6 】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、分注デバイスの遠位端は、円錐体を含んでもよい。

## 【 0 0 5 7 】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、オーバーモールドの内面は、円錐体と嵌合するようにサイズ決め及び成形されてもよい。

## 【 0 0 5 8 】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、円錐体は、軸方向の、遠位に延在する先端部を含んでもよい。

## 【 0 0 5 9 】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、遠位に延在する先端部は、出口開口内にぴったりフィットしてもよい。

## 【 0 0 6 0 】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、力は、内腔を介して流体を加圧することにより印加されてもよい。

## 【 0 0 6 1 】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、分注デバイスは、サイクロンミキシング (cyclonic mixing) を含んでもよい。

## 【 0 0 6 2 】

前述した実施例のいずれかのデバイスにおいて、第 1 の流体はフィブリノーゲンを含んでもよく、第 2 の流体はトロンピンを含む。

## 【 0 0 6 3 】

別の実施例において、前述した実施例のいずれかのデバイスを使用する方法がある。

## 【 0 0 6 4 】

上記の例で説明する方法において、方法は、( i ) 第 1 の流体を第 1 の内腔を介して、第 2 の流体を第 2 の内腔を介して押し進めるステップと、( i i ) 第 1 及び第 2 の流体を第 1 及び第 2 の内腔の開放遠位端を介して付勢するステップと、( i i i ) 圧力をキャップに掛け、それにより、キャップの側壁を遠位方向に伸張させて、キャップの遠位端を円錐体から遠位に離れて移動させて、混合間隙を形成するステップと、( i v ) 第 1 及び第 2 の流体を混合間隙内で混合し、結果として生じる混合生成物を形成するステップと、( v ) 混合生成物を開口を介して放出するステップと、を含んでもよい。

## 【 0 0 6 5 】

前述した実施例のいずれかの方法において、キャップに掛かる圧力は、流体が第 1 及び第 2 の内腔の開放遠位端から押し出されることにより生じてもよい。

## 【 0 0 6 6 】

前述した実施例のいずれかの方法において、混合間隙は、開放空間であってもよい。

## 【 0 0 6 7 】

前述した実施例のいずれかの方法において、第 1 の流体はフィブリノーゲンを含んでもよく、第 2 の流体はトロンピンを含む。

## 【 0 0 6 8 】

前述した実施例のいずれかの方法において、結果として生じる混合生成物は、フィブリンであってもよい。

## 【 0 0 6 9 】

前述した実施例のいずれかの方法において、方法は、混合生成物を放出する前に開口を標的部位と整合させるステップを更に含んでもよい。

## 【 0 0 7 0 】

前述した実施例のいずれかの方法において、標的部位は、創傷の部位又は手術部位であってもよい。

## 【 0 0 7 1 】

別の実施例において、送達先端部を含む分注装置があり、送達先端部は、( i ) 第 1 の

10

20

30

40

50

流体通路及び第 2 の流体通路であって、それぞれの流体通路が開放遠位端を有する、第 1 の流体通路及び第 2 の流体通路と、( i i ) ヘッドピースを含む渦流室であって、それぞれの流体通路の遠位端が渦流室と流体連通する、渦流室と、( i i i ) 渦流室内の混合領域と、( i v ) 渦流室の周りに位置する拡張可能な外側カバーであって、拡張可能な外側カバーに作用される力がない場合には混合領域をゼロ容積まで低減する、拡張可能な外側カバーと、( v ) 拡張可能な外側カバー内の出口オリフィスであって、力が拡張可能な外側カバーに作用されるときに開放状態であり、その出口オリフィスを介して、流体又は流体類は、混合領域から分注されてもよい、出口オリフィスと、( v i ) 任意選択的に、拡張可能な外側カバーに作用される力がない場合には出口オリフィスを占有し、それによって、出口オリフィスからその中に収容される一切の流体又は流体類を除去するピンを含む。

