

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 952**

51 Int. Cl.:

B05B 7/08 (2006.01)
B05B 7/06 (2006.01)
B05B 7/24 (2006.01)
A61M 11/02 (2006.01)
A61M 35/00 (2006.01)
A61B 17/00 (2006.01)
B01F 5/02 (2006.01)
B01F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2012 E 12740230 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2739401**

54 Título: **Dispositivo para pulverización y/o mezclar fluidos en proximidad a una superficie**

30 Prioridad:

05.06.2011 IL 21337511
06.06.2011 US 201161493589 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2016

73 Titular/es:

OMRIX BIOPHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)
Bldg. 14 Weizmann Science Park P.O. Box 619
Rehovot 76106, IL

72 Inventor/es:

MERON, MOTI;
ATLAS, ROEE;
GERSHONOVITCH, ASSAF;
GANTZ, AMATZIA y
GOODMAN, JOHN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 583 952 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Dispositivo para pulverización y/o mezclar fluidos en proximidad a una superficie

Descripción

5 Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a una punta de aplicador adecuado para su uso con un dispositivo aplicador para la pulverización y/o la mezcla de un fluido de componentes múltiples.

10 Antecedentes de la invención

[0002] Los dispositivos de pulverización de líquidos son básicamente conocidos de US 7.694.944; US 5.152.460; US 6.547.161; US 6.612.506; US 5.526.981 y US 7.163.160.

15 [0003] En particular, los dispositivos, médicos para la pulverización de al menos dos componentes fluidos, que reaccionan juntos rápidamente se conocen de US 6,432,084; y US 20090108091.

[0004] Las publicaciones anteriores no dicen nada sobre el rendimiento de los dispositivos médicos cuando se lleva a cabo la fumigación en las proximidades de la ubicación de destino. Hay una necesidad de un dispositivo médico para la pulverización de dos componentes, que reaccionan juntos rápidamente, en estrecha proximidad a una superficie objetivo.

25 [0005] JP 2003 211063 da a conocer un método para el recubrimiento de pulverización un líquido que contiene partículas sólidas utilizando una pistola de pulverización que comprende un orificio de descarga de líquido de recubrimiento. Dispuestos alrededor del orificio de descarga de líquido de recubrimiento hay un puerto de descarga de disolvente y un puerto de descarga de aire comprimido. Se dice que el método para permitir el uso de líquidos de revestimiento de viscosidad más alta que evita la sedimentación de material sólido en el líquido de recubrimiento.

30 [0006] US 2010/0270401 da a conocer un conjunto de punta de suministro de fluido para una pistola de pulverización para la aplicación de múltiples materiales componentes tales como pinturas para automóviles. La pistola de pulverización comprende un conducto interior y una aguja hueca dispuesta dentro del paso hueco. Un primer paso de flujo está definido por un volumen entre el conjunto de la punta de suministro de fluido y la aguja hueca y un segundo paso de flujo está definido por la aguja hueca. Materiales de componentes primero y segundo se mezclan en el pico de fluido la pistola de pulverización o cerca de élde, evitando la necesidad de premezcla.

35 [0007] US 4.927.079 describe un conjunto de cabezal de pulverización que comprende un par de orificios de salida de fluido de forma hemisférica. Cada orificio recibe uno de los dos materiales líquidos entregados a través de pasos de suministro de líquido asociados, los pasos inclinados de modo que las corrientes de líquido emitido desde los orificios se unen a una corta distancia más allá de los orificios. Aire emitido desde un orificio de aire de atomización mezcla y rompe los flujos de material líquido en una pulverización cónica atomizada.

40 [0008] El documento JP 11-226460 describe una pistola de pintura que comprende boquillas de pintura concéntricas primera y segunda. La punta de la segunda boquilla de pintura se coloca varios mm detrás de la punta de la primera boquilla de pintura, de manera que un líquido descargado de la segunda boquilla de pintura se mezcla con otra adyacente a la primera salida de la boquilla de pintura líquida y se descarga de la primera boquilla de pintura.

Resumen de la invención

50 [0009] En un aspecto, la invención se refiere a una punta de aplicador según la reivindicación 1.

[0010] Otras formas de realización de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

[0011] Ventajosamente, la punta del aplicador de acuerdo con la invención permite la pulverización eficiente en estrecha proximidad a una superficie.

55 Breve descripción de los dibujos

[0012] Las características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor con respecto a la la siguiente descripción, ejemplos, reivindicaciones y las Fig.s siguientes.

60 Fig. 1 muestra una vista externa de una punta de aplicador (9) conectada a un dispositivo aplicador (2) de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

Fig. 2 muestra una vista externa de una punta de aplicador (9) de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

65 Fig. 3 muestra una vista en sección transversal de una punta de aplicador (9).

Fig. 4 muestra una vista ampliada de la disposición de tubos visto en el área A de la Fig. 3, donde los conductos de

fluido (11, 12) están dispuestos lado a lado.

Fig. 5 muestra una vista ampliada de la de la punta del aplicador (9, visto en la zona B de la Fig. 3) de acuerdo con una realización que no es parte de la presente invención. La Fig. muestra aberturas de salida de componentes líquidos primero y segundo (22, 23) en el extremo de los conductos de fluido (11, 12) que están dispuestas lado a lado; y dos aberturas de salida de gas (13 y 13'). Las dos aberturas del componente líquido (22, 23) están situados en la misma superficie nivel de base 19.

Fig. 6 muestra una vista en sección transversal ampliada de la punta del aplicador (9) en la que las aberturas de los dos conductos de fluido (22, 23) sobresalen por encima de la superficie plana de la base 19 de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. Fig. 7 muestra una vista frontal ampliada de una punta de control aplicador usado en los ejemplos a continuación que tiene dos conductos de fluido paralelo con dos aberturas de salida (20, 20'), y un conducto de gas que tiene una abertura de salida (21). Todos los tres aberturas se encuentran en el mismo plano de la superficie.

Figs. 8A y 8B muestran imágenes en blanco y negro de un área de 20 cm² de superficie rociada con sellador de fibrina, a una corta distancia de 3-4 cm de la superficie, (A) usando una punta de aplicador de acuerdo con la Fig. 5 o (B) la punta del aplicador de control mostrado en la Fig. 7. Las flechas en la Fig. 8B marcar la localización de las regiones descubiertas.

Fig. La Fig. 9 muestra un gráfico que representa la distancia de pulverización desde el punto medio de una marca "X" (objetivo) contra el diámetro de un área descubierta con sellador de fibrina. La pulverización se llevó a cabo con una punta de aplicador de acuerdo con la Fig. 5 o la punta de control de aplicador mostrado en la Fig. 7.

Figs. 10A y 10B muestran imágenes representativas de un experimento llevado a cabo de una manera similar a la del experimento descrito en la Fig. 9. La pulverización de sellante de fibrina se llevó a cabo a una distancia de 3-4 cm de la diana "X". La pulverización se llevó a cabo con (A) la punta del aplicador de acuerdo con la Fig. 5 o (B) con la punta de control aplicador. La flecha en la Fig. 10B muestra el diámetro de la zona descubierta.

Fig. 11 muestra un gráfico que representa la distancia de pulverización desde el punto medio de una superficie contra la que el diámetro de la zona no cubierta. El experimento se llevó a cabo con puntas de aplicador que tiene un ángulo de los orificios de salida de gas distales (ver ángulo D7 en la Fig. 5) de 20° o 35°.

Figs. 12A-F muestran imágenes representativas de los coágulos formados utilizando las diferentes puntas de aplicador y en las diferentes distancias de pulverización: Figs. A, B corresponden a pulverización con una punta mostrada en la Fig. 5 que tiene ángulo D7 de 20°. Figs. C, D corresponde a pulverización con una punta mostrada en la Fig. 5 que tiene un mayor ángulo de D7 de 35°. Figs. E, F corresponde a la fumigación con una punta de control que tiene ningún ángulo D7. Figs. B, D y F corresponden a la pulverización desde una distancia de 2 a 3 cm y Figs. A, C, y E corresponden a la pulverización desde una distancia más corta de 1 a 2 cm. Las flechas en las Figs. muestran el diámetro de la zona descubierta.

Fig. 13 muestra una vista externa de una punta de aplicador (9) conectada a un dispositivo de aplicación (2), la punta del aplicador tiene dos conductos de fluido (22, 23, 22') en una disposición concéntrica (que se muestra mejor en las Figs. 16A-16C) de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

Figs. 14A-14C muestran diferentes vistas de la punta del aplicador (9) entre los dos conductos de fluido en una disposición concéntrica se muestra en la Fig. 13 de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. Fig. 14A muestra una vista superior de la punta en el extremo de un colector; Fig. 14B muestra una vista cara de la punta en el extremo de un colector; Fig. 14C muestra una vista en sección transversal superior de la punta en el extremo de un colector. En la Fig. 14C cercada son la punta del aplicador (9; Zona D) y la disposición de los tubos en el colector (zona C).

Fig. 15 muestra una vista ampliada de la disposición de tubos de líquido que se observa en la zona C de la Fig. 14C.

Figs. 16A-16C muestran una punta con arreglo tubo concéntrico de acuerdo con algunas realizaciones de la invención. Fig. 16A muestra una vista ampliada del área D se ve en la Fig. 14C de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. Fig. 16B muestra una vista frontal de la punta del aplicador (9) visto en la fig. 14C. Fig. 16C muestra una vista cara ampliada de la punta del aplicador (9) que muestra las estructuras de la carcasa (26) de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención: la estructura 19 - es una placa de base desde la que los conductos de fluido y los tubos de gas proximal se extienden a través; estructuras 33a, 33b que emergen de la placa base y encapsula el conducto de gas; y la estructura 35 que encapsulan la extensión del conducto (30). Figs. 17A-17B muestran dos tipos diferentes de disposiciones de tuberías de fluido. A- muestra una vista frontal de la disposición de tubo de fluido en la Fig. 5 de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. El tubo está dispuesto al lado del otro; B- muestra una vista frontal de la disposición de tubo de fluido en la Fig. 16 de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención. El tubo está dispuesto concéntricamente.

Fig. 18 muestra un gráfico que representa el nivel de protrusión de las aberturas de conducción de fluido por encima de la base la superficie 19 contra el volumen administrado hasta que se observó un cambio en el patrón de pulverización.

Fig. 19 muestran cuatro hojas cuadradas transparentes que tienen una superficie de 100, 25, 9, y 4 cm² apilados con la hoja 4 cm² encima. Las láminas están alineadas de acuerdo con su punto central.

Las láminas apiladas fueron utilizadas en un experimento destinado a determinar el patrón de dispersión de fibrina alrededor de una ubicación de destino tras pulverización con la punta del aplicador según la invención (como se muestra en la Fig. 16) (a una corta distancia de 1-2 cm del objetivo y a una presión de 15-20 psi o a una corta distancia de 5 cm del objetivo y a una presión de 15 psi) y la punta de control mostrada en la Fig. 7 (a una distancia de 10 o 15 cm del objetivo a una presión de 25 psi- de acuerdo con la recomendación del fabricante). La distancia expuesta del eje x desde el punto central de todas las hojas (mostrado por las flechas negras) era de 0-1 cm, de 1-1,5 cm, 1,5-2,5 cm, y 2,5-5 cm para las hojas 4, 9, 25, y 100 cm²,

respectivamente. Fig. 20 muestra el patrón de dispersión de fibrina alrededor de un punto central tras pulverización con la punta del aplicador de una realización de la invención (como se muestra en la Fig. 16) y la punta de control, bajo la condición descrita en el Ejemplo 8 a continuación utilizando las hojas apiladas que se muestran en la Fig. 19. Fig. 21 muestra el efecto de la presión del gas de entrada utilizado durante la pulverización en la calidad de la mezcla de los dos componentes de sellante de fibrina cuando se utiliza la punta del aplicador de acuerdo con una realización de la invención (como se muestra en la Fig. 16). En paralelo, la tasa de flujo de gas actual en la punta se midió usando un medidor de flujo.

Descripción detallada de la invención

[0013] En un aspecto, la invención se refiere a una punta de aplicador para la pulverización y/o mezcla de al menos dos fluidos. De manera ventajosa, el diseño geométrico especial de la punta permite el uso de la punta de corta distancia (de la zona de destino) pulverización de al menos dos componentes fluidos que reaccionan juntos rápidamente. Típicamente, el término "al menos dos fluidos" se refiere a cualquier (fluidos por ejemplo que se derivan de organismos vivos o fabricados por tecnología recombinante) biológicos y/o químicos líquidos (por ejemplo, líquidos que se sintetizan químicamente). Los al menos dos fluidos pueden ser al menos dos componentes que reaccionan juntos rápidamente y formar un polímero que puede obstruir la punta del aplicador. Ejemplos no limitativos de dos fluidos son un componente que comprende fibrinógeno y un componente que comprende trombina; alginato y calcio; sulfato de condroitina y un ácido tal como ácido hialurónico; antígeno y adyuvante; dos componentes que forman una suspensión coloidal; dos componentes que permite la formación de liposomas; dos componentes en el que uno requiere la activación por el otro; dos componentes en el que un componente activará el otro componente.

[0014] En una realización de la invención, los fluidos reaccionan para formar un polímero dentro de unos pocos milisegundos y hasta unos pocos minutos.

[0015] La invención proporciona una punta de aplicador para la pulverización y/o mezcla de al menos dos fluidos que reaccionan juntos. La punta comprende: al menos dos conductos de fluido para llevar al menos dos fluidos, cada conducto tiene al menos una abertura de salida situada sustancialmente en un mismo plano; al menos dos conductos de gas para llevar a un volumen de gas, cada conducto de gas comprende un tubo de gas proximal y un tubo de gas distal, en el que cada tubo de gas distal está doblado, en comparación con la posición del tubo de gas proximal, y en el que cada tubo de gas distal tiene una abertura de gas con un diámetro y distal posicionado desde el plano de las aberturas de salida de fluidos; y una carcasa para el alojamiento de los al menos dos conductos de fluido y los al menos dos conductos de gas.

[0016] Fig. 5 muestra una punta (9) de acuerdo con una realización que no es parte de la invención. La Fig. muestra dos conductos de fluido (11, 12) para llevar a dos fluidos y dos aberturas de salida (22 y 23) posicionados sustancialmente en un mismo plano (28). La Fig. también muestra dos conductos de gas (10a, 10b) para la realización de un volumen de gas. Cada conducto de gas comprende un tubo proximal de gas (24) y un tubo de gas distal (25). El tubo de gas distal (25) está doblado, en comparación con la posición del tubo de gas proximal. Cada tubo de gas distal tiene una abertura de gas (13, 13') que tiene un diámetro D5. La apertura de gas distal se coloca desde el plano (28), donde se encuentran las aberturas de salida (22, 23). La punta comprende una carcasa (26) para el alojamiento de los dos conductos de fluido y los dos conductos de gas.

[0017] En contraste con la geometría de las puntas de control, la geometría de la punta de acuerdo con la invención permite, cuando se pulveriza desde una corta distancia de la zona de destino dos componentes fluidos, que reaccionan juntos rápidamente, obteniendo una mezcla superior de los fluidos y recubrimiento más homogéneo y completo de la zona pulverizada (ver Figs, 8, 9, 10, 11, 12, 20).

[0018] En una realización de la invención, los tubos proximales y gas distal se forman a partir de una unidad de una parte que se dobla. En otra realización de la invención, el tubo de gas proximal y los tubos de gas distales son dos tubos que están conectados o sellados directamente (por ejemplo, como se muestra en la Fig. 5). En otra realización de la invención, los tubos proximales y distales están conectados indirectamente, por ejemplo, por un tubo curvado (36; por ejemplo, como se muestra en la Fig. 16A.).

[0019] En una realización de la invención, como se muestra en la Fig. 6, un eje (27) del tubo de gas distal (25) forma un ángulo (D7) con respecto al plano (28) de las aberturas de salida que es menor que 90°, tal como está en el intervalo de 15°-35°, 15°- 25° o 15°-20°. Un ángulo D7 óptimo se encontró que era un ángulo de menos de 35°, por ejemplo, un ángulo de 20° (ver Figs. 11 y 12).

[0020] En una realización de la invención, como se muestra en la Fig. 6, la punta comprende el eje de los tubos de gas distal 27 y 27' que se cortan en un punto común (29). El punto de intersección (29) está situado distalmente desde el plano de las aberturas de salida de líquido (28).

[0021] En una realización de la invención, la punta de la invención tiene una relación entre una distancia vertical (Fig. 6 y 16A, D2) de una línea central de la punta (14) a la abertura de gas (13) y una distancia vertical (D4) desde

el plano donde las aberturas de salida están posicionadas a un punto central de la abertura de gas en el intervalo de 0,8 a 1,75. En una realización de la invención, la distancia D2 está en el intervalo de 1-1,4 mm, tal como 1,2 mm.

[0022] En una realización de la invención, la distancia D4 es en el intervalo de 0,8-1,2 mm, tal como 0,8 mm.

[0023] En otra realización de la invención, la punta de la invención tiene una relación entre D2 (Fig. 6 y 16A) y el diámetro (D5) de la abertura de gas en el intervalo de 0,9 a 3,5 o en el intervalo de 1-2.

[0024] El diámetro de la abertura de gas (D5) puede estar en el intervalo de mayor que 0,4 a menor que 1,1 mm o en el intervalo de 0,7 -0,9 mm.

[0025] El área de la abertura de gas en una punta (9) de la invención puede estar en el intervalo de mayor que 0,125 cm² a menor que 0,950 cm², por ejemplo, en el intervalo de 0,385 cm² a 0,636 cm².

[0026] De acuerdo con la invención (por ejemplo, Figs. 6 y 16A-C), la carcasa comprende una base de placa de base/superficie (19) por la que los conductos de fluido y los tubos de gas proximales se extienden.

[0027] De acuerdo con la invención (Fig. 6 y 16A) del plano (28) en la que se colocan las aberturas de salida (22, 23 o 22', 23'), se eleva desde la placa de base (19) por un conducto de extensión (30) de manera que se forman al menos dos rebajes (31) entre la extensión del conducto (30) y los tubos de gas proximales (24). En una realización de la invención, las aberturas de salida de líquido son elevadas desde la placa de base, por extensión, de los dos conductos de fluido que sobresalen de la placa base (19). Esta elevación o protrusión de las aberturas de salida de la placa de base crean cavidades limitadas por la extensión de conducto y los tubos de gas proximales. En una realización de la invención, la extensión de conducto y los tubos de gas se encapsulan por y/o se alojan dentro de una carcasa (por ejemplo, como se muestra en la Fig. 16C). En tales formas de realización, las cavidades están limitadas por la encapsulación de vivienda y/o alojamiento de la extensión de conducto y la encapsulación de vivienda y/o alojando los tubos de gas proximales.

[0028] En una realización de la invención, la extensión del conducto (30) se obtiene por un alargamiento de los al menos dos conductos de fluido.

[0029] En una realización de la invención, la relación entre (D4 en la Fig. 6) una distancia vertical desde el plano (28) a un punto central de la abertura de gas (13) y una distancia vertical (D8) de la base placa (19) al plano en el que se colocan las aberturas de salida está en el rango de 0,19 a 0,50 o en el intervalo de 0,235 a 0,400.

[0030] Según la invención, la relación entre D8 y D11 (ver en la Fig. 6 y 16A) [la distancia vertical desde la placa de base (19) a un punto central de la abertura de salida de gas] está en el intervalo de 0,71-0,81.

[0031] En una realización de la invención, la relación entre la distancia D2 y D16 [la anchura de la escotadura (31)] (D16 en las Figs. 6 y 16A) está en el intervalo de 2,5 a 14, en el intervalo de 2,86 -4,67 o en el intervalo de 6,67 a 12,6.

[0032] En la punta de acuerdo con una forma de realización de la invención, la distancia D11 está en el rango de 3,2 a 5,4 mm, en el rango de 3,8 a 4,6 mm o 4,2 mm. En la punta de acuerdo con una realización de la invención, la distancia D8 y/o la profundidad del rebaje (31 en las Figs. 6 y 16A) está en el intervalo de 2,4-4,2 mm o en el intervalo de 3,0-3,4 mm. El rebaje (31) puede tener una anchura (D16) en una gama de 0,10 a 0,40 mm. En una realización de la invención, la punta comprende dos conductos de fluido dispuestos lado a lado y la escotadura (31) tiene una anchura (D16) en una gama de 0,30 a 0,35 mm. En otra realización de la invención, la punta comprende dos conductos de fluido dispuestos concéntricamente y el rebaje (31) tiene una anchura (D16) en una gama de 0,100 -0,150 mm.

[0033] En una realización de la invención, la distancia vertical (D1 en las Figs. 6 y 16A) de la placa base (19) a un punto de la punta (34) distante está en el intervalo de 1,4 a 5,0 mm o en el rango de 4,0 a 5,0 mm.

[0034] En una realización de la invención, el diámetro total de la punta (D10 en las Figs. 6 y 16A) está en el intervalo de 4,8 - 12 mm.

[0035] En una realización de la invención, la distancia (D9 en las Figs. 6, 16A y 16B) desde el plano donde la abertura de gas (13) se coloca en la pared exterior de la estructura que encapsula el conducto de gas (33a y b) está en el intervalo de 0,6 a 1,5 mm por ejemplo, 1,38 mm.

[0036] En una realización de la invención, la anchura (D15 en las Figs. 16B y 16C) de la estructura (33a y 33b) que encapsula el conducto de gas está en el intervalo de 0,6 a 3 mm, por ejemplo, 2,2 mm.

[0037] En el caso de que el conducto de gas no está encapsulado por una estructura de carcasa (33a y b), las dimensiones D9 y D15 son de las dimensiones del conducto de gas.

[0038] En una realización de la invención, la carcasa comprende al menos dos estructuras de encapsulación (33a y 33b, por ejemplo en las Fig.s 16A 16C) que emerge de la placa de base (19) para encapsular al menos una parte del conducto de gas y/o la carcasa comprende una estructura (35) para encapsular al menos una parte de la extensión del conducto. En tal realización, se forma la cavidad (31) entre la estructura de encapsular el conducto de gas y la estructura de encapsulación de la extensión del conducto. El rebaje (31) puede tener una profundidad en un rango de 2,4 a 4,2 mm o 3 a 3,4 mm; y una anchura (D16) en el intervalo de 0,10 - 0,40 mm. En una realización, la punta comprende dos conductos de fluido dispuestos lado a lado y la escotadura (31) tiene una anchura (D16) en una gama de 0,30 a 0,35 mm. En otra realización, la punta comprende dos conductos de fluido dispuestos concéntricamente y el rebaje (31) tiene una anchura (D16) en una gama de 0,100-0,150 mm.

[0039] La punta de acuerdo con una realización de la invención tiene al menos dos conductos de fluido (11 y 12) que están dispuestos simétricamente con respecto a la línea central de la punta (14). La punta de acuerdo con la invención puede tener dos o más fluidos conductos. En una realización de la invención, cada conducto tiene una abertura de salida como en los conductos que se disponen lado a lado (22, 23 en la F 17A). En otra realización, la punta comprende dos conductos de fluido que están dispuestos concéntricamente y un conducto de fluido tiene dos aberturas (23 y 23' en la Fig. 17B).

[0040] En una realización de la invención, la punta se utiliza para la pulverización y/o la mezcla de dos líquidos, por ejemplo, un fluido que comprende trombina biológica y un fibrinógeno que comprende fluido biológico. En ciertas realizaciones, uno de los fluidos es un fluido biológico y el otro no lo es. En otras realizaciones, ambos fluidos no son fluidos biológicos, pero reaccionan entre sí.

[0041] La punta de acuerdo con ciertas formas de realización es para uso con una presión de gas de entrada en el rango de 10 a 20 psi o en el intervalo de 15 a 20 psi. La punta de acuerdo con ciertas formas de realización es para uso en un flujo de gas de entrada en el intervalo de 2,8 a 6 L/min o en el intervalo de 4,4 a 6 L/min.

[0042] Ventajosamente, la punta según la invención se puede utilizar a partir de una distancia corta o estrecha proximidad a una zona de pulverización de destino. Una de tales distancias cortas entre el punto de la punta (34) y el área objetiva distante es menor de 10 cm, menos de 6 cm, en el rango de 1-5 cm, 2-4 cm, 2-3 cm o en el rango de 1-2 cm.

[0043] El término "corta distancia" o "muy cerca" de un objetivo hace referencia a un rango de distancia de menos de 10 cm desde el objetivo hacia abajo a la distancia más cercana posible en el que no hay contacto entre la punta y la zona de destino. La distancia puede ser inferior a 6 cm, en el intervalo de 1-5 cm, 2-4 cm, 2-3 cm 1-2 cm. Por ejemplo, la distancia puede ser de 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 cm desde el objetivo.

[0044] La punta de aplicador comprende una carcasa (26) que encapsula al menos parte de los al menos dos conductos de fluido, y al menos parte de los al menos dos tubos de gas. Los al menos dos conductos de fluido que tienen una longitud, un extremo proximal (en la parte posterior de la punta del aplicador), y un extremo distal (en la parte delantera de la punta del aplicador). El extremo distal del tubo de gas tiene al menos dos aberturas distales que tienen cada uno un diámetro interior y situado distal al extremo distal de los al menos dos conductos de fluido.

[0045] El término "una punta aplicadora" es a menudo intercambiable con el término "dispositivo".

[0046] En una realización de la invención, los al menos dos aberturas distales del conducto de gas están posicionadas de tal manera que se enfrentan entre sí sustancialmente una hacia la otra ("unas aberturas opuestas").

[0047] En otra realización de la invención, las aberturas del tubo de gas están alineadas de tal manera que el gas que fluye a través de las aberturas de intersección en un punto común (29) (ver Fig. 6).

[0048] La punta de aplicador es adecuada para su uso con un dispositivo aplicador para la pulverización de un fluido, por ejemplo, un componente que comprende al menos dos fluidos, tales como un primer y un segundo componente de un sellante de fibrina. En una realización de la presente invención, el primer componente comprende fibrinógeno y el segundo componente comprende trombina. Figs. 1 y 2 muestran una vista externa de una realización de la punta del aplicador (9). En la Fig. 1 la punta del aplicador (9) está conectada a un dispositivo de aplicación (por ejemplo como se describe en el documento WO 2007059801, en el que la punta del aplicador según la invención está en el extremo de una estructura de colector).

[0049] En una realización de la invención, la punta del aplicador comprende un puerto primero y segundo (3, 4 en la Fig. 1 y 2) que están en comunicación fluida con los extremos de salida de los contenedores de suministro (15 en la Fig. 1) del dispositivo aplicador (2). La conexión entre el puerto primero y segundo y el dispositivo aplicador (2) puede ser por conectores luer-lock.

[0050] Las salidas de los recipientes de suministro (15) se pueden unir directamente a los puertos primero y segundo (3, 4) o puede estar unido indirectamente, por ejemplo, mediante el empleo de dispositivos de control de fluido como se describe en WO9810703 (función 148 en la Fig. 1 de WO9810703; función 16 en la Fig. 1 de la

presente solicitud) dispuesto entre las salidas (15) y los puertos (3,4).

[0051] Con el fin de pulverizar el fluido de componentes múltiples, la punta del aplicador comprende al menos un puerto de entrada de gas (6 en la Fig. 1, 2 y 14B) y al menos dos aberturas de gas (13 y 13' en la Fig. 5, 6 y 16A) para proporcionar una sustancia gaseosa (por ejemplo, aire, N₂, CO₂ u otros gases médicos como el oxígeno) a la punta del aplicador (9). En las Figs. 1-3, 5 y 6 16A, dos aberturas de salida de gas opuestas se proporcionan en la punta del aplicador (9).

[0052] Figs. 3 y 5 muestran una realización de una vista en sección transversal de la punta del aplicador (9) que no es parte de la invención.

[0053] En una realización de la invención, la punta del aplicador comprende una carcasa para alojar al menos parte de los dos conductos de fluido y al menos una parte del tubo de gas. En otra realización de la invención, la punta del aplicador comprende un rebaje (31 en la Fig. 6 y 16A) que separa el tubo de gas proximal y las aberturas de los conductos de fluido. En una realización de la presente invención, dos tubos internos (7 y 8 para la entrega de los componentes primero y segundo de fluido a la punta del aplicador (9) se extienden desde el primer y segundo puertos (3, 4) hasta los dos conductos de fluido (11, 12). en una realización de la invención, los conductos de fluido están dispuestos simétricamente con respecto a la línea central de la punta del aplicador (14, mostrado en la Fig. 6 y 16A). en una realización de la invención, los conductos de fluido son dispuestas simétricamente con respecto a un eje longitudinal (14).

[0054] Las aberturas de conducción de fluido distal (22, 22', 23) son sustancialmente coplanares (por ejemplo, se encuentra en el mismo plano) y los fluidos biológicos son sustancialmente liberados simultáneamente desde las aberturas distales de eje de liberación sustancialmente paralelo para que les permite reaccionar el uno con el otro.

[0055] Al menos una parte de los conductos de fluido puede estar dispuesto al lado del otro (por ejemplo, como se ve en la Fig. 3-6, 17A) o concéntricamente (Fig. 13 a 16, 17B). Además, la punta del aplicador puede comprender al menos un tubo de gas (10) que se extiende desde el puerto de entrada de gas (6) hasta el extremo distal de la punta del aplicador (9). El tubo de gas puede estar dispuesto concéntricamente a los tubos interiores de los componentes del fluido por ejemplo los tubos internos de los componentes primero y segundo (7, 8). En una realización alternativa, la punta del aplicador comprende varios tubos de gas que se encuentran al menos parcialmente paralelos a los conductos de fluido.

[0056] En una realización, la punta del aplicador comprende dos conductos de fluido que están dispuestos uno junto al otro y uno de gas de conducto que está dispuesto concéntricamente a los dos conductos de fluido (como se ve en la Fig. 4, que muestra una vista en sección transversal ampliada de la disposición de tubo visto en la zona a de la Fig. 3). La trayectoria de fluido de los componentes primero y segundo está marcado por flechas dotadas y fragmentadas; la vía de fluido de gas está marcado por flechas continuas (ver las flechas en las Figs. 4 y 5).

[0057] Típicamente, el flujo de fluido hacia fuera de las aberturas de fluido de la punta del aplicador no se debe a "efecto Venturi" causado por la asistencia de gas, pero como resultado del movimiento del émbolo (el émbolo se muestran como característica 18 en la Fig. 1 y 13) que desplaza el líquido contenido en los recipientes de suministro (5) del dispositivo aplicador (2).

[0058] En otra realización, la punta del aplicador comprende dos aberturas distales para la entrega de los componentes líquidos que se encuentran uno al lado del otro (ver 22 y 23 en la Fig. 5), y dos aberturas opuestas distales para suministrar el gas (ver 13 y 13' en la Fig. 5).

[0059] Ventajosamente, el volumen de los componentes del fluido, tales como sellante de fibrina entregado a través de las aberturas de los conductos de fluido se regula a través del movimiento de los émbolos (18) accionados por el usuario del dispositivo. Así, en una realización de la invención, la punta del aplicador no comprende una válvula de aguja que actúa para controlar el flujo de líquido/fluido hacia fuera de las aberturas de los conductos de fluido.

[0060] Fig. 5 muestra una vista en sección transversal ampliada de la punta del aplicador (19) que no es parte de la invención (visto en la zona B de la Fig. 3). En la Fig. 5, las dos aberturas de los conductos de fluido se encuentran en el mismo nivel que la superficie de la placa de base 19 existe es decir, la superposición entre la placa de base 19 y el plano 28, donde se colocan las aberturas de salida (22, 23). Fig. 6 muestra una vista en sección transversal de otra realización de la punta del aplicador (9) en la que las aberturas de los dos conductos de fluido (22, 23) sobresalen por encima de la superficie plana de la placa de base 19 que forma una cavidad (31) entre el saliente y la tubos de gas proximales (24). La distancia de las aberturas (22, 23) situadas en el extremo distal de los conductos de fluido (11 y 12) desde el nivel de la placa de base (19) puede estar en el rango de 2,4 a 4,2 mm (ver D8 distancia en la Fig. 6 y 16A). En una realización de la invención, la distancia de las aberturas (22, 23) en el extremo distal de los conductos de fluido (11 y 12) de la superficie plana de la base está en el intervalo de 3 - 3,4 mm. Como la abertura de salida de los conductos de fluido son distantes de la base de superficie de la carcasa (19), la acumulación de componentes de fluido obstruidos cerca de las aberturas y el bloqueo de las aberturas se evita. De acuerdo con ello, la punta mostrada en la Fig. 6 y 16A es superior a la punta mostrada en la Fig. 5 debido al hecho

de que permite pulverización eficaz durante un período prolongado de tiempo.

[0061] Una distancia idéntica entre cada abertura de salida de gas (13 o 13') y la línea central longitudinal de la punta del aplicador (14) es de ventaja. En una realización de la invención, la distancia entre cada abertura de salida de gas y la línea central longitudinal de la punta del aplicador (14) está en el intervalo de 1 a 1,4 mm (véase la distancia D2 se muestra en la Fig. 6).

[0062] El término "línea central longitudinal de la punta del aplicador" se refiere a una línea central imaginaria hecha completamente a través de la punta del aplicador, por ejemplo, la línea 14 como se ilustra en las Figs. 5, 6 y 16A. La posición oblicua de cada uno de los orificios de salida de gas distal (13 o 13') o el eje de los tubos de gas distal puede ser de manera óptima en un intervalo de ángulos de 10°-35° con respecto a la superficie de la base 19 (ver ángulo D7 se muestra en la. Figs 6 y 16A) y/o con respecto al plano de las salidas de fluido (28 en las Figs. 6 y 16A). En una realización de la invención, la posición oblicua de cada uno de los orificios de salida de gas distal (13 o 13') está en un rango de ángulo de 15°-25° con respecto a la superficie de nivel de la base 19 y/o con respecto a el plano de las salidas de fluido (28 en Figs 6 y 16A).

[0063] En una realización de la invención, todas las aberturas de salida de gas en la punta del aplicador según la invención se encuentran distal a las aberturas de salida de los conductos de fluido. En otra realización de la invención, la distancia entre las aberturas de los componentes fluidos posicionados en los extremos distales de los conductos de fluido (por ejemplo, 11, 12) y el punto de centro del diámetro interior de la abertura de salida de gas está en el intervalo de 0,8 -1.2 mm (ver la distancia D4 se muestra en la. Figs 6 y 16A).

[0065] La punta de aplicador según la invención puede conectarse a cualquier dispositivo de aplicación y se puede utilizar para pulverizar y/o mezclar los al menos dos fluidos, por ejemplo, componente sellante de fibrina a cualquier superficie, por ejemplo, una superficie de trabajo o una superficie de una parte del cuerpo de un paciente. La superficie puede ser una superficie externa de la piel que puede ser vista por la visión sin ayuda o una superficie de una parte interna del cuerpo, que es una parte de la anatomía interna de un organismo.

[0066] La entrega de los fluidos a la ubicación deseada utilizando la punta del aplicador se puede llevar en la cirugía abierta como en un procedimiento mínimamente invasivo (MIS), como por laparoscopia. El término "cirugía abierta" se refiere a la cirugía en la que el cirujano tenga acceso directo a la zona quirúrgica por una incisión relativamente grande. Tal como se utiliza aquí, el término "procedimiento mínimamente invasivo" significa una cirugía en la que el cirujano accede a la zona quirúrgica a través de pequeñas incisiones o a través de una cavidad del cuerpo o abertura anatómica, por ejemplo, a través de la laparoscopia.

[0067] En una realización de la invención, el diámetro de toda la punta del aplicador (D10 ve en las Figs. 6 y 16A) varía de 4,8 a 12 mm, por ejemplo, 5 mm o 5,15 mm. En otra realización de la invención, la punta del aplicador se introduce en el área de destino a través de un trocar en cirugía laparoscópica.

[0068] En una realización de la invención, la punta del aplicador comprende al menos dos conductos de fluido que se extienden a lo largo de la punta. En otra realización de la invención, los conductos de fluido están dispuestos simétricamente con respecto a una línea central longitudinal de la punta del aplicador (por ejemplo, la línea 14 como se muestra en las Figs. 6 y 16A). En otra realización adicional de la invención, el conducto de gas de la punta de aplicador está en comunicación de gas con al menos un puerto de entrada de gas (6 en las Figs. 2 y 14B). Sin embargo, en otra realización adicional de la invención, la entrada de gas está en conexión de gas con dos orificios de salida de gas (13, 13'). En una realización de la invención, las dos aberturas de salida de gas están colocadas directamente una frente a la otra. El término "aberturas de salida" es intercambiable con el término "aberturas distales".

[0069] En otra realización adicional de la invención, las aberturas de salida de gas se encuentran en un intervalo de ángulos de 10°-35° o en un rango de ángulo de 15°-25° con respecto a la base 19 de superficie y/o con respecto a el plano donde se encuentran las aberturas de salida de líquido (como se muestra en las Figs. 6 y 16A).

[0070] En una realización de la invención, la punta del aplicador comprende: un primer puerto (3); un segundo puerto (4); una entrada de gas (6); un tubo interno/conducto (7) que se extiende desde el primer puerto 3 hasta conducto de líquido 11; un tubo/conducto interno (8) que se extiende desde el segundo puerto (4) hasta el conducto de líquido 12; un tubo de gas/conducto (10); una primera abertura de salida de componente fluido (22); una segunda abertura de salida de componente fluido (23); y dos aberturas de salida de gas opuestos (13, 13').

[0071] De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, los conductos de fluido en la punta del aplicador están dispuestas en una disposición de doble luz concéntrica que comprende un lumen interior (12) y un lumen exterior (11) se muestra en 16A (observados como dos lúmenes 22 y 22' en una vista frontal en la Fig. 17B que rodea el lumen interior 23). En una realización de la invención, el puerto 3 está en comunicación fluida con el lumen interior 12; y el puerto 4 está en comunicación fluida con el lumen circundante exterior 11. La conexión entre los puertos y los conductos de fluido puede llevarse a cabo directa o indirectamente, por ejemplo, puerto 3 se puede conectar a lumen 12 a través de una aguja de conexión tal como una 21G o 23G aguja (37 visto en la Fig. 15) y el

puerto 4 se puede conectar a lumen 12 a través de un lumen (38) que rodea la aguja 37.