【 0 0 7 2 】

上記の例の装置において、混合領域がゼロ容積であるとき、カバーは、それぞれの通路からの流れを遮断してもよい。

【 0 0 7 3 】

上記の例の装置において、ピンは、ヘッドピース上にあってもよい。

【 0 0 7 4 】

上記の例の装置において、拡張可能な外側カバーは、遠位端、開放近位端、及び周側壁を有してもよい。

【 0 0 7 5 】

上記の例の装置において、出口オリフィスは、カバーの遠位端にあってもよい。

【 0 0 7 6 】

上記の例の装置において、カバーは、遠位端にて剛性オーバーモールドを含んでもよい。

【 0 0 7 7 】

上記の例の装置において、オーバーモールドの内面は、ヘッドピースと嵌合してもよい。

【 0 0 7 8 】

上記の例の装置において、保持リングは、カバーをヘッドピースに接続してもよい。

【 0 0 7 9 】

上記の例の装置において、デバイスは、周側壁、カバーの遠位端、及びヘッドピース、により形成された渦流室を更にも含む。

【 0 0 8 0 】

上記の例の装置において、渦流室は、渦流室内の流体の渦巻きを支援するために螺旋状又は斜めの壁部を含んでもよい。

【 0 0 8 1 】

〔実施の態様〕

( 1 ) 送達先端部からの分注前に第 1 の流体及び第 2 の流体材料を混合するデバイスであって、

( i ) 近位端及び遠位端と、外面とを有する分注デバイスであって、第 1 の内腔と、第 2 の内腔とを含み、それぞれの内腔は、近位端と、遠位端とを有し、前記第 1 の内腔は、前記第 1 の流体を移送し、前記第 2 の内腔は、前記第 2 の流体を移送する、分注デバイスと、

( i i ) 開放近位端と、遠位端と、前記近位端及び前記遠位端を接続する周側壁とを有し、開放空間を前記近位端と前記遠位端との間に形成するキャップであって、前記キャップの前記近位端は、前記分注デバイスの前記遠位端に弾性的に固定され、前記キャップの前記遠位端は、前記キャップの前記遠位端を通して前記開放空間へ延在する出口開口を有する、キャップと、

( i i i ) 前記キャップの前記遠位端の内面及び前記分注デバイスの前記遠位端の嵌合により形成された、本質的にゼロの前記開放空間内の第 1 の容積部と、

10

20

30

40

50

(iv) 力が前記キャップに印加されたときに、前記キャップの前記遠位端の前記内面と前記分注デバイスの前記遠位端との間に形成された、ゼロより大きい前記開放空間内の第2の容積部と、

を備える、デバイス。

(2) 前記第2の容積部は、前記分注デバイスの前記遠位端に対する前記キャップの変位のために作り出されている、実施態様1に記載のデバイス。

(3) 前記周側壁は、軸方向に伸張可能である、実施態様1又は2に記載のデバイス。

(4) 前記キャップは、オーバーモールドを有する、実施態様1～3のいずれかに記載のデバイス。

(5) 前記出口開口は、前記オーバーモールド内にある、実施態様4に記載のデバイス。

10

#### 【0082】

(6) 前記側壁は、前記分注デバイスの外側の周りに延在する、実施態様1～5のいずれかに記載のデバイス。

(7) 前記キャップは、少なくとも1つの保持リングにより所定の位置に保持されている、実施態様1～6のいずれかに記載のデバイス。

(8) 前記第2の容積部は、約 $0.4\text{ mm}^3$ である、実施態様1～7のいずれかに記載のデバイス。

(9) 前記分注デバイスの前記遠位端は、円錐体を含む、実施態様1～8のいずれかに記載のデバイス。

20

(10) 前記オーバーモールドの前記内面は、前記円錐体と嵌合するようにサイズ決め及び成形されている、実施態様4～8のいずれかに従属する実施態様9に記載のデバイス。

#### 【0083】

(11) 前記円錐体は、軸方向の、遠位に延在する先端部を含む、実施態様9に記載のデバイス。

(12) 前記遠位に延在する先端部は、前記出口開口内にぴったりフィットする、実施態様11に記載のデバイス。

(13) 力は、内腔を介して流体を加圧することにより印加される、実施態様1～12のいずれかに記載のデバイス。

30

(14) 前記分注デバイスは、サイクロンミキシングを含む、実施態様1～13のいずれかに記載のデバイス。

(15) 前記第1の流体は、フィブリノーゲンを含み、前記第2の流体は、トロンピンを含む、実施態様1～14のいずれかに記載のデバイス。

#### 【0084】

(16) 実施態様1～15のいずれかに記載のデバイスを使用する、方法。

(17) 前記方法が、

(i) 第1の流体を第1の内腔を介して、第2の流体を第2の内腔を介して押し進めるステップと、

(ii) 前記第1及び第2の流体を第1及び第2の内腔の前記開放遠位端を介して付勢するステップと、

40

(iii) 圧力を前記キャップに掛け、それにより、キャップの前記側壁を遠位方向に伸張させて、キャップの前記遠位端を円錐体から遠位に離れて移動させて、混合間隙を形成するステップと、