[0072] En una realización de la invención, uno de los componentes es más viscoso que el otro. En otra realización de la invención, el componente viscoso (por ejemplo, un componente de fibrinógeno que comprende) fluye en el lumen exterior más cerca de las aberturas de salida de gas cuando salen de la abertura de fluido. En otra realización, un fibrinógeno que comprende el componente fluye en el lumen exterior y una trombina que comprende el componente fluye en el lumen interior.

[0073] En otra forma de realización adicional, una trombina que comprende el componente fluye en el lumen exterior y un fibrinógeno que comprende el componente fluye en el lumen interior. Ventajosamente, los dos componentes que reaccionan son expulsados de la punta y la mezcla de los componentes se lleva a cabo fuera de los conductos de la reducción o la prevención de la obstrucción del dispositivo con el polímero formado de este modo.

[0074] El término "mezcla" se refiere a la mezcla de o en contacto de los componentes.

[0075] Se encontró de acuerdo con la presente invención que el uso de la punta del aplicador de la invención a partir de una distancia corta de 2 a 3 cm de la zona de destino dando lugar a una capa de la textura de fibrina delgada y lisa que cubrió homogéneamente toda la superficie rociada. Sin embargo, la pulverización con una punta de control de aplicación (que tiene dos conductos paralelos de fluido con dos aberturas de salida y un conducto de gas que tiene una salida de apertura-las tres aberturas situadas en el mismo Plano- como se muestra en la Fig. 7) a una distancia corta creado una capa gruesa de fibrina con irregularidades y regiones descubiertas.

[0076] En consecuencia, la punta del aplicador de la invención se puede utilizar ventajosamente cuando se pulveriza a una distancia de menos de 10 cm, por ejemplo, menos de 6 cm de la superficie del objetivo o tejido para obtener una capa más fina y más homogénea de fibrina que cubre la zona objetivo, sustancialmente, sin salir de las regiones que quedan al descubierto con la capa de fibrina. Por lo tanto, la punta del aplicador de la invención se puede utilizar ventajosamente de una proximidad cercana para controlar eficazmente el sangrado y/o tejidos de sellado.

[0077] También se ha encontrado de acuerdo con la presente invención que la fumigación de componentes del sellador de fibrina con una punta de aplicador de acuerdo con la invención a partir de una distancia de 1-2 cm resultó en un área no cubierta más pequeña en comparación con la pulverización con la punta de control del aplicador de la misma distancia. Además, se encontró que en una distancia de aplicación de 2-6 cm de la diana, utilizando la punta del aplicador de acuerdo con la invención dio como resultado una eficiente orientación con la cobertura completa del área objetivo mientras que el uso de la punta de control de aplicación de la misma distancia como resultó en un diámetro no-cubierto de aproximadamente 1 cm. En vista de la cobertura homogénea obtenida en la administración proximal con la punta de la invención, cantidades reducidas de fibrina son suficientes para cubrir la totalidad del área objetivo economizando de este modo en el material aplicado.

[0078] También se ha encontrado de acuerdo con la presente invención que la pulverización con la punta del aplicador de la invención en distancias cortas desde el objetivo (en el intervalo de 1-6 cm) dio lugar a una mezcla superior de los componentes en comparación con la punta de control cuando se usa a la misma distancia. En consecuencia, la punta del aplicador de la invención se puede utilizar ventajosamente para la pulverización de manera efectiva de los componentes de sellante de fibrina a una distancia de 6 cm o más cortos, de la zona objetivo, mientras que la obtención de una cobertura sustancialmente completa de la zona objetivo y de mezcla superior de los dos componentes.

[0079] En una realización de la invención, una tasa de flujo de gas de entrada de 2,8 a 7 L/min o 2,8 a 6 L/min, por ejemplo, 4,4-6 L/min se utiliza durante la pulverización de los componentes de sellante de fibrina a través de la punta del aplicador de la invención.

[0080] En otra realización de la invención, la distancia entre el punto de la punta del aplicador (34) y el área objetivo distante es menor de 6 cm durante la pulverización de los componentes de sellante de fibrina.

[0081] También se ha encontrado de acuerdo con la presente invención que el uso de la punta del aplicador de la invención en una corta distancia de 1-6 cm dio lugar a una focalización eficiente incluso cuando la pulverización se llevó a cabo utilizando un ángulo difícil de 90° entre la punta y el área objetivo. A menudo, la pulverización bajo esta condición (en un ángulo de 90°) empuja los componentes de sellante de fibrina a un lado, por consiguiente, resulta en la formación de regiones de las regiones no cubiertas como se observó cuando se utiliza la punta de control a los 90°.

[0082] Se encontró según la invención, que (por una inspección visual) mediante la punta del aplicador de acuerdo con la invención que dio como resultado la formación de pulverización fina es decir, las gotas de líquido más pequeñas en comparación con las gotitas más grandes obtenidas cuando se utiliza la punta de control de aplicador. Normalmente, las pequeñas gotas de maximizar el área de superficie de contacto entre los dos componentes, permitiendo una mezcla superior de los dos componentes y la formación de un coágulo superior de fibrina que tiene propiedades mecánicas superiores.

[0083] Se observó que cuando la pulverización de un sellante de fibrina a partir de una distancia de 2 a 3 cm de la superficie de objetivo, un rendimiento superior se obtuvo utilizando puntas de aplicador de acuerdo con la invención que tiene un ángulo (D7) de la abertura de salida de gas distal en el gama de 15°-25°. Además, se encontró que un diámetro de gas lumen (D5) de 0,7 y 0,9 mm se tradujo en el área más pequeña no cubierta y la más alta calidad de la mezcla cuando la pulverización se llevó a cabo desde una distancia de 2 a 3 cm de la superficie objetivo. Por lo tanto, es ventajoso utilizar una punta de aplicador que tiene una abertura de salida de gas que tiene un diámetro (D5) mayor que 0,4 mm y menor que 1,1 mm, por ejemplo, para la obtención de un rendimiento superior, p.ej focalización superior y eficacia de mezcla superior.

[0084] Se encontró que la pulverización con una punta de aplicador que tiene un nivel de protrusión de las aberturas de conducción de fluido por encima de base de la superficie 19 en el rango de 3-3.4 mm dio lugar a resultados óptimos que muestra la formación de pequeñas gotas uniformes a lo largo de la administración de 5 ml de sellante de fibrina. Por lo tanto, es ventajoso utilizar puntas de aplicador que tienen una relación D4/D8 en el rango de 0,235-0,400; o una relación de D8/D11 en el intervalo de 0,71 a 0,81.

[0085] Se encontró que la pulverización con una punta de aplicador de acuerdo con la invención a partir de una distancia de 1-5 cm de la superficie de objetivo resultó en una mejor mezcla de los dos componentes en comparación con el uso de la punta de control de la misma distancia. La calidad de la mezcla de la punta de acuerdo con la invención cuando se utiliza desde una corta distancia de 1-5 cm mostró calidad de mezcla similar a la punta de control cuando se utiliza a partir de su distancia recomendada desde el objetivo (es decir, de 10-15 cm desde la punta hasta la superficie de tejido).

[0086] Se encontró que la pulverización con una punta de aplicador de acuerdo con la invención a partir de una distancia de 1-5 cm dio lugar a una mejor orientación en comparación con la punta de control (un diámetro más pequeño no cubierto se obtuvo con la punta de acuerdo con la invención).

[0087] Además, se encontró que la pulverización con una punta de aplicador de acuerdo con la invención a partir de una distancia de 2-5 cm de la superficie del blanco resultó en una cobertura completa de la superficie del objetivo de una manera similar como la cobertura de la punta de control cuando se usa de su distancia recomendada desde el objetivo (es decir, de 10-15 cm desde la punta hasta la superficie del tejido).

[0088] Los resultados muestran que cuando se pulveriza desde una estrecha proximidad a la zona objetivo (1-5 cm) la punta del aplicador de acuerdo con la invención forma un coágulo que tiene un diámetro similar al diámetro formado cuando se pulveriza con la punta de control de la misma corta distancia y la misma cantidad de sellador de fibrina. Sin embargo, el coágulo de fibrina formado con la punta de control tenía regiones no cubiertas o cráteres.

[0089] Los resultados también muestran que la punta del aplicador según la invención logra una mejor cobertura de la zona objetivo de la punta de control cuando la pulverización se llevó a cabo en el movimiento desde una distancia cercana.

[0090] Los resultados también muestran que la fumigación con la punta del aplicador de acuerdo con la invención permite la cobertura beneficiosa de las pequeñas y grandes zonas de destino cuando se utiliza desde una distancia cercana de la superficie.

[0091] Se encontró según la invención que cuando se pulveriza con la punta del aplicador de acuerdo con la invención a una distancia de 1-2 cm de la diana con la punta del aplicador de acuerdo con la invención, una presión de gas de entrada de 15 a 20 psi y un flujo de gas de igual a 4,5 L/min y hasta 6 L/min dio lugar a una mezcla óptima.

[0092] Se encontró que cuando se utiliza la punta del aplicador de acuerdo con la invención para el goteo de los dos componentes (es decir, sin el uso de un gas), usando una disposición de lumen de fluido concéntrico dio lugar a una distancia de migración más corta en comparación con el goteo de los componentes de un lado por disposición de fluido en el lado que indica que la disposición concéntrica logra una mejor calidad de la orientación bajo los parámetros analizados (véase el Ejemplo 12) en comparación con la focalización obtenida cuando se utiliza la disposición lado a lado. Por lo tanto, con el fin de lograr una selección eficaz cuando se utiliza la punta de acuerdo con la invención para el goteo de los componentes líquidos, los conductos de fluido pueden estar dispuestos ventajosamente de forma concéntrica. Ventajosamente, se ha descubierto que cuando se utiliza la punta del aplicador de acuerdo con la invención para pulverizar el sellante de fibrina en las proximidades de un riñón heridos, volúmenes significativamente menores de sellante de fibrina necesarios para detener el sangrado en comparación con la punta de control utilizada a la misma distancia corta.

[0093] La eficacia del Punta de acuerdo con la invención se examinó en dos modelos in vivo: el modelo de hemorragia de riñón de rata y modelo de herida hepática de conejo. Se encontró que el uso de la punta del aplicador en el modelo de hemorragia de riñón de rata resultó en una menor pérdida de sangre y un mayor porcentaje de animales no de sangrado en comparación con el uso de la punta de control incluso cuando se utiliza un menor volumen de sellante de fibrina (ambas puntas se utilizaron a partir de una cerca de la diana). Se encontró que la

punta del aplicador puede ser utilizada beneficiosamente para detener el sangrado cuando se pulveriza se realiza a partir de una estrecha proximidad al órgano lesionado objetivo. Se observó que el uso de la punta del aplicador en el modelo de herida hepática de conejo evita eficazmente la adherencia de una manera similar como se observa en la punta de control (la punta según la invención se utilizó a partir de una estrecha proximidad y la punta de control se utilizó de acuerdo con las instrucciones para usar). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de degradación de fibrina del coágulo cuando se formó la fibrina usando ambas puntas (como se observa por el peso medio del coágulo al final del experimento). En todos los consejos probados no se produjo resangrado.

[0094] Ventajosamente, los resultados óptimos se obtuvieron con una punta de aplicador que comprende los siguientes parámetros: distancia D1-5 mm; distancia D2-1,2 mm; la distancia D4-0,8 mm; distancia D5-0,7 mm; ángulo D7-20°; distancia D8-3,4 mm; distancia D9-1,38 mm; distancia D10- 5,15 mm; distancia D11-4,2 mm; distancia D15-2,2 mm; D16-0,100 a 0,145 mm; relación D2/D4-1,5; relación D2/D5-1,71; relación D4/D8-0.235; relación D8/D11-0,81; relación D2/D16-8.3-12.6.

[0095] En una realización de la invención, uno de los fluidos comprende trombina y el otro comprende fibrinógeno.

[0096] El fibrinógeno y la trombina se puede preparar a partir de composición de la sangre inicial. La composición de la sangre puede ser sangre completa o fracciones de la sangre, es decir, un producto de sangre entera tal como plasma. El fibrinógeno y la trombina puede ser autólogo, plasma agrupado humano incluyendo, o de fuente no humana. También es posible que el fibrinógeno y la trombina se preparan por métodos recombinantes o sintetizarse químicamente.

[0097] La solución de trombina puede comprender cloruro de calcio. La concentración de trombina en la solución puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 4000 IU/ml, o en el intervalo de aproximadamente 800 a aproximadamente 1.200 IU/ml. concentración de cloruro de calcio en la solución puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 6,2 mg/ml, o en el intervalo de aproximadamente 5,6 a aproximadamente 6,2 mg/ml, tal como en la concentración de 5,88 mg/ml. La solución de trombina también puede comprender excipientes. Tal como se utiliza aquí, el término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a la solución. Ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a, albúmina humana, manitol y acetato de sodio. La albúmina humana en la solución puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 mg/ml. El manitol puede estar en el intervalo de concentración de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mg/ml. El acetato de sodio puede ser añadido a la solución en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 mg/ml.

[0098] En una realización de la invención, la solución de fibrinógeno se compone de un componente biológicamente activo (BAC), que es una solución de proteínas derivadas de plasma sanguíneo que puede comprender además agentes anti fibrinolíticos tales como ácido tranexámico y/o estabilizantes tales como arginina, lisina, sus sales farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos. BAC se puede derivar de crioprecipitado, en particular crioprecipitado concentrado.

[0099] El término "crioprecipitado" se refiere a un componente de la sangre que se obtiene a partir de plasma congelado preparado a partir de sangre entera. Un crioprecipitado se puede obtener cuando el plasma congelado se descongela en el frío, por lo general a una temperatura de 0-4° C, lo que resulta en la formación de sobrenadante precipitado que contiene fibrinógeno y factor XIII. El precipitado se puede recoger, por ejemplo por centrifugación y se disolvió en un tampón adecuado, tal como un tampón que contenía 120 mM de cloruro de sodio, 10 mM de citrato trisódico, 120 mM de glicina, 95 mM de hidrócloruro de arginina, 1 mM de cloruro de calcio. La solución de BAC puede comprender factores adicionales, tales como por ejemplo factor VIII, la fibronectina, factor de von Willebrand (vWF), vitronectina, etc., por ejemplo como se describe en el documento US 6.121.232 y WO9833533. La composición de BAC puede comprender estabilizadores tales como ácido tranexámico y el clorhidrato de arginina. La cantidad de ácido tranexámico en la solución de BAC puede ser de aproximadamente 80 a aproximadamente 110 mg/ml. La cantidad de hidrócloruro de arginina puede ser de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 mg/ml.

[0100] Opcionalmente, la solución está tamponada a un valor de pH compatible fisiológica. El tampón puede estar compuesto de glicina, citrato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de calcio y agua para inyección como un vehículo. La glicina puede estar presente en la composición en la cantidad de alrededor de 6 a alrededor de 10 mg/ml, el citrato de sodio puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg/ml, cloruro de sodio puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 a alrededor de 9 mg/ml de cloruro de calcio y puede estar en el concentración de aproximadamente desde 0,1 hasta 0,2 mg/ml.

[0101] En otra realización, la concentración de plasminógeno y plasmina en la composición BAC baja a igual o menor que 15 µg/ml como por ejemplo 5 µg/ml o menos plasminógeno usando un método como el descrito en US 7.125.569, EP 1.390.485 y WO02095019. En otra realización de la invención, cuando se baja la concentración de plasminógeno y plasmina en la composición de BAC, la composición no contiene ácido tranexámico.

[0102] La divulgación de las solicitudes, patentes y publicaciones, citadas más arriba o más abajo, se incorpora como referencia.

Ejemplos.

Componentes de fibrinógeno y trombina.

- 5 **[0103]** El componente de fibrinógeno utilizado en los experimentos descritos a continuación es el componente activo biológico 2 (BAC2) de sellador de fibrina EVICEL® (Omxix Biopharmaceuticals Ltd.), y el componente de trombina usada es como el componente de trombina de sellador de fibrina EVICEL® (Omxix Biopharmaceuticals Ltd.).

Ejemplo 1: Estructura de la punta del aplicador.

- 10 **[0104]** Dos puntas de aplicador diferentes (9) se ensamblaron, teniendo dos conductos de fluido paralelo con dos aberturas de salida, y un tubo de gas que tiene dos aberturas de salida opuestas situadas distalmente a las dos aberturas de salida de los conductos de fluido - véase Fig. 5 y 6. La punta del aplicador mostrada en la Fig. 6 tenían los siguientes parámetros específicos: distancia D1 que es la distancia vertical desde la placa de base (19) a un punto de la punta (34) distante - 4 mm; distancia D2 que es la distancia vertical desde una línea central de la punta (14) a la abertura de gas (13, 13') - 1,2 mm; distancia D4 que es la distancia vertical desde el plano 28, donde se colocan las aberturas de salida, a un punto central de los gases de apertura-1,1 mm; distancia D5- el diámetro de la apertura-gas 0,7 mm; ángulo D7 que es el ángulo del tubo de gas distal (25) con respecto al plano (28) y/o con respecto a la placa de base 19 y 20°; distancia D8 que es la distancia desde la placa de base (19) al plano 28, donde las aberturas de salida se posicionan- 2,7 mm.

- 20 **[0105]** La punta del aplicador mostrado en la Fig. 5 tenía los mismos parámetros sólo que: la distancia D1 era de 1,4 mm; distancia D6 (el diámetro del tubo de gas proximal) era de 0,5 mm; y los conductos de fluido no sobresalen por encima de nivel de la superficie 19 (distancia D8 = 0 mm).

- 25 **[0106]** Las puntas de aplicación especificadas anteriormente se utilizaron en los Ejemplos 2-5 a continuación.

Ejemplo 2: Características de rendimiento de la punta del aplicador.

- 30 **[0107]** Con el fin de controlar eficazmente los tejidos de sangrado y/o derivados de la foca, el área lesionada debe ser homogéneamente cubierta con una capa de sellador de fibrina. El siguiente experimento tenía por objeto examinar si una punta de aplicador de acuerdo con la invención permite cubrir homogéneamente una superficie con una capa de fibrina por pulverización de los componentes de sellante de fibrina [fibrinógeno (BAC2) y trombina] desde una corta distancia a la superficie de 3-4 cm.

- 35 **[0108]** Para este fin, los componentes de sellante de fibrina se pulverizaron sobre un área de superficie 4 x 5 cm (20 cm²) a una velocidad de flujo de gas de 6 L/min (una presión de gas de entrada de 20 psi se utilizó) usando la punta del aplicador descrito en el Ejemplo 1 y se muestra en la Fig. 5.

- 40 **[0109]** Una punta de aplicador que tiene dos conductos de fluido paralelos con dos aberturas de salida, y un conducto de gas que tiene una abertura de salida, las tres aberturas situadas en la misma superficie se utilizó como referencia/control (una vista frontal de la punta del aplicador de control que muestra la ubicación de los tres aberturas mostradas en la Fig. 7). De acuerdo con las instrucciones de uso en el kit de EVICEL®, cuando se utiliza el dispositivo para la pulverización, la presión de pulverización recomendada es de 20 a 25 psi a una distancia de 10-15 cm desde el extremo de la punta del aplicador a la superficie del tejido.

- 45 **[0110]** En todos los experimentos descritos, para la pulverización de los componentes selladores de fibrina, cada una de las dos puntas de aplicador (control y la punta de acuerdo con la invención) estaban conectados a un dispositivo de aplicación como se describe en WO2007059801 en el que la punta del aplicador de acuerdo con la invención está en el extremo de una estructura de colector. La conexión se realiza a través de un dispositivo de control de fluido como se describe en WO9810703 (un dibujo de la punta del aplicador (9) de acuerdo con una realización de la invención conectada al dispositivo aplicador (2) mostrado en la Fig. 1).

- 50 **[0111]** EVICEL® Fibrin Sealant (fabricado por OMRIX Biopharmaceuticals LTD.) Se utilizó en este experimento (usando un volumen igual de componente de trombina y el componente BAC2 en un volumen total de 5 ml).

- 55 **[0112]** Las dos solicitudes (con la punta del aplicador de acuerdo con la invención o la punta de control) se llevaron a cabo a una corta distancia de 3-4 cm de la superficie de 20 cm² (es decir, la punta de control no se utilizó en la distancia recomendada). La pulverización se llevó a cabo en sentido transversal en un ángulo de 50° con respecto a la superficie.

- 60 **[0113]** Después de la formación del coágulo (aproximadamente 1 minuto), se fotografió la superficie rociada. Fig. 8A y B muestran las imágenes en blanco y negro de la superficie pulverizada cuando se utiliza la punta del aplicador de acuerdo con la invención y la punta de control de aplicación, respectivamente.

- 65 **[0114]** Se observó que la pulverización a una corta distancia de 3-4 cm usando la punta del aplicador según la dio

como resultado una capa de fibrina de textura fina y suave que cubre homogéneamente toda la superficie (Fig. 8A) pulverizada. Sin embargo, la pulverización con la punta de control (que se utiliza típicamente a una distancia de 10 a 15 desde el objetivo) crea una capa de fibrina de espesor con las irregularidades y las regiones descubiertas (Fig. 8B). Las flechas en la Fig. 8B marca la localización de las regiones descubiertas.

[0115] En otra serie de experimentos, la calidad de la orientación de la punta del aplicador mostrada en la Fig. 5 se evaluó mediante la evaluación de la capacidad de la punta del aplicador para apuntar el punto medio de una marca en forma de "X".

[0116] Para este propósito, una marca en forma de "X" se elaboró y el sellador de fibrina (EVICEL[®]) se pulverizó desde varias distancias (en el rango de 1-6 cm desde el punto medio de la marca "X") utilizando la punta del aplicador de acuerdo con la Fig. 5 o el uso de la punta de control. La pulverización se llevó a cabo en un ángulo de 90° con respecto a la marca, y a una velocidad de flujo de gas de 6 L/min. Un volumen igual de componente de trombina y el componente BAC2 se usaron en un volumen total de 1 ml.

[0117] Después de la formación del coágulo (aproximadamente 1 minuto), la marca de rociado "X" fue fotografiada y la eficacia de la orientación del punto medio de la marca se examinó midiendo el diámetro de la zona no cubierta. Un gráfico que representa la distancia de pulverización desde el punto medio de la marca "X" contra el diámetro de la zona no cubierta se muestra en la Fig. 9.

[0118] Figs. 10A y B muestran imágenes representativas de un experimento llevado a cabo de una manera similar a la del experimento descrito anteriormente (A-pulverización con la punta del aplicador según la Fig. 5.; B-pulverización con la punta de control de aplicador) en la que la pulverización se llevó a cabo a una distancia de 3-4 cm del destino (marca "X"). La flecha en la Fig. 10B muestra el diámetro de la zona descubierta.

[0119] Se observó (Fig. 9) que la fumigación con una punta de aplicador de acuerdo con la Fig. 5 a una distancia de 1-2 cm dio lugar a un diámetro más corto de un área no cubierta en comparación con el diámetro de un área no cubierta se obtiene cuando se pulveriza con la punta de control de aplicador. Además, se observó (Fig. 9 y 10A y B) que, en una distancia de aplicación de 2-6 cm de la diana, utilizando la punta del aplicador de acuerdo con la Fig. 5 dio lugar a una selección eficaz, ya que el punto medio de la marca era totalmente cubierta, mientras que el uso de la punta de control de aplicación dio lugar a un diámetro no cubierto de aproximadamente 1-1,2 cm.

[0120] Como se muestra en el experimento anterior, Figs. 10A y B muestran también que el uso de la punta del aplicador de acuerdo con la Fig. 5 que dio lugar a una capa de fibrina delgada más aplicada de manera homogénea que cubre ventajosamente el área objetivo sin salir de las regiones que quedan al descubierto con una capa de fibrina.

[0121] También se observó que el uso de la punta del aplicador de la invención en una corta distancia de 2-6 cm dio lugar a una focalización eficiente incluso cuando la pulverización se llevó a cabo en un ángulo difícil de 90° con respecto a la zona de destino (un ángulo que puede resultar en empuje de los fluidos biológicos de lado por el flujo de gas por consiguiente resulta en la formación de regiones o cráteres no cubiertos - como se observa cuando se utiliza el control de punta - Fig 10B). Estos resultados indican que el uso de la punta del aplicador de acuerdo con la invención permite una mejor calidad de la orientación en comparación con la punta de control con una cobertura total y homogénea de la zona de destino cuando se aplica a una distancia de 2-6 cm de la superficie objetivo.

[0122] En otro experimento, se evaluó la calidad de la mezcla de la punta del aplicador de acuerdo con la invención. La evaluación se llevó a cabo por pulverización de un componente de trombina que se complementó con colorante azul (10% v/v) y un componente BAC2 que se complementó con colorante amarillo (10% v/v) (0,4 ml de volumen total).

[0123] La pulverización se llevó a cabo de varias distancias de la superficie objetivo (en el intervalo de 1-6 cm), utilizando la punta del aplicador de acuerdo con la invención y se muestra en la Fig. 6 o la punta de control de una manera similar como se describe anteriormente. La pulverización se llevó a cabo en un ángulo de 90° con respecto a la superficie, y a una velocidad de flujo de gas de 6 L/min (se utilizó una presión de gas de entrada de 20 psi).

[0124] Después de la pulverización, el color del coágulo obtenido se evaluó mediante una inspección visual de acuerdo con la siguiente escala de clasificación: 1 - sin mezcla - se obtuvieron colores azul y amarillo; 2 - se obtuvieron tres colores : principalmente azul y amarillo con un bajo nivel de verde; 3 - se obtuvieron tres colores: principalmente verde con un bajo nivel de azul y amarillo no mixtos; 4 - se obtuvieron tres colores: principalmente verde con un bajo nivel de uno de los colores no mezclados- azul o amarillo; 5 - mezcla completa/mezcla eficiente - se obtuvo un color verde completamente mezclado.

[0125] La Tabla 1 muestra la calidad de la mezcla (usando la escala de clasificación de 1 a 5) de las diferentes distancias cuando se utiliza la punta del aplicador de acuerdo con la invención y la punta de control.

Tabla 1- La calidad de mezcla de la punta del aplicador de acuerdo con la invención.

	Rango de mezcla (1 a 5)	
Distancia de la superficie (cm)	Punta de aplicador de acuerdo con la invención	Punta de aplicador de control
1	4	3
2-3	5	3
4-5	5	3
5-6	4,5	3

[0126] Se observó que el uso de la punta del aplicador de la invención dio como resultado una mezcla superior de los dos componentes en comparación con la mezcla obtenida por la punta de control cuando se pulveriza en las proximidades de una superficie (una distancia de 1-6 cm de la distancia).

[0127] Una inspección visual de las gotitas de líquido obtenidos después de la atomización (es decir, el encuentro de los componentes líquidos con el gas) revelaron que el uso de la punta del aplicador de acuerdo con la invención dio como resultado la formación de pulverización de gotitas finas de líquido, es decir más pequeñas en comparación con las gotitas obtenidas cuando se utiliza la punta de aplicador de control.

Ejemplo 3: Efecto del ángulo de aberturas de salida de gas distal (ángulo D7) en la punta de aplicador del aplicador.

[0128] En el siguiente Ejemplo, se evaluó la calidad de la orientación de la punta del aplicador. La punta del aplicador evaluada en este experimento tenía una estructura geométrica similar a la punta del aplicador descrito en la Fig. 5 a excepción de ángulo D7, que establece la posición oblicua de cada uno de los orificios de salida de gas distal, que era de 35° (en lugar de un ángulo de 20° como en la punta de la Fig. 5). En este experimento, la calidad de orientación se evaluó por la capacidad de la punta del aplicador para apuntar el punto medio de una superficie cuando se pulveriza desde las proximidades.

[0129] En este experimento, la pulverización se llevó a cabo a partir de dos distancias desde el punto medio del objetivo en superficie 1-2 cm o 2-3 cm; el ángulo de pulverización entre la punta y la superficie del objetivo era de 90°; un volumen igual de componente de trombina y el componente BAC2 se usaron en un volumen total de 0,4 ml; y la aplicación se llevó a cabo a una presión de gas de entrada de 20 psi, y una tasa de flujo de gas de 6 L/min.

[0130] El rendimiento de una punta de aplicador que tiene un ángulo D7 de 35° se comparó con la punta del aplicador de la Fig. 5 que tiene un ángulo D7 de 20° y de la punta de control.

[0131] Después de la formación del coágulo (aproximadamente 1 minuto), la superficie de rociado fue fotografiada y la calidad de orientación se examinó midiendo el diámetro de la zona no cubierta. Un gráfico que representa la distancia de pulverización desde el punto medio de la superficie contra el diámetro de la zona no cubierta se muestra en la Fig. 11.

[0132] Figs. 12A-F muestran imágenes representativas de los coágulos formados utilizando las diferentes puntas de aplicador y en las diferentes distancias de pulverización: Figs. A, B corresponden a pulverización con una punta mostrada en la Fig. 5 que tiene ángulo D7 de 20°. Figs. C, D corresponde a pulverización con una punta mostrada en la Fig. 5 que tiene un mayor ángulo D7 de 35°. Figs. E, F corresponde a la fumigación con una punta de control que no tiene ningún ángulo D7. Figs. B, D y F corresponden a la pulverización desde una distancia de 2 a 3 cm y Figs. A, C, y E corresponden a la pulverización desde una distancia más corta de 1 a 2 cm. Las flechas en las Figs. muestran el diámetro de la zona descubierta.

[0133] Se observó (Fig. 11) que la pulverización desde una distancia de 1-2 cm con dos puntas que tiene un ángulo D7 de 20° y 35° traducido en una mejor cobertura de área, en comparación con la cobertura de área obtenida cuando se pulveriza con la punta del aplicador de control. Además, se observó que las puntas de aplicador con ángulos 20° y 35° mostraron calidad de focalización superior en comparación con la punta de control. Los resultados muestran también que D7 de 20° era superior a D7 de 35°. Los resultados óptimos (cobertura completa del punto medio) se lograron con la punta del aplicador que tiene un ángulo D7 de 20° y se utiliza a una distancia de 2-3 cm.

[0134] El efecto del ángulo de la abertura de salida de gas distal (ángulo D7) en el rendimiento de la punta se evaluó en otro experimento. La evaluación se llevó a cabo mediante el examen de la focalización y la calidad de mezcla de la punta.

[0135] Las puntas de aplicador evaluadas en este experimento tenían una estructura geométrica similar a la punta mostrada en la Fig. 6, excepto que: 1- el ángulo del lumen de gas (ángulo D7) era 15°, 20°, 25° o 35°; y 2- se utilizaron dos disposiciones de conducto de fluido diferentes: uno- teniendo los dos conductos de fluido de componentes dispuestos lado a lado (dos conductos de fluido paralelos, de modo que el componente de conducto BAC2 se ubica lado a lado con el conducto de componente de trombina como se muestra en las Figs 6 y 17A), y otro- que tiene los dos conductos de fluido de componentes dispuestos concéntricamente de modo que la trombina se alimentó en el lumen interior y la BAC2 se alimentó en el lumen exterior (como se muestra en la Fig. 17B).

[0136] Un ángulo de 15° y 20° se examinó con el tipo de disposición concéntrica, y un ángulo de 25° y 35° se examinó con la organización lado a lado. Interesantemente, se encontró que bajo los parámetros examinados (por ejemplo, aplicación por pulverización), la disposición de conducto de fluido tuvo un rendimiento similar en la focalización y la calidad de la mezcla (datos no mostrados). Los diferentes parámetros (de orientación y de mezcla de calidad) se evaluaron por pulverización de los componentes de sellante de fibrina hacia una superficie horizontal. La pulverización se llevó a cabo desde una distancia de 2 a 3 cm de la superficie del objetivo; la presión de gas de entrada se fijó a 15 psi; el ángulo de pulverización entre la punta y la superficie del objetivo fue de 90°; y un volumen igual de componente de trombina y el componente BAC2 se usaron en un volumen total de 0,4 ml.

[0137] Después de la formación del coágulo, se evaluaron tanto la calidad de orientación (midiendo el diámetro de la zona no cubierta) y la calidad de la mezcla (mediante una inspección visual del color del coágulo obtenido de acuerdo con la escala de clasificación descrita anteriormente). Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2- La calidad de objetivo y mezcla de una punta de aplicador en ángulos diferentes de la abertura distal de salida de gas.

Ángulo de abertura de salida de gas	15°	20°	25°	35°
Parámetro de prueba				
Diámetro de un área no cubierta (cm)	0,0±0,0 (A)	0,08±0,21 (A)	0,0±0,0 (A)	0,05±0,14 (A)
Calidad de mezcla (1 a 5)	5,0±0,0 (A)	4,84±0,35 (A)	5,0±0,0 (A)	4,0±0,0 (B)

* N (número de replicados) = 4, 16, 2, 2 para un ángulo D7 de 15°, 20°, 25° y 35°, respectivamente.

** Pruebas ANOVA se llevaron a cabo para cada parámetro probado separadamente. Ninguna significancia estadística se encontró en el "Diámetro de un área no cubierta". En la "Calidad de mezcla", significancia estadística entre grupos A y B es $p < 0,01$.

[0138] Con respecto a la calidad de orientación, se observó que en todos los ángulos analizadas (15°-35°), bajo los parámetros de la prueba, rociado resultó casi en la cobertura completa de la superficie (véase el valor del diámetro del área no cubierta).

[0139] En cuanto a la calidad de la mezcla, se observó que la mezcla superior se obtuvo con una punta de aplicador que tiene un ángulo D7 en el rango de 15°-25°. Estos resultados son concordantes con los resultados previos que muestran que una punta de aplicador que tiene un ángulo D7 de 20° es superior a una punta de aplicador que tiene un ángulo D7 de 35°.

[0140] Teniendo en cuenta todos los parámetros analizados en estos experimentos (con orientación a la calidad y mezcla), se constató que el ángulo óptimo de la abertura de salida de gas distal en la punta está en el rango de 15°-25°.

Ejemplo 4: Efecto del diámetro de aberturas de salida de gas distal (D5) en el rendimiento de punta de aplicador.

[0141] En el siguiente ejemplo, se evaluó la focalización y la calidad de la mezcla de la punta del aplicador en puntas diferentes que comprenden una abertura de salida de gas distal (D5) de diferentes diámetros.

[0142] Las puntas de aplicador utilizados en este experimento tenían una estructura geométrica similar a la mostrada en las Figs. 6 y 17A con la disposición de fluido lado a lado o tenían una estructura geométrica similar a la punta en las Figs. 13, 14, 15, 16 y 17B con la disposición de fluido concéntrica. Se probaron los siguientes diámetros de lumen de gas de salida (D5): 0,4, 0,7, 0,9, o 1,1 mm. La punta prueba lado a lado tenía diámetros D5 de 0,4, 0,9 y 1,1 mm. La punta concéntrica probada tenía un diámetro D5 de 0,7 mm. Como se indicó anteriormente, cuando se pulveriza, se encontraron cualidades de orientación y de mezcla similares en las puntas que tienen disposiciones concéntricas de fluido lado a lado.

[0143] Las condiciones de pulverización, tales como la distancia desde la superficie objetivo, la pulverización de ángulo, la presión del gas de entrada, y los volúmenes de trombina y componentes BAC2 eran los mismos que en el experimento anterior. La pulverización se llevó a cabo hacia un plano horizontal como anteriormente.

[0144] Ambas evaluaciones se llevaron a cabo después de la formación del coágulo: orientación midiendo el diámetro de la zona no cubierta; y mezcla de calidad mediante una inspección visual del color del coágulo obtenido de acuerdo con la escala descrita anteriormente.

[0145] Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3- Las calidades de orientación y mezcla de una punta de aplicador tienen diámetros diferentes de las aberturas de salida de gas dista.

5 10	Diámetro de abertura de salida de gas	0,4	0,7	0,9	5
	Parámetro de prueba				1,1 10
	Diámetro de un área no cubierta (cm)	1,4±0,14 (A)	0,08±0,21 (B)	0,0±0,0 (B)	0,09±0,14 (A)
	Calidad de mezcla (1 a 5)	3,0±0,0 (A)	4,84±0,35 (C)	4,50±0,71 (B,C)	3,5±0,71 (A,B) 15

* N (número de replicados) = 2, 16, 2, 2 para un valor D5 de 0,4, 0,7, 0,9 y 1,1 mm, respectivamente.

** Pruebas ANOVA se llevaron a cabo para cada parámetro probado separadamente. Ninguna significancia estadística se encontró en el "Diámetro de un área no cubierta". En la "Calidad de mezcla", significancia estadística entre grupos A y B es $p < 0,01$

[0146] Se ha observado que un diámetro de lumen de gas de 0,7 y 0,9 mm resultó en el área más pequeña no cubierta y la más alta calidad de la mezcla.

[0147] Por lo tanto, es ventajoso utilizar una punta de aplicador que tiene una salida de gas distal de diámetro superior a 0,4 mm e inferior a 1,1 mm de apertura para la obtención de un rendimiento superior, por ejemplo, focalización superior y eficacia de mezcla superior.

Ejemplo 5: Efecto de la Distancia (D8) de las aberturas de los conductos de fluidos desde una base de superficie (19) del tamaño de la gotita en la pulverización moldeada.

[0148] En general, pequeñas gotas de mezcla permiten una mezcla superior de los componentes de sellante de fibrina en comparación con la mezcla de los componentes del sellador de fibrina cuando se forman a partir de gotas más grandes.

[0149] En el siguiente experimento, el tamaño de las gotitas en la pulverización formada utilizando puntas de aplicador que tienen aberturas de conducto de fluido situadas a diferentes distancias (o niveles de protrusión, D8 en la Fig. 6) de la base de la superficie (19 en la Fig. 6) se ensayaron. Se ensayaron los niveles de protrusión en el rango de 2,4 a 4,2 mm sobre el nivel de superficie/base 19 (como se muestra en la Fig. 6). El resto de la estructura geométrica era como se describe en el Ejemplo 1 para la punta mostrada en la Fig. 6.