(iv) 前記第1及び第2の流体を前記混合間隙内で混合し、結果として生じる混合生成物を形成するステップと、

(v) 前記混合生成物を前記開口を介して放出するステップと、

を含む、実施態様16に記載の方法。

(18) 前記キャップへの前記圧力は、前記流体が第1及び第2の内腔の前記開放遠位端から押し出されることにより生じる、実施態様16又は17に記載の方法。

50

(19) 前記混合間隙は、前記開放空間である、実施態様16~18のいずれかに記載の方法。

(20) 前記第1の流体は、フィブリノーゲンを含み、前記第2の流体は、トロンピンを含む、実施態様16~19のいずれかに記載の方法。

【0085】

(21) 前記結果として生じる混合生成物は、フィブリンである、実施態様20に記載の方法。

(22) 前記混合生成物を放出する前に前記開口を標的部位と整合させるステップを更に含む、実施態様16~21のいずれかに記載の方法。

(23) 前記標的部位は、創傷の部位又は手術部位である、実施態様22に記載の方法。

(24) 送達先端部を備える分注デバイスであって、前記送達先端部は、

(i) 第1の流体通路及び第2の流体通路であって、それぞれの流体通路が開放遠位端を有する、第1の流体通路及び第2の流体通路と、

(ii) ヘッドピースを含む渦流室であって、それぞれの流体通路の前記遠位端が前記渦流室と流体連通する、渦流室と、

(iii) 前記渦流室内の混合領域と、

(iv) 前記渦流室の周りに位置する拡張可能な外側カバーであって、前記拡張可能な外側カバーに作用される力がない場合には前記混合領域をゼロ容積まで低減する、拡張可能な外側カバーと、

(v) 前記拡張可能な外側カバー内の出口オリフィスであって、力が前記拡張可能な外側カバーに作用されるときに開放状態であり、該出口オリフィスを介して、流体又は流体類は、前記混合領域から分注されてもよい、出口オリフィスと、

(vi) 任意選択的に、前記拡張可能な外側カバーに作用される力がない場合には前記出口オリフィスを占有し、それによって、前記出口オリフィスからその中に収容される一切の流体又は流体類を除去するピンと、

を含む、分注デバイス。

(25) 前記混合領域がゼロ容積であるとき、前記カバーは、それぞれの通路からの流れを遮断する、実施態様24に記載のデバイス。

【0086】

(26) 前記ピンは、前記ヘッドピース上にある、実施態様24又は25に記載のデバイス。

(27) 前記拡張可能な外側カバーは、遠位端と、開放近位端と、周側壁とを有する、実施態様24~26のいずれかに記載のデバイス。

(28) 前記出口オリフィスは、前記カバーの前記遠位端にある、実施態様27に記載のデバイス。

(29) 前記カバーは、前記遠位端にて剛性オーバーモールドを含む、実施態様24~28のいずれかに記載のデバイス。

(30) 前記オーバーモールドの前記内面は、前記ヘッドピースと嵌合する、実施態様29に記載のデバイス。

【0087】

(31) 保持リングは、前記カバーを前記ヘッドピースに接続する、実施態様24~30のいずれかに記載のデバイス。

(32) 前記周側壁と、前記カバーの前記遠位端と、前記ヘッドピースと、により形成された渦流室を更に備える、実施態様24~31のいずれかに記載のデバイス。

(33) 前記渦流室は、前記渦流室内の流体の渦巻きを支援するために螺旋状又は斜めの壁部を含む、実施態様32に記載のデバイス。

10

20

30

40

【 図 1 】

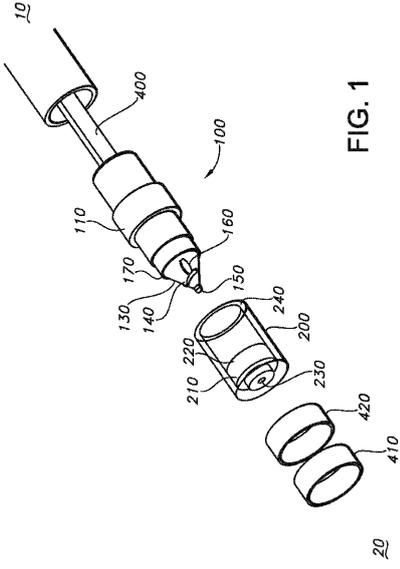


FIG. 1

【 図 2 A 】

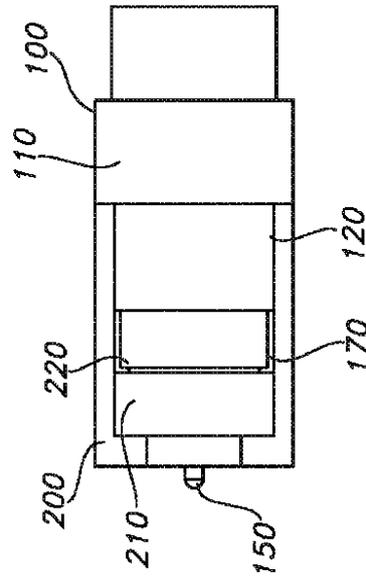


FIG. 2A

【 図 2 B 】

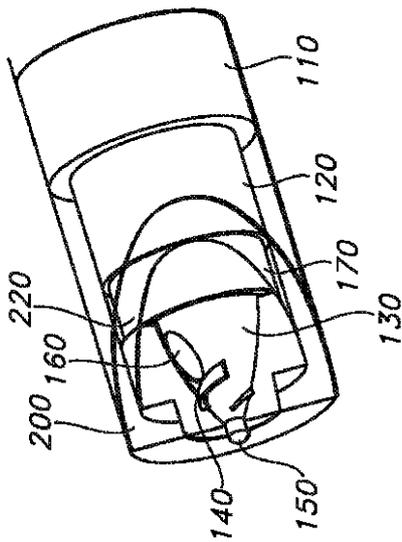


FIG. 2B

【 図 3 A 】

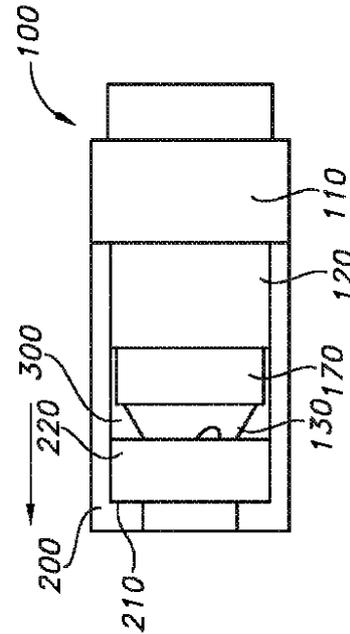


FIG. 3A