[0150] En este experimento, 2,5 ml BAC2 y 2,5 ml componentes de trombina se pulverizaron en porciones de 400 μ l (con un intervalo de alrededor de 1-2 segundos entre cada porción de rociado), y se controló el volumen administrado hasta que el patrón de pulverización ha cambiado de una pulverización homogénea de pequeñas gotas uniformes a un aerosol heterogéneo de pequeñas y grandes gotitas. El cambio en la uniformidad es debido a la acumulación de coágulo de fibrina en los fluidos y/o aberturas de salida de gas. se inspeccionó visualmente el tamaño de las gotitas.

[0151] En este experimento, la pulverización se llevó a cabo a una presión de gas de entrada fijada a 15 psi.

[0152] Un gráfico que representa el nivel saliente de la abertura de conductos de fluido por encima de la superficie 19 de base, sobre el volumen administrado hasta que se muestre un cambio en el patrón de pulverización observado en la Fig. 18.

[0153] En el inicio del procedimiento de pulverización se obtiene una pulverización homogénea de pequeñas gotitas uniformes en todos los consejos probados con diferentes niveles de protrusión. Se encontró que la pulverización con una punta de aplicador que tiene un nivel saliente en el intervalo de 3-3.4 mm por encima del nivel de base de la superficie 19 dio lugar a resultados óptimos que muestra la formación de pequeñas gotas uniformes en toda la administración de 5 ml.

[0154] Por lo tanto, es ventajoso el uso de puntas que tienen relaciones de D4/D8 entre 0.235 y 0.400 o la relación que tiene D8/(D4 + D8) entre 0,71 y 0,81.

Ejemplo 6: El rendimiento óptimo de un aplicador de punta según la invención.

[0155] En el siguiente conjunto de experimentos, el rendimiento de una punta de aplicador tiene una disposición de conducto de fluido concéntrico y un ángulo de D7, se examinó distancias D5 y D8 dentro de los intervalos óptimos.

[0156] Los siguientes son los parámetros específicos de la punta, como se muestra en la Fig. 16A: distancia D1 que es la distancia vertical desde la placa de base (19) a un punto distante de la punta (34) - 5 mm; distancia D2- que es

la distancia vertical desde una línea central de la punta (14) a la abertura de gas (13, 13') - 1,2 mm; distancia D4 - que es la distancia vertical desde el plano 28, donde se colocan las aberturas de salida, a un punto central de la abertura de gas - desde 0,8 hasta 1,2 mm; diámetro D5- el diámetro de la abertura de gas = diámetro D6 (el diámetro del tubo de gas proximal) - 0,7 mm; ángulo D7- que es el ángulo del tubo de gas distal (25) con respecto al plano (28) y/o con respecto a la placa de base (19) -20°; distancia D8- que es la distancia desde la placa de base (19) al plano 28, donde las aberturas de salida son positionadas - 3-3.4 mm; distancia D9 es la distancia desde el plano en el que la abertura de gas (13) se coloca en la pared exterior de la estructura que encapsula el conducto de gas (33a y b) - 1,38 mm; distancia D10 que es el diámetro total de la punta - 5,15 mm; distancia D11 que es la distancia vertical desde la placa de base (19) a un punto central de la abertura de salida de gas - 4,2 mm; distancia D15 es la anchura de la estructura (33a y 33b) que encapsula el conducto de gas - 2,2 mm.

[0157] El rendimiento de la punta del aplicador de acuerdo con la invención para uso en las proximidades de una superficie se comparó con el rendimiento de la punta de control descrito anteriormente.

[0158] En todo el experimento llevado a cabo con la disposición de fluido concéntrica, la trombina se alimentó en el lumen interior y la BAC2 se alimentó en el lumen exterior y por lo tanto el componente líquido viscoso BAC2 está más cerca de las aberturas de salida de gas que el componente líquido de trombina no viscoso cuando sale de la abertura de fluido.

I- Evaluación de la calidad de la mezcla -

[0159] La calidad de la mezcla se evaluó visualmente de acuerdo con la escala de clasificación de 1 a 5 que se ha descrito anteriormente por pulverización de 0,4 ml de trombina teñida y componentes BAC2 (en volúmenes iguales) de varias distancias en el rango de 1 a 5 cm de una superficie objetivo horizontal y la evaluación de que el color del coágulo de fibrina obtenido. La presión del gas de entrada utilizado era 15 psi para la punta del aplicador de acuerdo con la invención, y 25 psi para la punta de control; el ángulo de pulverización entre el dispositivo y la superficie objetivo era de 90° en ambas puntas.

[0160] Como se ha indicado anteriormente, la presión de pulverización recomendada para el control de la punta es de 20-25 psi, y la distancia es de 10-15 cm desde la punta hasta la superficie del tejido.

[0161] Los resultados se muestran en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4 - La calidad de mezcla de una punta de aplicador de acuerdo con la invención.

Distancia del objetivo (cm)	Rango de mezcla (1 a 5)		
Punta de aplicador	1-2	2-3	4-5
Punta de aplicador de control*	4,13±0,35	3,17±1,03 (B)	3,50±0,89
Punta de aplicador de acuerdo con la invención**	4,72±0,45	4,84±0,35	5,00±0,00

* N = 8, 12 y 8 replicados para 1-2, 2-3 y 4-5 cm distancia del objetivo, respectivamente.

** N = 16, 16 y 4 replicados para 1-2, 2-3 y 4-5 cm distancia del objetivo, respectivamente.

*** Analisis estadístico (TTEST) se llevó a cabo entre las dos primeras puntas probadas para cada distancia del objetivo y los resultados demostraron ser significativos ($p < 0,01$).

[0162] Se observó que la pulverización con una punta de aplicador de acuerdo con la invención a partir de una distancia de 1-5 cm del objetivo dio como resultado una mejor mezcla de los dos componentes en comparación con el uso de la punta de control de la misma distancia.

[0163] La calidad de la mezcla de la punta de acuerdo con la invención cuando se utiliza a corta distancia de 1-5 cm mostró una calidad de mezcla similar a la de la punta de control cuando se utiliza a partir de su distancia recomendada desde el objetivo (datos no mostrados).

II- Evaluación de la calidad de focalización -

[0164] En otra serie de experimentos, se evaluó la calidad de la orientación de la punta del aplicador descrito anteriormente. La evaluación se llevó a cabo mediante la evaluación de la capacidad de la punta de aplicador para dirigir el punto medio de una superficie con una capa de fibrina. La pulverización de los dos componentes se llevó a cabo a una superficie horizontal usando las condiciones y los volúmenes descritos en la evaluación anterior de calidad de la mezcla (véase el punto I anterior).

[0165] Después de la formación del coágulo, la calidad de la orientación se evaluó midiendo el diámetro de la zona de no cubierta. Para evaluar el área de cobertura obtenida por ambas puntas, se midió el diámetro del coágulo formado.

[0166] Los resultados se muestran en la Tabla 5 y 6 a continuación.

Tabla 5 - La calidad de focalización de una punta de aplicador de acuerdo con la invención.

Distancia del objetivo (cm)	Diámetro de área no cubierta (cm)		
Punta de aplicador	1-2	2-3	4-5
Punta de aplicador de control*	1,28±0,30	1,25±0,16 (B)	1,05±0,08
Punta de aplicador de acuerdo con la invención**	0,81±0,31	0,08±0,21	0,00±0,00

* N = 8, 12 y 8 replicados para 1-2, 2-3 y 4-5 cm distancia del objetivo, respectivamente.

** N = 16, 16 y 4 replicados para 1-2, 2-3 y 4-5 cm distancia del objetivo, respectivamente.

*** Analisis estadístico (TTEST) se llevó a cabo entre las dos primeras puntas probadas para cada distancia del objetivo y los resultados demostraron ser significativos (p<0,01).

Tabla 6 - El tamaño de coágulo obtenido siguiendo la pulverización con una punta de aplicador de acuerdo con la invención y con la punta de control.

Distancia del objetivo (cm)	Diámetro de tamaño de coágulo (cm)		
Punta de aplicador	1-2	2-3	4-5
Punta de aplicador de control*	2,89±0,33	3,11±0,60	3,08±0,49
Punta de aplicador de acuerdo con la invención**	3,02±0,39	3,11±0,39	2,90±0,18

* N = 8, 12 y 8 replicados para 1-2, 2-3 y 4-5 cm distancia del objetivo, respectivamente.

** N = 16, 16 y 4 replicados para 1-2, 2-3 y 4-5 cm distancia del objetivo, respectivamente.

*** Analisis estadístico (TTEST) se llevó a cabo entre las dos primeras puntas probadas para cada distancia del objetivo y ninguna diferencia significativa se encontró.

[0167] Se observó que la pulverización con una punta de aplicador de acuerdo con la invención a partir de una distancia de 1-5 cm dio lugar a una mejor orientación en comparación con la punta de control (un diámetro más pequeño no cubierto se obtuvo con la punta de acuerdo con la invención).

[0168] Además, se puede observar que la pulverización con una punta de aplicador de acuerdo con la invención a partir de una distancia de 2-5 cm del objetivo dio como resultado una cobertura completa de la superficie del objetivo de una manera similar que la cobertura de la punta de control cuando se utiliza desde su distancia recomendada desde el objetivo (datos no mostrados).

[0169] La Tabla 6 muestra que en todas las distancias de pulverización probadas, utilizando las dos puntas de aplicador dieron lugar a un coágulo que tiene un diámetro parecido. Los diámetros obtenidos también fueron similares a los resultados del control cuando se utiliza a partir de su distancia recomendada desde el objetivo (datos no mostrados).

Ejemplo 7: Calidad de focalización de la punta del aplicador - pulverizar con un movimiento de amplitud.

[0170] En los experimentos anteriores se demostró que la punta del aplicador de acuerdo con la invención se puede utilizar con eficacia para crear una capa de fibrina delgada con una cobertura homogénea y completa de la zona pulverizada cuándo la pulverización se lleva a cabo desde un punto sin movimiento. Sin embargo, por lo general en la cirugía la pulverización se lleva a cabo moviendo la punta hacia atrás y hacia adelante sobre la superficie del objetivo. Así, en el siguiente experimento, la calidad de la orientación de la punta se examinó después de la pulverización en movimiento.

[0171] La calidad de la orientación de la punta descrita en el Ejemplo 6 (Fig. 16) se comparó con la de la punta de control.

[0172] La pulverización se llevó a cabo hacia un punto marcado desde una distancia de 1 a 2 cm o desde una distancia de 2 a 3 cm; la presión del gas de entrada se fijó a 15 psi o 20 psi (cuando se utiliza la punta del aplicador de acuerdo con la invención) o 25 psi (cuando se utiliza la punta del aplicador de control); el ángulo entre la punta y la superficie del objetivo era de 90°; un volumen igual del componente de trombina y el componente BAC2 se usaron en un volumen total de 0,4 ml.

[0173] La pulverización se llevó a cabo mientras se movía la punta de 1 cm a cada lado del punto medio de la marca, es decir, una amplitud de movimiento de 2 cm. Después de la coagulación de los dos componentes, se midió el diámetro de la zona descubierta. Los resultados se muestran en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7 - Calidad de focalización de la punta de aplicador cuándo la pulverización se lleva a cabo en moción.

	Diámetro del área no cubierta (cm)*		
	Presión (psi)	Distancia del objetivo 1-2 cm	Distancia del objetivo 2-3 cm
Punta de control**	25	0,97±0,15 (A)	0,87±0,06 (A)
Punta de aplicador de acuerdo con la invención***	20	0,45±0,07 (B)	0,00±0,00 (C)
	15	0,00±0,00 (C)	0,00±0,00 (C)

* Pruebas ANOVA se llevaron a cabo para cada distancia probada (1-2 cm o 2-3 cm) separadamente $p < 0,01$.

** N = 3 replicados para cada distancia.

*** N para 20 psi = 2 replicados para cada distancia; N para 15 psi = 4,2 replicados para 1-2 y 2-3, respectivamente.

[0174] En general, los resultados muestran que la punta del aplicador según la invención logra una mejor cobertura que la punta de control cuando se lleva a cabo la pulverización en movimiento desde una distancia cercana.

[0175] Específicamente, se observó que la pulverización durante el movimiento con la punta aplicador de acuerdo con la invención a 15 psi dio lugar a una cobertura completa de la zona pulverizada en todas las distancias ensayadas. De nota, la pulverización de un punto con la punta del aplicador según la invención en las mismas condiciones (15 psi) dio como resultado un diámetro no cubierto de $0,81 \pm 0,31$ y $0,08 \pm 0,21$ cm para 1-2 y 2-3 cm, respectivamente (véase el cuadro 5).

[0176] Además, se observó que la pulverización con la punta de aplicador de acuerdo con la invención a 20 psi durante el movimiento dio lugar a una cobertura completa de la zona pulverizada a una distancia de 2 a 3 cm desde el objetivo.

Ejemplo 8: El Patrón de Dispersión de Fibrina alrededor de una ubicación de destino después de la pulverización con la punta del aplicador.

[0177] En el siguiente ejemplo, el patrón de dispersión de un sellador de fibrina pulverizado en torno a un punto central se examinó cuando se utiliza la punta del aplicador según la invención (como se muestra en la Fig. 16). El patrón de dispersión de pulverización de la punta del aplicador de acuerdo con la invención se comparó con la punta de control.

[0178] Una cobertura eficaz se puede obtener cuando un líquido pulverizado se dispersa regular o irregularmente alrededor de un punto focal, por ejemplo, el material pulverizado puede cubrir de forma homogénea un área grande o, alternativamente, la mayor parte del material pulverizado se puede acumular en un punto central. En general, una distribución uniforme es útil para cubrir un objetivo grande mientras que una distribución no uniforme que tiene la mayor parte del material en el punto focal puede ser útil cuando el usuario desea cubrir un objetivo pequeño.

[0179] Para este fin, cuatro hojas cuadradas transparentes que tienen una superficie de 100, 25, 9 y 4 cm² estaban apiladas con la lámina de 4 cm² estando en la parte superior (Fig. 19). Las láminas se alinean de acuerdo con el punto central de cada hoja. Después de la alineación, se midió la distancia expuesta del eje x desde el punto focal de todas las hojas y se encontró que 0-1 cm, de 1-1,5 cm, 1,5-2,5 cm, y 2,5-5 cm para las hojas 4, 9, 25, y 100 cm², respectivamente (véase la flecha negro en cada hoja que se ilustra en la Fig. 19). Antes de apilar las hojas una encima de la otra, se midió el peso de cada hoja (la hoja vacía).

[0180] En la etapa siguiente, 1 ml de BAC2 y 1 ml de trombina se pulverizaron hacia el punto central de las hojas, y después de la formación de coágulos, el coágulo se cortó de acuerdo con la línea exterior de cada hoja. El peso de cada hoja se midió y el peso neto del coágulo en cada hoja se calculó restando el peso de la lámina de vacío antes de la pulverización.

[0181] Con el fin de calcular la distribución de la fibrina alrededor del punto central, el porcentaje de coágulos pulverizado en cada hoja se calculó dividiendo el peso del coágulo neto obtenido en el peso total del coágulo (obtenido por mezcla de 1 ml de BAC2 y 1 ml de trombina utilizando una pipeta considerada como 100%).

[0182] En este experimento, la punta del aplicador se utilizó desde una distancia corta de 1-2 o 5 cm desde el punto central a una presión de 15-20 psi; y la punta de control se utilizó a una distancia de 10 o 15 cm desde el punto central a una presión de 25 psi (de acuerdo con la recomendación del fabricante). El ángulo de aplicación entre la punta y el objetivo era de 90°. Para la punta del aplicador de acuerdo con la invención- N=19 y 8 en una distancia de 1-2 y 5 cm del objetivo, respectivamente. Para la punta de control: N=9 y 3 en una distancia de 10 y 15 cm del objetivo, respectivamente.

[0183] Los resultados obtenidos se muestran en la Fig. 20. El porcentaje de peso fuera de alcance visto en el gráfico es terminación al peso del coágulo de 100%.

[0184] En general, se observó que la pulverización con la punta del aplicador según la invención dio un patrón de dispersión diferente en las diferentes distancias ensayadas, mientras que la pulverización con la punta de control resultó en el mismo patrón de dispersión de ambas distancias ensayadas.

[0185] Más específicamente, la pulverización con la punta del aplicador de acuerdo con la invención a una distancia

de 1-2 cm del objetivo dio como resultado una dispersión no-uniforme del material pulverizado con la acumulación de aproximadamente 50% del material en el área 0-1 cm (la lámina de 4 cm²). En comparación, una distancia de 5 cm desde el objetivo resultó en una dispersión uniforme del coágulo entre el punto central y el diámetro exterior de la hoja de 100 cm² (cada hoja expuesta acumuló aproximadamente el 20% del material pulverizado).

[0186] El uso de la punta de control para la pulverización de cualquier distancia (10 o 15 cm) dio lugar a una dispersión no equilibrada del material pulverizado con la acumulación de aproximadamente 40% del coágulo a la distancia de 0-1 cm (en la 4 cm² área de destino).

[0187] Ventajosamente, la punta del aplicador según la invención permite tanto a los patrones de dispersión que permitan el uso beneficioso para objetivos pequeños y grandes.

Ejemplo 9: la forma tridimensional de la pulverización expulsada desde la punta de aplicador.

[0188] En el siguiente ejemplo, la forma tridimensional de la pulverización (un cono ancho vs. una forma estrecha corriente) se analizó visualmente cuando se utiliza la punta del aplicador de acuerdo con la invención. Una punta del aplicador, como se ilustra en la Fig. 16 se utilizó, se utilizó la punta de control anteriormente descrito para la comparación.

[0189] La pulverización se llevó a cabo con 2,5 ml de BAC2 y 2,5 ml de trombina. La punta de aplicador según la invención se utilizó a una presión de gas de entrada de 20 psi, y la punta de control se utilizó a una presión de gas de entrada de 25 psi.

[0190] Se observó (datos no mostrados) que la fumigación con la punta del aplicador de acuerdo con la invención dio como resultado la formación de una amplia pulverización en forma de cono a partir de los orificios de la tobera, mientras que la pulverización con la punta de control forma una corriente estrecha de pulverización.

[0191] Parece que el ángulo ancho de pulverización (propulsar una estructura de forma de cono ancho) formado cuando se utiliza la punta del aplicador de acuerdo con la invención permite ventajosamente la cobertura beneficiosa tanto de un objetivo pequeño (cuando se pulveriza desde una distancia cercana al objetivo, por ejemplo 1-2 cm) y un objetivo de gran tamaño (cuando se pulveriza a partir de una distancia mayor al objetivo, por ejemplo 5 cm) como se ve en el ejemplo anterior.

Ejemplo 10: Evaluación de la Calidad de Focalización de la punta del aplicador utilizando el modelo de prueba de migración.

[0192] En el siguiente ejemplo, la calidad de focalización de la punta del aplicador de acuerdo con la invención se evaluó utilizando el modelo de prueba de migración. En este modelo, los componentes de BAC2 y trombina se pulverizan sobre un punto de destino situado en un plano inclinado, y la distancia entre el punto blanco y el punto en el que el curado se produjo y los componentes detuvieron la migración se mide. Esta distancia se considera como la distancia de migración. Típicamente, cuando la distancia de migración de los dos componentes pulverizados es corto y el curado se produce en o cerca del punto de destino, la punta se considera que tiene una buena calidad dirigida a menos de los parámetros de la prueba (por ejemplo, una presión específica del gas de entrada y la distancia desde el objetivo).

[0193] Para la prueba, BAC2 y trombina (cada uno a un volumen de 200 ml) se pulverizaron de forma simultánea en un plano de vidrio inclinado a 90° cubierto de una lámina de PVC (la hoja fue reemplazada después de cada prueba), y se midió la distancia de migración. Los componentes de sellante de fibrina se pulverizaron sobre la superficie presionando continuamente pistones de la jeringa a una velocidad de ~ 0,1 ml/seg. La pulverización se llevó a cabo en un ángulo de 90° entre el extremo de la punta y la superficie objetivo. La prueba se llevó a cabo con la punta del aplicador según la invención y con la punta de control. Cuando se utiliza la punta del aplicador según la invención (como se muestra en la Fig. 16), la pulverización se llevó a cabo a una distancia de 1-3 cm del objetivo y a una presión de gas de entrada de 20 psi, y cuando el uso de la punta de control de pulverización se llevó a cabo a una distancia de 1 o 10 cm (la distancia recomendada) y una presión de entrada de 25 psi. Los resultados se muestran en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8- La distancia de migración de los dos componentes.

	Punta de aplicador de acuerdo con la invención (1-3 cm del objetivo) ***	Punta de control (1 cm del objetivo) **	Punta de control (10 cm del objetivo) **
Distancia de migración (cm)	0,1±0,25 (B)	8,45±1,00 (A)	0,00±0,00 (B)
* Analysis estadístico se llevó a cabo con la prueba ANOVA, Valor P entre grupos A, B es <0,01.			
** N (replicados) para la punta de control = 4 y 5 cuando la pulverización se efectúa a una distancia de 1 y 10 cm del objetivo, respectivamente.			
*** N (replicados) para punta de aplicador de acuerdo con la invención =10.			

[0194] Se observó que la pulverización con la punta del aplicador de acuerdo con la invención a partir de una distancia de 1-3 cm dio lugar a una distancia de migración corta (0,160.25 cm) similar a la distancia de migración que se obtiene cuando se pulveriza con la punta de control de acuerdo a la distancia recomendada (10 cm de destino). En comparación, utilizando la punta de control de sus parámetros recomendados (1 cm del objetivo) dio lugar a una larga distancia de migración de 8,4561.,00.

[0195] Estos resultados muestran que la pulverización con la punta del aplicador de acuerdo con la invención a partir de una distancia corta, por ejemplo, 1-3 cm resultaron en una focalización eficiente.

Ejemplo 11: Efecto del nivel de presión del gas de entrada en la calidad de la mezcla de la punta de aplicador.

[0196] El siguiente ejemplo tenía como objetivo examinar el efecto del nivel de presión del gas de entrada utilizado durante la pulverización en la calidad de la mezcla de una punta de aplicador según la invención (como se muestra en la Fig. 16). Una presión de gas de entrada en el intervalo de 10 a 20 psi se puso a prueba.

[0197] Para este experimento, 0,2 ml de trombina de tinte azul y 0,2 ml BAC amarillo tinte se rociaron desde una distancia de 1 a 2 cm de una superficie objetivo en un ángulo de 90° con respecto al objetivo. El experimento se llevó a cabo por triplicado. Después de la pulverización, el color del coágulo obtenido se evaluó visualmente de acuerdo con la escala de clasificación de color se describe en el Ejemplo 2. En paralelo, para comprender el efecto de la velocidad de flujo real de gas en la punta en la calidad de la mezcla, se midió la velocidad de flujo de gas utilizando un medidor de flujo. Los resultados se muestran en la Fig. 21.

[0198] Se observó que cuando se pulveriza a una distancia de 1-2 cm del objetivo con la punta del aplicador de acuerdo con la invención, una presión de gas de entrada de 15 a 20 psi y un flujo de gas de igual a 4,5 L/min y hasta 6 L/min dio lugar a la mezcla óptima.

Ejemplo 12: El efecto de la disposición de acuerdo conductos de fluidos en la calidad de la orientación de la punta del aplicador en aplicación de gotas.

[0199] Los ejemplos anteriores evalúan el efecto de la estructura de la punta en su funcionamiento cuando la aplicación se lleva a cabo en la pulverización. En el siguiente ejemplo, el efecto de la disposición de conductos de fluidos en el rendimiento de punta del aplicador, por ejemplo, se evalúa la calidad de la orientación cuando la aplicación se lleva a cabo por aplicación de goteo, es decir, sin el uso de un flujo de gas.

[0200] Se examinaron dos disposiciones de diseño diferentes: conductos de fluidos lado a lado (una disposición bi-lumen) y conductos de fluido concéntricos (véase una vista frontal de las disposiciones de conductos de fluido de la Fig. 17A - una disposición bi-lumen, y Fig. 17B - una disposición concéntrica). Para este experimento, la punta del aplicador fue construida sin el conducto de gas.

[0201] La calidad de la mezcla se evaluó utilizando el modelo de prueba de migración como se detalla en el Ejemplo 10 anterior, excepto que el plano de vidrio se inclina a 45° (y no 90° como anteriormente); la aplicación se llevó a cabo por goteo de los componentes 1 cm desde el plano de vidrio; y no se usó presión de gas de entrada.

[0202] Los componentes de sellante de fibrina se goteó sobre el plano de vidrio presionando continuamente pistones de la jeringa a una velocidad de ~ 0,1 ml/seg. Cada disposición se puso a prueba 10 veces. Después de la coagulación, se midió la distancia de migración. Los resultados se muestran en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9- La distancia de migración de los componentes del sellador de fibrina cuando gotean con las diferentes modalidades de fluidos.

	Diseño de disposición	
	Lado a lado	Concéntrico
Distancia de migración (cm)	13,19±2,29	8,42±1,75
* Análisis estadístico (t-prueba) - P Valor<0,05		

[0203] Se observó que el goteo de los dos componentes de una disposición de lumen concéntrico dio lugar a una distancia de migración más corta en comparación con el goteo de los componentes de un lado a disposición lado que indica que la disposición concéntrica logra una mejor calidad de la orientación bajo los parámetros ensayados en comparación con la focalización obtenida cuando se utiliza la disposición uno al lado del otro.

[0204] Ventajosamente, con el fin de lograr una selección eficaz cuando se utiliza la punta de acuerdo con la invención para el goteo de los componentes líquidos, los conductos de fluido pueden estar dispuestos de forma concéntrica.

Ejemplo 13: La eficacia de la punta en un modelo in vivo.

[0205] Los siguientes experimentos tuvieron como objetivo examinar el rendimiento hemostático de la punta del aplicador en un modelo in vivo cuando se utiliza desde una corta distancia del objetivo. La evaluación se llevó a cabo utilizando dos modelos diferentes: el modelo de hemorragia de riñón de rata y el modelo de herida hepático de conejo.

[0206] Para este propósito, en el modelo de herida hepático de conejo, se usó la punta del aplicador (como en la Fig. 16) desde una distancia cercana de 1-2 cm del objetivo y se comparó con la eficacia de la punta de aplicador de control (descrita anteriormente) cuando se usa desde una distancia cercana de 2-3 cm (fuera de su rango recomendado). En el modelo de herida hepático de conejo la punta del aplicador (como en la Fig. 16) se utilizó a una distancia de cerca de 1-5 cm del objetivo y su eficacia se comparó con la eficacia de la punta del aplicador de control cuando se utiliza desde una distancia de 10-15 cm (de acuerdo con las instrucciones de uso recomendado).

Modelo de hemorragia de riñón de conejo:

[0207] Los animales experimentales. Ratas albinas Sprague Dawley, con un peso de 300-500 g, fueron alojadas en una instalación autorizada de acuerdo con los requisitos éticos actuales. La salud de cada animal se comprobó y sólo animales abiertamente sanos se incluyeron en el experimento. Tras la recepción, los animales se sometieron a un período de aclimatación de al menos 5 días. Los animales se proporcionaron ad libitum una dieta de roedores comercial y libre acceso al agua potable.

[0208] El procedimiento quirúrgico. Antes del procedimiento quirúrgico, el animal se anestesió con una inyección intraperitoneal de Pental (30-50 mg/kg). A continuación, la piel del animal se afeitó en el flanco izquierdo de la laparotomía paralumbar. El sitio de afeitado se limpió con alcohol. Para mantener una temperatura de 38-40° C, la rata se colocó en una cubierta de la cubierta de plástico, que se coloca sobre un baño de agua precalentado a 40° C. Una sonda termo se insertó en el recto del animal y se controló la temperatura del cuerpo. El animal fue colocado lateralmente y sodio de heparina (2000 IU/kg) se inyectó por vía intravenosa a través de la vena de la cola. Una incisión paralumbar izquierda se hizo de la cadera izquierda a la duodécima costilla, y el riñón izquierdo se expuso y se separa de la grasa perirrenal. La rata fue re-posicionada en decúbito dorsal y se dejó estabilizar durante un período de cinco minutos o hasta que la temperatura del cuerpo alcanzó 39° C. Los vasos renales se ocluyen con una pinza vascular suave y una almohadilla de gasa estaba metido en el borde dorsal de la incisión, entre el riñón exteriorizada y la pared abdominal incisa, para absorber cualquier sangre o derramamiento de fluido de la incisión o de la cavidad abdominal tras el riñón. Una pieza de plástico precortado transparente se colocó en la parte superior de la almohadilla de gasa con el fin de dirigir el flujo de sangre desde el riñón hasta la almohadilla. Uno o dos cuadrados de gasa se colocaron en la base de la plataforma de plástico. Una heminefrectomía sagital se llevó a cabo y todo el medio distal del riñón se eliminó perpendicular a los vasos renales. La superficie de corte (1,1 a 1,4 cm²) de la sección eliminada del riñón se transfirió tres veces en un trozo de papel de filtro para medir el área superficial de la escisión. Cada una de las tres manchas de riñón se trazaron, para ayudar en la determinación de área de superficie.

[0209] Procedimiento de pulverización. Componentes de BAC y trombina se aplicaron por pulverización sobre la superficie de corte del riñón utilizando la punta del aplicador y la punta de control: las condiciones de pulverización son elaboradas en la Tabla 10 a continuación. Todas las aplicaciones se llevaron a cabo en una prensa de jeringa de mano continua para suministrar un flujo de líquido de ~ 0,1-0,2 L/min de los componentes. Una punta diferente se utilizó para cada animal.

[0210] La pulverización se llevó a cabo de la siguiente manera: los componentes se pulverizaron en el área principal de la superficie de corte en un ángulo de 90° con respecto a la superficie con movimientos longitudinales sobre toda la superficie de corte. Después de la pulverización, gasas se colocaron alrededor del riñón corte (sin tocar el coágulo de fibrina formado) para absorber la sangre de la zona de corte. Tres minutos tras la pulverización de los dos componentes, la abrazadera de vaso renal fue lanzada, y se observó el riñón para la incidencia de sangrado durante un período de 30 minutos o hasta que el animal murió (si murió el animal, este animal no se incluyó en los cálculos). Si el sangrado a través del coágulo de fibrina se observó, el sangrado fue absorbido suavemente con la almohadilla de gasa que rodea el riñón. Los ratones fueron sustituidos cuando fuera necesario, sin tocar el coágulo.

[0211] Con el fin de evaluar si el sangrado se detuvo como resultado de la pulverización de sellante de fibrina o como consecuencia de auto-coagulación del sistema de la sangre del animal (es decir, la heparinización no funcionaba), el coágulo de fibrina se eliminó usando pinzas para evaluar la gravedad del sangrado desde el riñón. La gravedad sangrado después de la eliminación de coágulos se clasificó como: severa, moderada o leve.

[0212] Procedimiento de eutanasia. Todos los animales fueron sacrificados en una cámara de CO₂.

[0213] Cálculo de pérdida de sangre. Las almohadillas utilizadas para absorber la sangre de la zona de corte se pesaron y el peso neto de la pérdida de sangre se calculó (deduciendo el peso de las pastillas limpias). La pérdida de sangre promedia de todas las ratas ensayadas para cada grupo de prueba se muestra en la Tabla 10. El

porcentaje de ratas que no sangran en absoluto (pérdida de sangre cero) también se calculó y se muestra en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10- La eficacia de la punta en un Modelo de Hemorragia de riñón de rata.

Punta	Animales analizados	Sellador de fibrina volumen aplicado (total ml)	Distancia del objetivo (cm)	Presión de entrada de gas (psi)	Promedio de pérdida de sangre de STDEV (gr.)*	Porcentaje de ratas que no sangraban
Punta de control	3	0,6	2-3	25	2,22±1,25 (A)	0
Punta de aplicador	8	0,6	1-2	15-20	0,00±0,00 (B)	100
	6	0,4	1-2	15	0,40±0,98 (B)	83

* Analisis estadístico para "Promedio de pérdida de sangre" se realizó con la prueba ANOVA, $p < 0,01$ entre los grupos estadísticos A, B,

[0214] Se ha observado que el uso de la punta del aplicador en el modelo de hemorragia de riñón de rata resultó en una menor pérdida de sangre y un mayor porcentaje de animales no hemorrágicos, incluso cuando se utiliza un menor volumen de sellador de fibrina.

[0215] La observación de la gravedad de sangrado mostró que 1 rata en el grupo de punta de control tenía un sangrado moderado después de la eliminación de coágulos y todas las ratas analizadas tenían una hemorragia grave que indica que cualquier prevención en la pérdida de sangre como resultado de las capacidades hemostáticas de sellador de fibrina.

[0216] Se concluyó que la punta del aplicador puede utilizarse beneficiosamente para detener el sangrado cuando la pulverización se realiza desde una proximidad estrecha al objetivo.

Modelo de herida hepática de conejo:

[0217] En este modelo, el seguimiento de los animales se llevó a cabo de 5-8 días después del procedimiento quirúrgico (un periodo de observación de largo alcance que permita la evaluación de los parámetros adicionales - la prevención de adherencias y re-sangrado. En general, la presencia de sellador de fibrina en los sitios quirúrgicos da lugar a la reducción de adhesión de órgano a órgano en la zona operada.

[0218] Además, en este modelo el suministro de sangre a la zona de corte no se evitó y el sangrado se produce inmediatamente después de la incisión, de allí que el tiempo de hemostasia (el tiempo transcurrido desde la imposición de la incisión hasta que se produjo la hemostasia completa; TTH) también fue evaluado como un parámetro de corto término.

[0219] Los animales de experimentación. conejo blanco de Nueva Zelanda (8 varones adultos; Harlan Laboratories, Jerusalén 91120, Israel) de estado bacteriológico y viral conocido, con un peso de 1,8-2,5 kg, fueron alojados en una instalación autorizada de acuerdo con los requisitos éticos actuales. Tras la recepción, se determinó la salud de cada animal y sólo animales evidentemente sanos se incluyeron en el experimento. Los animales tuvieron libre acceso a los alimentos y al agua del grifo esterilizada. Los animales se sometieron a un período de aclimatación de al 3-5 días.

Procedimiento quirúrgico.

[0220] Cada animal se pesó antes de la cirugía y se anestesió con una solución (1 ml) de hidrocloreto de xilacina 20 mg/ml y la ketamina 100 mg/ml mediante inyección intramuscular. Si el animal mostró signos de despertarse, el animal también se administró por vía intravenosa con un 0,2 ml de ketamina (100 mg/ml).

[0221] Cada animal se ventiló con una máscara durante la cirugía. 5 IU/ml de heparina se administró por una infusión continua a través de la vena marginal de la oreja a un ritmo de 60 ml/hora durante 15 minutos antes del procedimiento quirúrgico. La piel de la zona abdominal se afeitó para estar libre de pieles y fregado con un jabón germicida. El sitio quirúrgico se desinfecta con yodo de povidona. La cirugía se llevó a cabo usando técnicas asépticas estándar. Una laparotomía media fue acortada, el hígado fue expuesto y se cortó aproximadamente 3-4 mm x 30 a 40 mm de un lóbulo del hígado. Si bien se mantuvo en posición horizontal, el corte sangrado se limpió con una gasa.

[0222] Procedimiento de pulverización. Después de limpiar el corte con la almohadilla de gasa, el área de corte se pulverizó con sellador de fibrina usando la punta del aplicador de acuerdo con la invención a una presión de gas de entrada de 15 a 20 psi a una distancia de cerca de 1-5 cm del objetivo. La punta del aplicador se puso a prueba en 5 animales. La punta de control se pulverizó a una presión de gas de entrada de 25 psi, a una distancia de 10 cm desde el objetivo (de acuerdo con las instrucciones de uso) y se prueba en 3 animales. Todas las aplicaciones se

realizaron en ángulo de 90° mientras se mueve por toda la zona de corte.

[0223] El procedimiento de pulverización se llevó a cabo en tres etapas:

- 5 Etapa 1 - aplicación de sellador 2 ml de fibrina (1 ml de cada componente BAC y trombina) de acuerdo con las condiciones elaboradas anteriormente. Después de la pulverización, el sitio de rociado ha sido objeto de seguimiento durante 30 segundos a tener en cuenta cualquier sangrado;
 Etapa 2 - aplicación de sellador de 1 ml de fibrina (0,5 ml de cada componente) directamente en puntos de sangrado o rociado uniformemente cuando había varios puntos de sangrado. El sitio ha sido objeto de seguimiento durante 30 segundos a tener en cuenta cualquier sangrado;
 Etapa 3 - aplicación de 0,5 ml de sellador de fibrina (en total) directamente en los puntos de sangrado permanecido.

15 **[0224]** En cada paso, se evaluó la gravedad de sangrado (grave, moderada o leve) y la TTH (si se ha producido) se registró para cada animal (datos no mostrados). Siguiendo los procedimientos de pulverización, el hígado se vuelve a insertar cuidadosamente en la cavidad abdominal y se suturaron las capas musculares y superficiales. La temperatura corporal se verificó y se registra antes de que los animales fueron devueltos a sus jaulas individuales. Todos los animales se observaron continuamente hasta la recuperación de la cirugía y se examinaron al menos dos veces al día. Los animales fueron observados para cualquier anomalía clínica cada día de trabajo tras el día de la operación hasta el final del experimento (5-8 días después de la cirugía). Después del período de observación de 8 días, cada animal se pesó, se anestesiaron y luego se sacrificó mediante una inyección de barbitúricos.

25 **[0225]** Procedimiento de necropsia. Se volvió a cortar el sitio quirúrgico y el hígado fue expuesto. El sitio de la hepatectomía se observó la presencia de un sellador de fibrina residual que se evaluó cualitativamente como cantidad pequeña/moderada/significativa. Si es posible, los residuos de fibrina se retiraron y se pesaron (véase la Tabla 11).