【 図 3 B 】

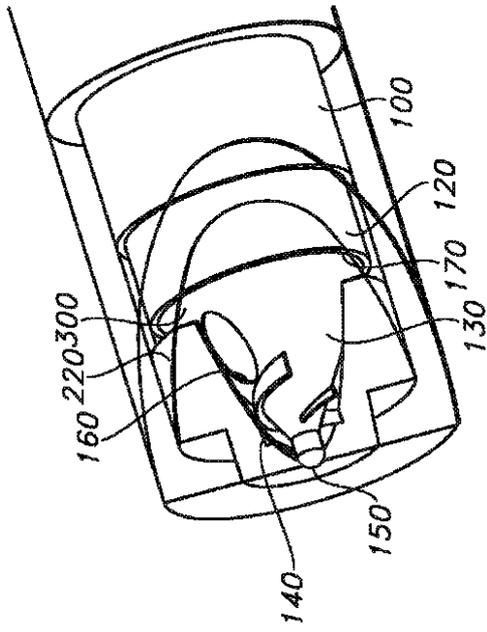


FIG. 3B

【 図 4 】

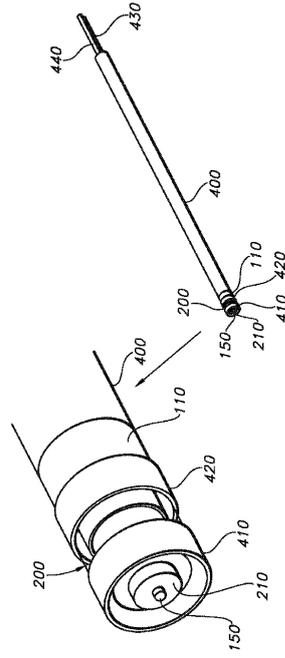


FIG. 4

【 図 5 A 】

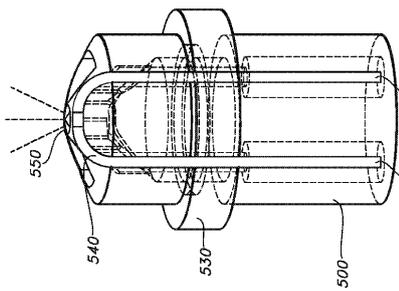


FIG. 5A

【 図 5 B 】

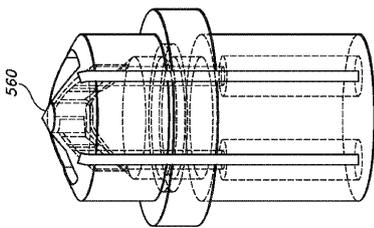


FIG. 5B

【 図 6 】

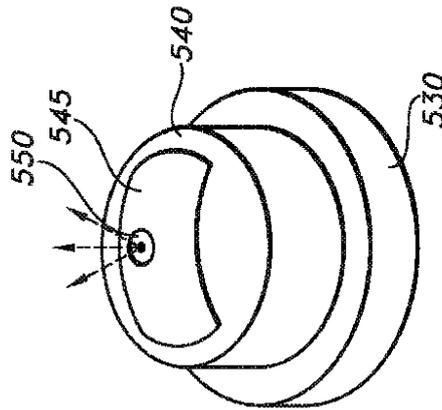


FIG. 6

【 図 7 】

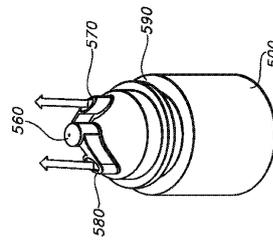


FIG. 7

【 図 8 】

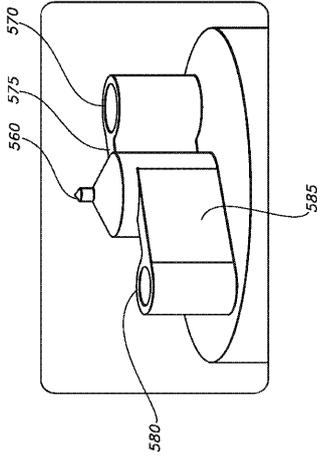


FIG. 8

【 図 9 】

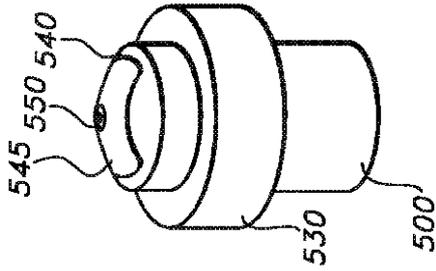


FIG. 9

【 図 1 2 】

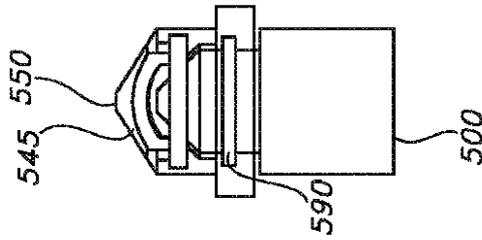


FIG. 12

【 図 1 3 】

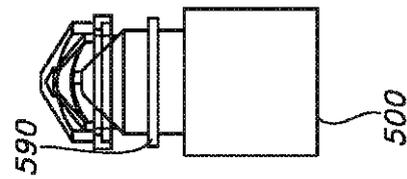


FIG. 13

【 図 1 4 】

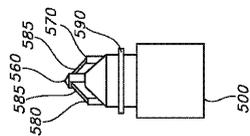


FIG. 14

【 図 1 0 】

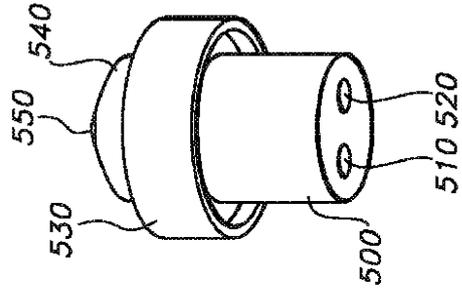


FIG. 10

【 図 1 1 】

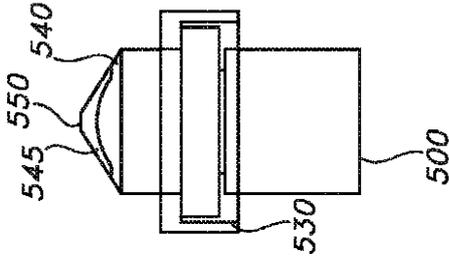
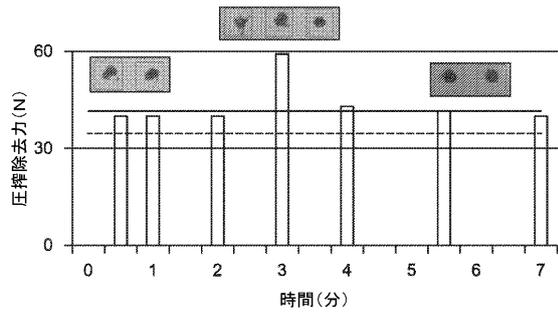