30 **[0226]** La presencia y la gravedad de las adherencias quirúrgicas se evaluó según la siguiente clasificación: 0 = sin adherencias; 1 = adherencia separada con el mínimo esfuerzo; 2 = adherencia separada con un esfuerzo moderado; y 3 = adherencia separada con dificultad.

Tabla 11- Gravedad de adhesión y cantidad residual de coágulos de fibrina después de la necropsia.

Grupo	Exp. Período (days)	Número de animales	Sellador de fibrina residual	Peso de coágulo (mg)	Peso promedio de coágulo* + STDEV (mg)	Gravedad de adhesión (0-3)
Punta de aplicador	5	1	Significante	900,2	547,96294,8	0
	5	2	Significante	-		0
	8	3	Moderado	195,9		2**
	8	4	Significante	627,6		0
	8	5	Significante	467,9		0
Punta de control	5	1	Significante	597	717,86170,8	0
	8	2	Pequeño	-		0
	8	3	Significante	838,6		0
* Analisis estadístico - TTEST se realizó por "Peso promedio de coágulo". No se encontró significancia estadística entre la punta de aplicador y la punta de control.						
** Sitio de adhesión - Epiplón de hígado						

50 **[0227]** Se ha observado que el uso de la punta del aplicador dio lugar a un nivel de gravedad de hemorragia leve a moderada después de la primera etapa de aplicación, mientras que el uso de la punta de control dio lugar a un sangrado severo después de la primera etapa de aplicación. Después de la tercera etapa de la aplicación, todas las puntas analizadas (de acuerdo con la invención y de control) alcanzan la hemostasia completa. El TTH obtenido mediante el uso de la punta del aplicador de acuerdo con la invención era similar a la de la punta de control (1 minuto).

60 **[0228]** La eficacia de la punta del aplicador en la pulverización de un sellante de fibrina que efectivamente impidió la adhesión era similar a la de la punta de control. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de degradación de la fibrina del coágulo entre las dos puntas (como se observó por el peso medio del coágulo al final del experimento). En todas las puntas probadas no se produjo resangrado.

Reivindicaciones

1. Una punta de aplicador (9) para la pulverización y/o mezcla de al menos dos fluidos que reaccionan juntos, la punta comprende:

- al menos dos conductos de fluido (11, 12) para la realización de los al menos dos fluidos, cada conducto tiene al menos una abertura de salida (22, 23), las aberturas se colocan sustancialmente en un mismo plano (28);
- Al menos dos conductos de gas (10a, 10b) para la realización de un volumen de gas, cada conducto de gas comprende un tubo de gas proximal (24) y un tubo de gas distal (25), en el que cada tubo de gas distal (25) está doblado, en comparación con la posición del tubo de gas proximal y distal, en el que cada tubo de gas distal tiene apertura un gas (13, 13') con un diámetro (D5), las aberturas de gas posicionadas desde el plano (28) de las aberturas de salida (22, 23); y
- Una carcasa (26) para alojar los al menos dos conductos de fluido (11, 12) y los al menos dos conductos de gas (10a, 10b), en el que la carcasa (26) comprende una placa de base (19) desde el que los conductos de fluido (11, 12) y por los que los tubos de gas proximales (24) se extienden;

en el que el plano (28) en el que se colocan las aberturas de salida (22, 23), se eleva desde la placa de base (19) por una extensión de conducto (30) de manera que al menos dos rebajes (31) se forman entre la extensión del conducto (30) y los tubos de gas proximal (24); y

en donde la relación entre la distancia vertical (D8) de la placa base (19) al plano (28) en la que se colocan las aberturas de salida (22, 23) y una distancia vertical (D11) de la placa base (19) a un punto central de la abertura de salida de gas (13) está en el intervalo de 0,71 a 0,81.

2. La punta de acuerdo con la reivindicación 1, en la que los tubos de gas proximales (24) y distales (25) son una unidad de una pieza.

3. La punta de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que un eje (27) del tubo de gas distal (25) forma un ángulo (D7) con respecto al plano de las aberturas de salida (28) que es menor que 90°, preferiblemente en el que el ángulo (D7) está en el intervalo de 15°-35°, 15°-25°, 15°-20° o aproximadamente 20°.

4. La punta de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el eje de los tubos de gas distal (25) se cruzan en un punto común (29) situado distal desde el plano (28) de las aberturas de salida (22, 23).

5. La punta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que:

- (i) la relación entre una distancia vertical (D2) de una línea central de la punta (14) a la abertura de gas (13) y una distancia vertical (D4) desde el plano (28) en la que las aberturas de salida (22, 23) están posicionados a un punto central de la abertura de gas (13) está en el intervalo de 0,8 a 1,75; y/o
- (ii) la relación entre la distancia vertical (D2) de la línea central de la punta (14) a la abertura de gas (13) y el diámetro (D5) de la abertura de gas está en el intervalo 0,9 a 3,5 o en el intervalo 1-2; y/o
- (iii) la relación entre una distancia vertical (D4) desde el plano (28) en la que las aberturas de salida (22, 23) están posicionadas a un punto central de la abertura de gas (13) y una distancia vertical (D8) de la base placa (19) al plano (28) en la que se colocan las aberturas de salida (22, 23) está en el intervalo de 0,19-0,50 o en el intervalo de 0,235 a 0,400; y/o
- (iv) la relación entre una distancia vertical (D2) de la línea central de la punta (14) a la abertura de gas (13) y la anchura de la escotadura (D16) está en el intervalo de 2,5-14.

6. La punta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el diámetro de la abertura de gas (D5) está en el intervalo mayor que 0,4 a menor que 1,1 mm o en la gama de 0,7 hasta 0,9 mm, y/o en el que la abertura de gas (13) tiene un área en el intervalo de mayor que 0,125 cm² a menor que 0,950 cm² o en el intervalo de 0,385 cm² a 0,636 cm².

7. La punta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la extensión de conducto (30) es un alargamiento de los al menos dos conductos de fluido (11, 12).

8. La punta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el rebaje (31) tiene una profundidad (D8) en una gama de 3,0 a 3,4 mm, y/o en el que el rebaje (31) tiene una anchura (D16) en un rango de 0,10 a 0,40 mm.

9. La punta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la distancia vertical (D1) de la placa base (19) a un punto distante de la punta (34) está en el rango de 4,0-5,0 mm.

10. La punta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el diámetro total de la punta (D10) está en el rango de 4,8 a 12 mm.

ES 2 583 952 T3

11. La punta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que los al menos dos conductos de fluido (11 y 12) están dispuestos simétricamente con respecto a la línea central de la punta (14).

5 **12.** La punta de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende dos conductos de fluido (11,12) dispuestos lado a lado, preferiblemente en el que el rebaje tiene una anchura (D16) en una gama de 0,30-0,35 mm.

10 **13.** La punta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende dos conductos de fluido (11, 12) dispuestos concéntricamente, preferiblemente en el que el rebaje tiene una anchura (D16) en una gama de 0,100-0,150 mm.

14. La punta de acuerdo con la reivindicación 13, en la que uno de los conductos de fluido (11, 12) tiene dos aberturas de salida (22, 22') y el otro conducto de fluido tiene una abertura una salida (23).

15 **15.** La punta de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso a una presión de gas de entrada en el rango de 10 a 20 psi o en el intervalo de 15 a 20 psi, y/o para su uso en un flujo de gas de entrada en el rango de 2,8 a 6 L/min o en el intervalo de 4,4 a 6 L/min.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

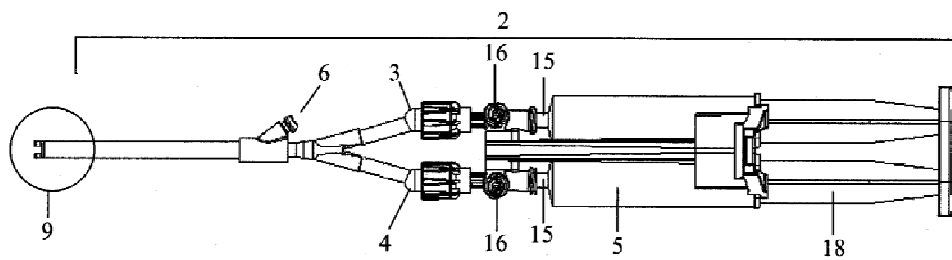


Fig. 1

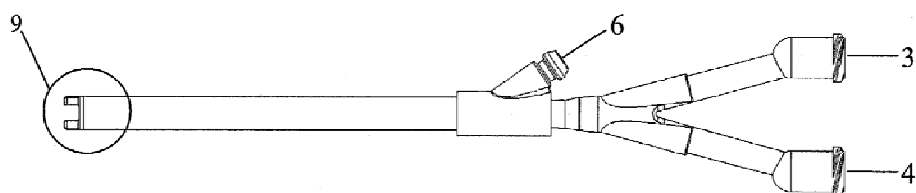


Fig. 2

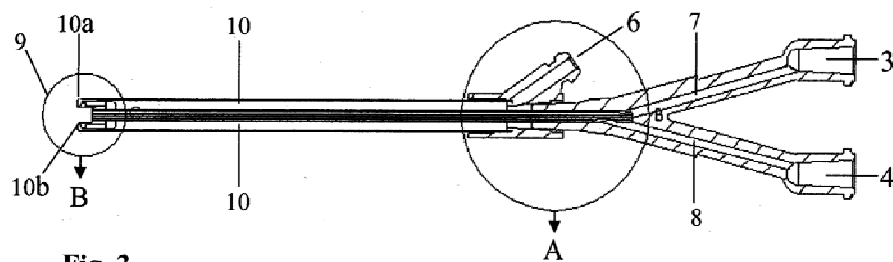


Fig. 3

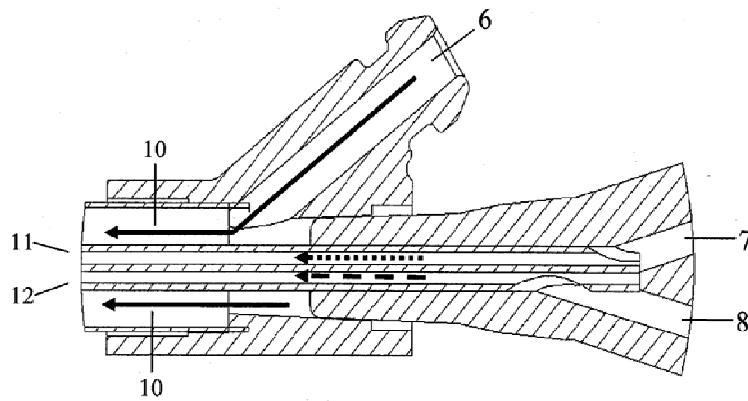


Fig. 4

Distal ← Proximal

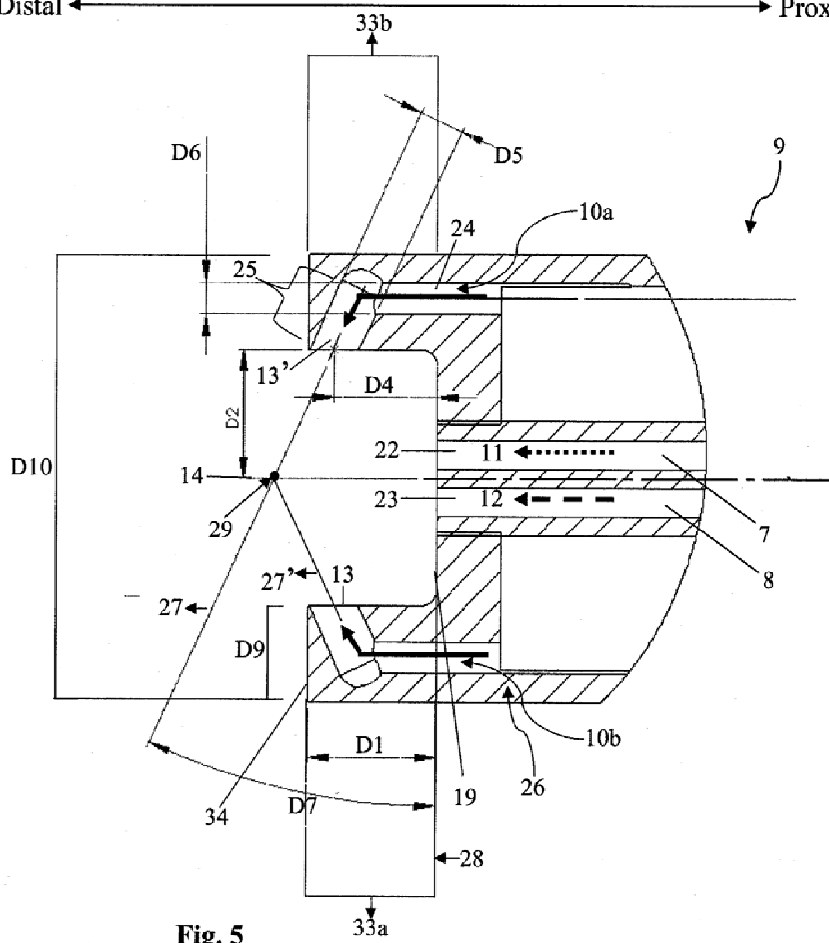


Fig. 5

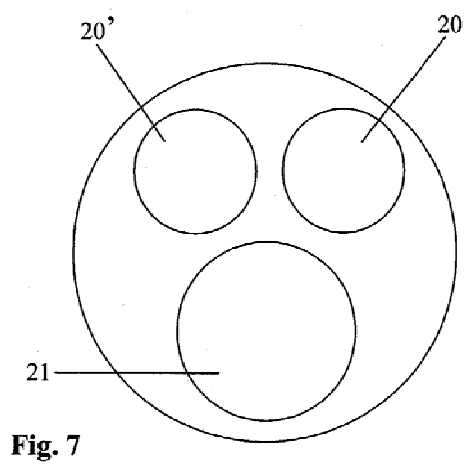
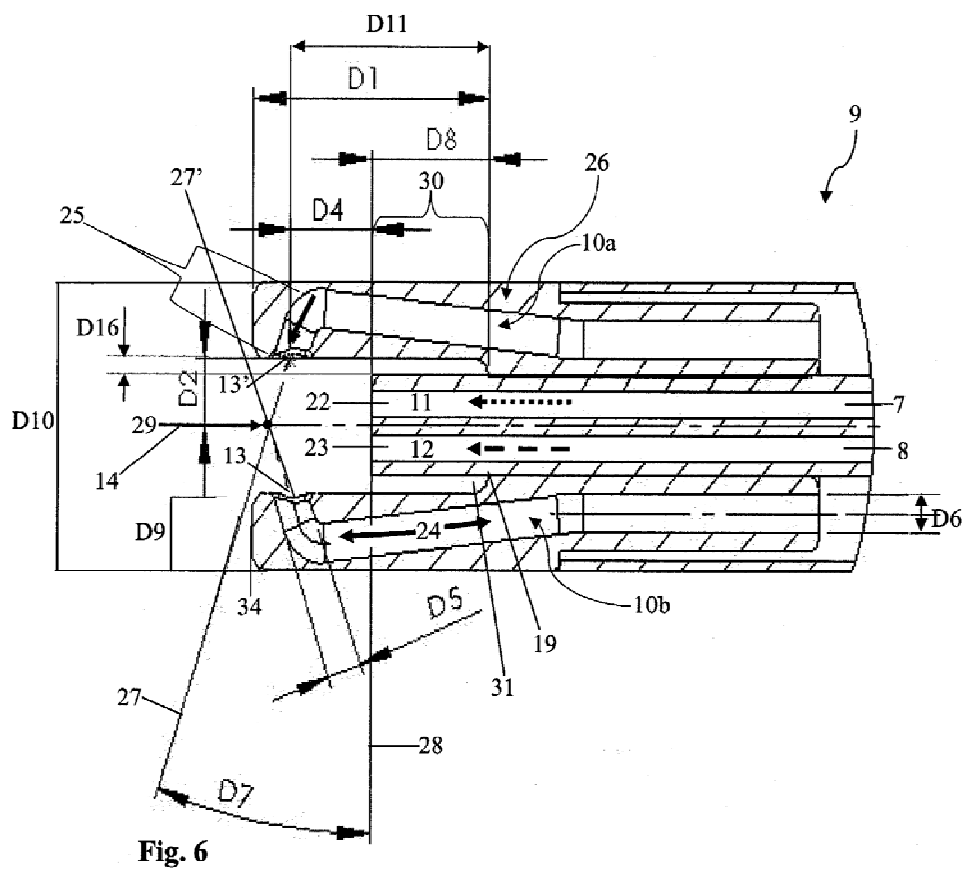