FIG. 11

【 図 1 5 】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/066150
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. B01F13/00 B01F5/06 B01F15/00 A61B17/00 B05B7/04 ADD.		
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) B01F A61B B05B A61M A61C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A A	US 2014/074154 A1 (GOODMAN JOHN [US] ET AL) 13 March 2014 (2014-03-13) paragraph [0001] paragraph [0023] - paragraph [0028] figures 3-7 ----- WO 00/18469 A1 (BIOSURGICAL CORP [US]) 6 April 2000 (2000-04-06) page 1, line 9 - line 13 page 2, line 24 - page 3, line 27 page 5, line 20 - line 31 page 6, line 27 - page 7, line 32 page 10, line 1 - page 11, line 3 figures ----- -/--	1,6,8, 13,15, 16,18-21 2-5,7, 9-12,14, 17,24-33 1-21, 24-33
<input checked="" 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 another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 April 2015		Date of mailing of the international search report 08/05/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Real Cabrera, Rafael

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2014/066150

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 2 163 204 A1 (CONFLUENT SURGICAL INC [US]) 17 March 2010 (2010-03-17)            paragraph [0002]            paragraph [0006]            paragraph [0025] - paragraph [0027]            paragraph [0030] - paragraph [0031]            paragraph [0033] - paragraph [0036]            figures 1-4,10,14</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21, 24-33
A	<p>US 2011/319930 A1 (ROUSH DANIEL E [US] ET AL) 29 December 2011 (2011-12-29)            paragraph [0001]            paragraph [0057] - paragraph [0058]            paragraph [0061]            paragraph [0065] - paragraph [0066]            figures</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21, 24-33

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/066150

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2014074154	A1	13-03-2014	AU 2013315649 A1	19-03-2015
			CA 2884662 A1	20-03-2014
			US 2014074154 A1	13-03-2014
			WO 2014043154 A1	20-03-2014
-----				
WO 0018469	A1	06-04-2000	AT 286762 T	15-01-2005
			AU 765831 B2	02-10-2003
			AU 6284499 A	17-04-2000
			CA 2344280 A1	06-04-2000
			DE 69923198 D1	17-02-2005
			DE 69923198 T2	29-12-2005
			EP 1117460 A1	25-07-2001
			JP 4115669 B2	09-07-2008
			JP 2002538848 A	19-11-2002
			WO 0018469 A1	06-04-2000
-----				
EP 2163204	A1	17-03-2010	AU 2009213079 A1	01-04-2010
			CA 2678428 A1	12-03-2010
			EP 2163204 A1	17-03-2010
			JP 5498747 B2	21-05-2014
			JP 2010148855 A	08-07-2010
			US 2010065660 A1	18-03-2010
			US 2012248220 A1	04-10-2012
			US 2014110505 A1	24-04-2014
-----				
US 2011319930	A1	29-12-2011	AU 2011345330 A1	29-11-2012
			CA 2801090 A1	28-06-2012
			CN 102958455 A	06-03-2013
			CO 6650371 A2	15-04-2013
			EP 2584974 A1	01-05-2013
			HR P20120978 A2	31-12-2012
			JP 2013531529 A	08-08-2013
			KR 20130092410 A	20-08-2013
			RU 2012152512 A	27-07-2014
			US 2011319930 A1	29-12-2011
WO 2012087378 A1	28-06-2012			
-----				

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2014/066150**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 22, 23  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 グッドマン・ジョン

アメリカ合衆国、 4 8 1 0 3 ミシガン州、 アン・アーバー、 コットンテイル・コート 3 2 2 8

(72)発明者 レイボビッツ・レベッカ

アメリカ合衆国、 0 7 0 7 6 ニュージャージー州、 スコッチ・プレインズ、 ウッド・ロード 2  
0 5 1

Fターム(参考) 4C160 MM18

4G035 AB37 AC08 AE13

4G037 AA02 EA01

4G068 AA04 AB11 AC20 AD24 AD47 AF40