Fig. 8A

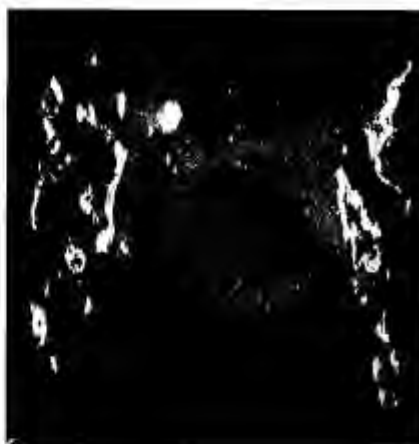


Fig. 8B

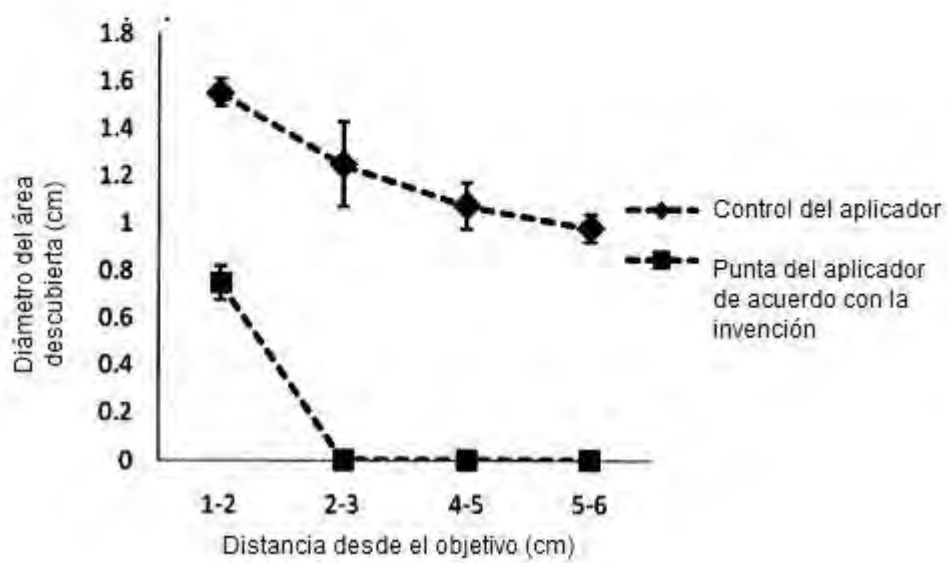


Fig. 9

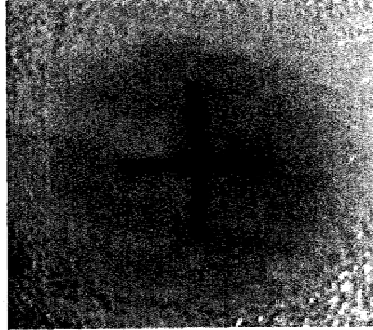


Fig. 10A

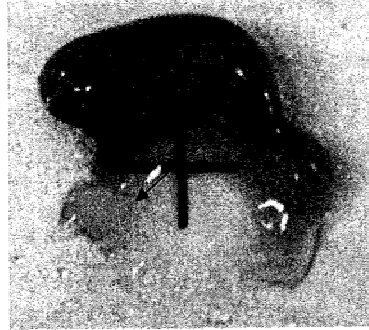


Fig. 10B

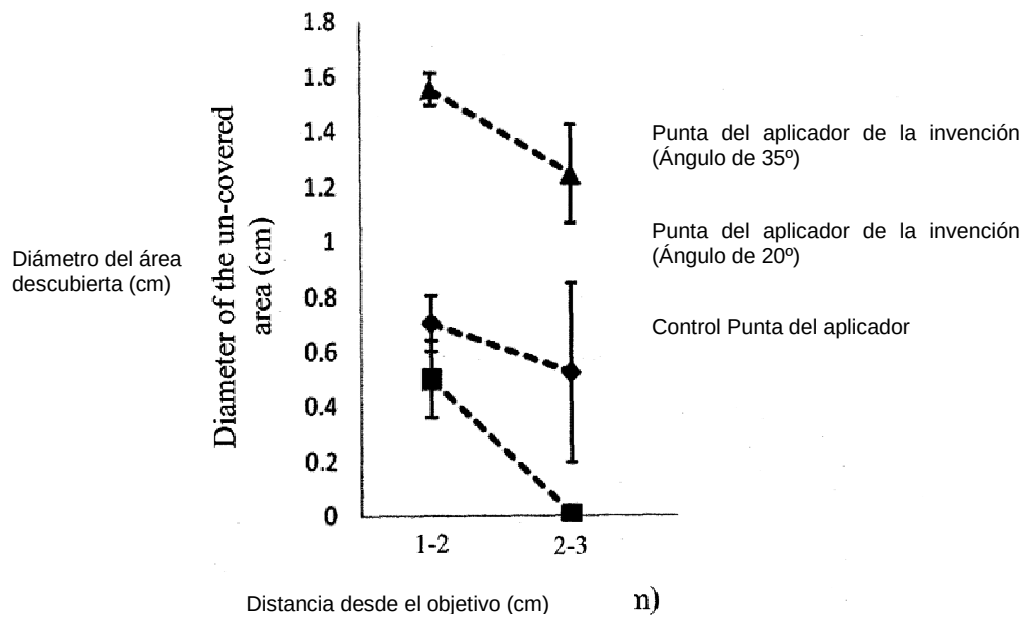


Fig. 11

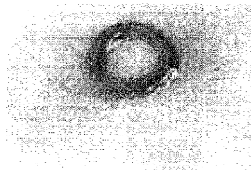


Fig. 12A

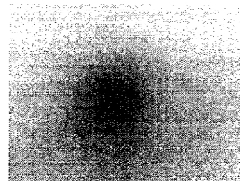


Fig. 12B

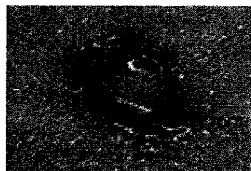


Fig. 12C



Fig. 12D

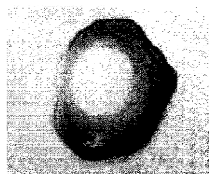


Fig. 12E



Fig. 12F

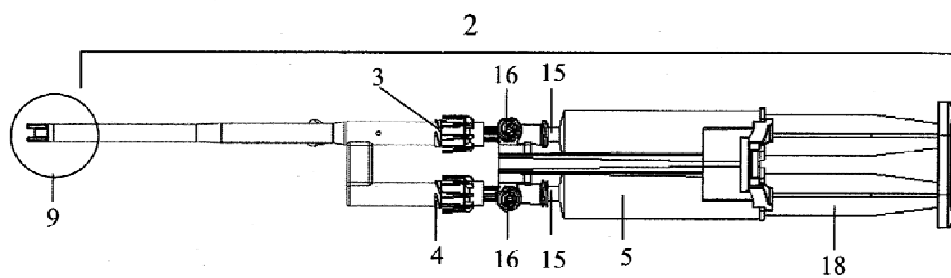


Fig. 13

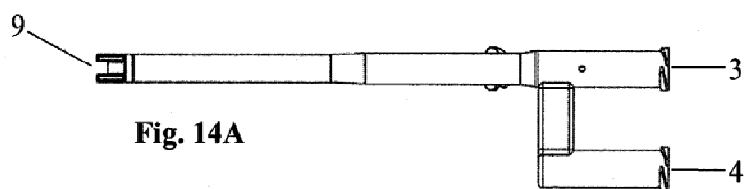


Fig. 14A

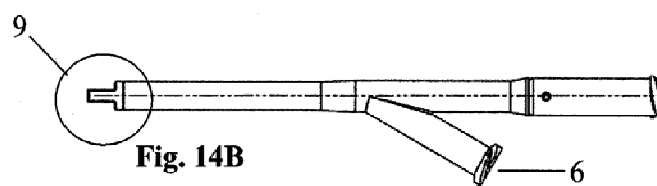


Fig. 14B

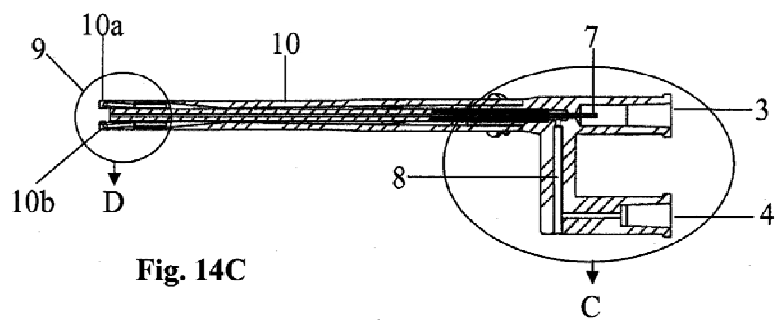


Fig. 14C

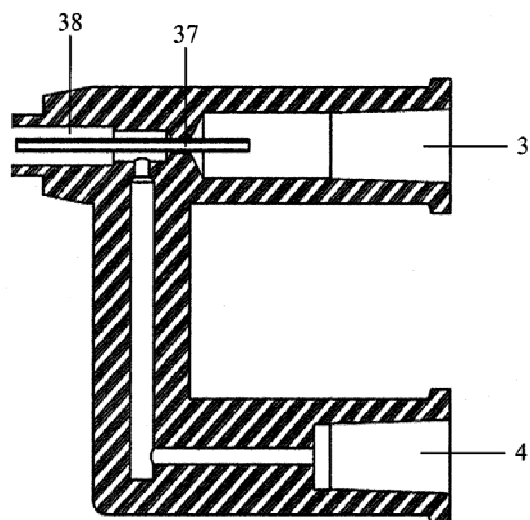


Fig. 15

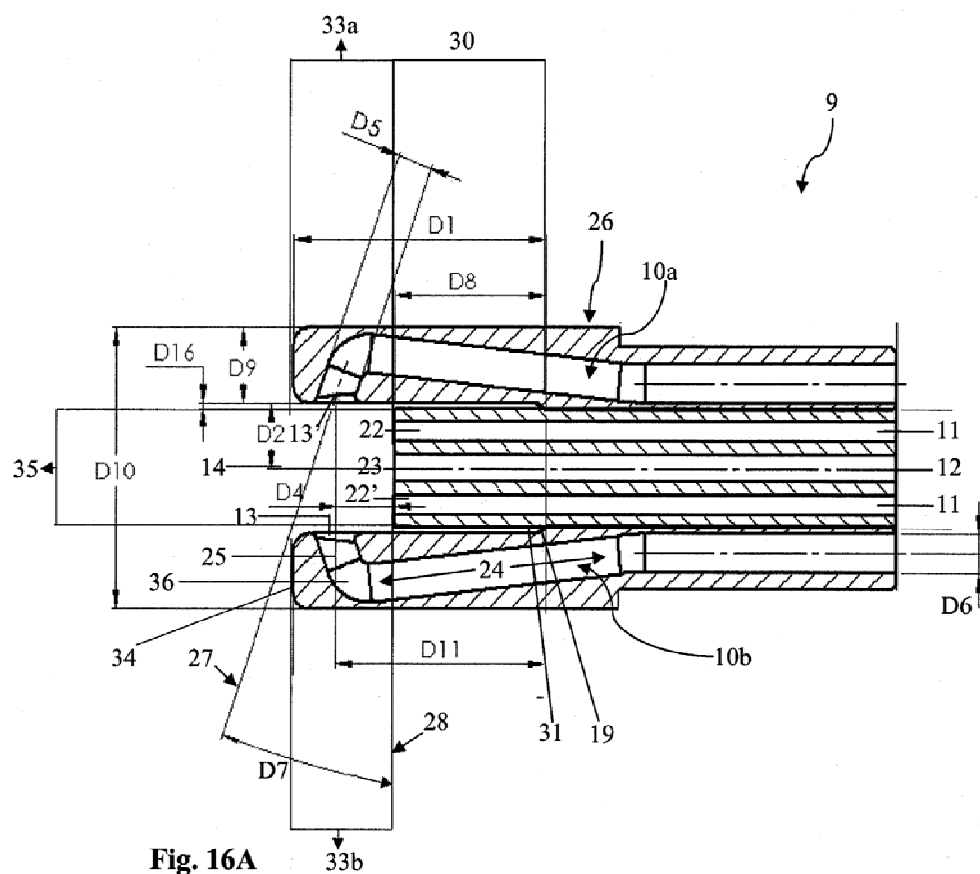


Fig. 16A

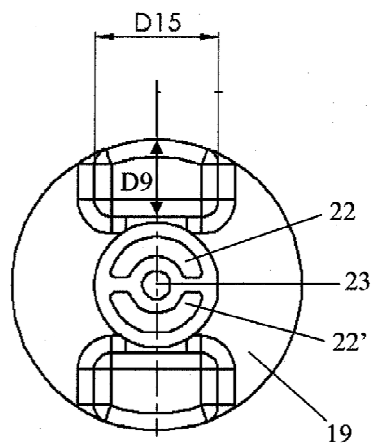


Fig. 16B

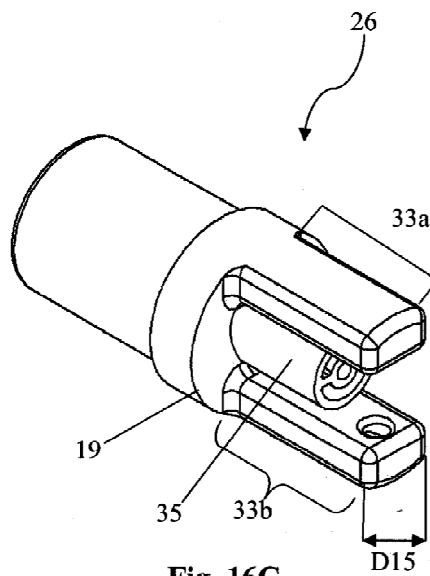


Fig. 16C

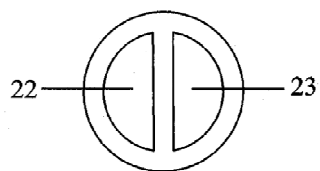


Fig. 17A

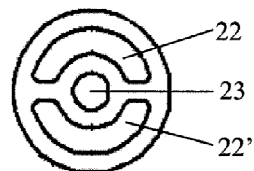


Fig. 17B

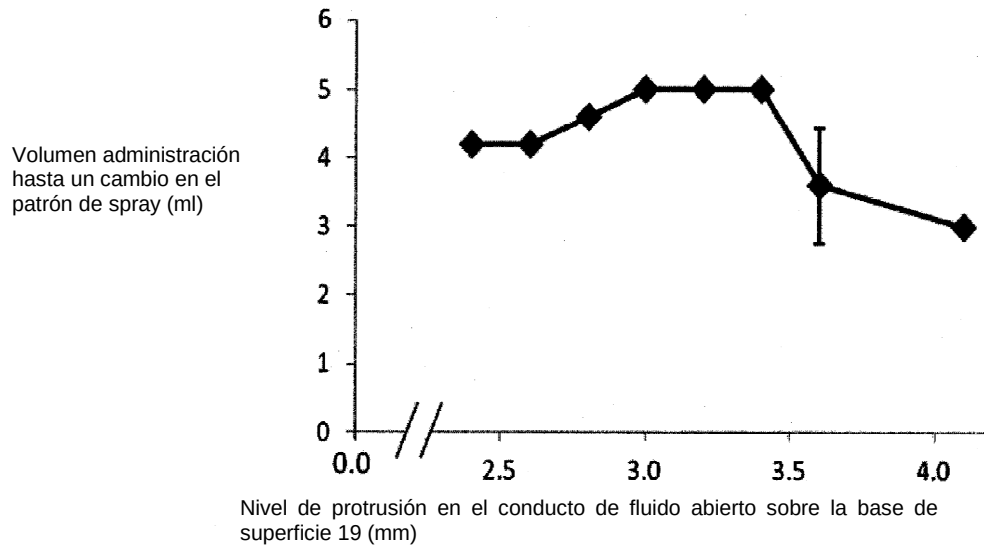


Fig. 18

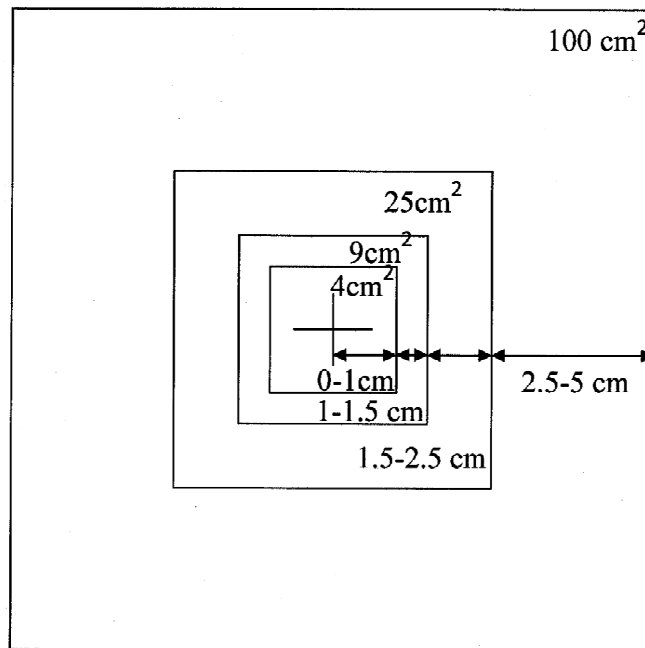


Fig. 19

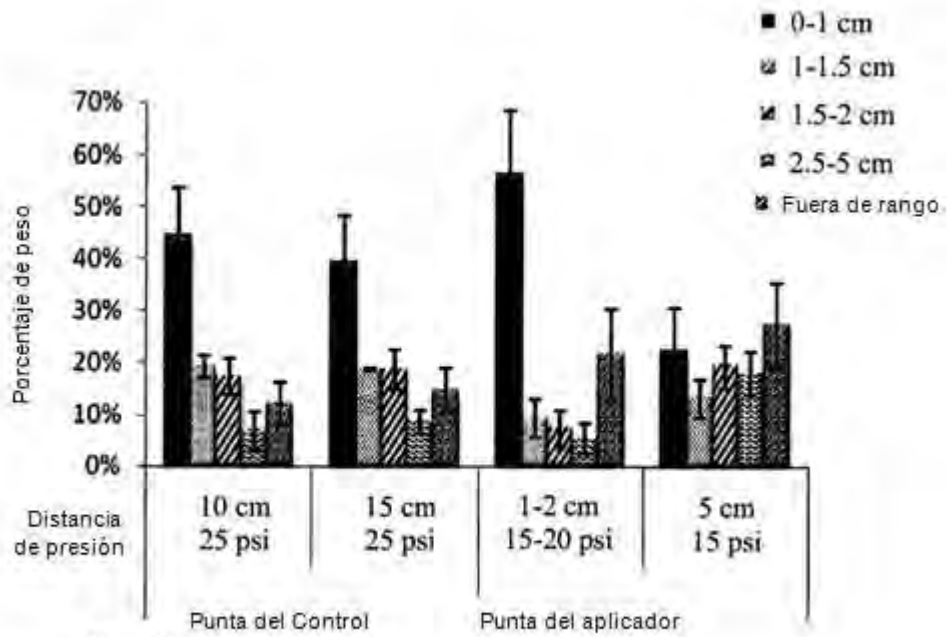


Fig. 20

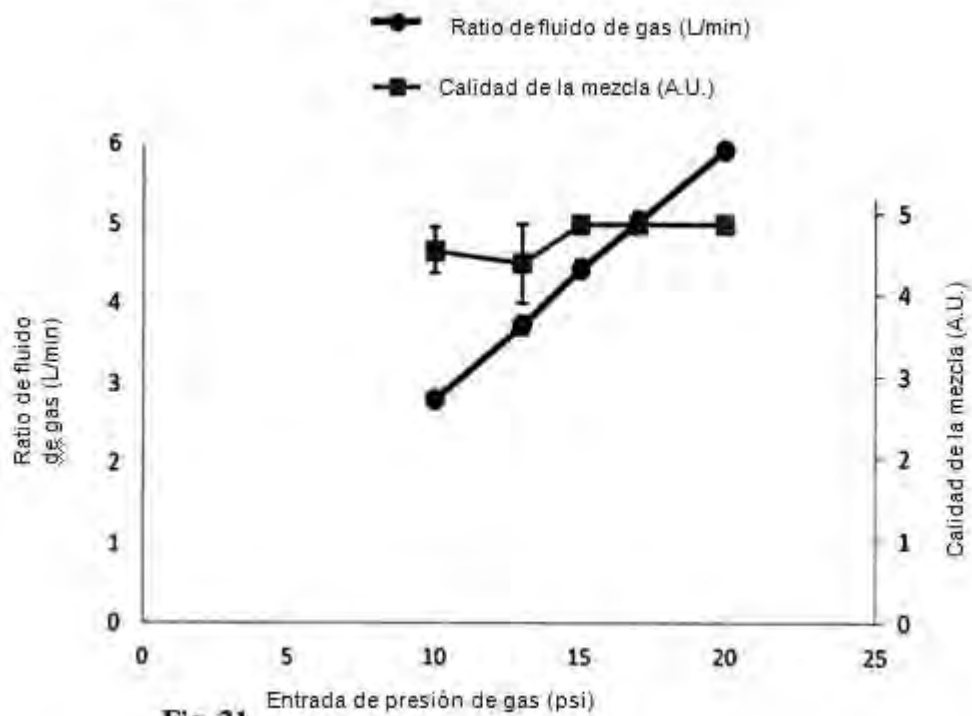


Fig. 21