



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(51) 国際特許分類6</b><br><b>A61L 25/00, A61B 17/00</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>A1</b> | <b>(11) 国際公開番号</b><br><b>WO97/33633</b><br><br><b>(43) 国際公開日</b><br>1997年9月18日(18.09.97)                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP97/00818<br><b>(22) 国際出願日</b> 1997年3月14日(14.03.97)<br><b>(30) 優先権データ</b><br>特願平8/87566 1996年3月15日(15.03.96) <b>JP</b><br><br><b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について)<br>財団法人 化学及血清療法研究所<br>(JURIDICAL FOUNDATION THE CHEMO-SERO-THERAPEUTIC RESEARCH INSTITUTE)[JP/JP]<br>〒860 熊本県熊本市大塚1丁目6番1号 Kumamoto, (JP)<br><b>(72) 発明者 ; および</b><br><b>(75) 発明者 / 出願人</b> (米国についてののみ)<br>内田隆徳(UCHIDA, Takanori)[JP/JP]<br>〒861-55 熊本県熊本市西梶尾町574-3 Kumamoto, (JP)<br>嘉悦 洋(KAETSU, Hiroshi)[JP/JP]<br>〒861-11 熊本県菊池郡西合志町須屋2034-17 Kumamoto, (JP)<br>福永信人(FUKUNAGA, Nobuto)[JP/JP]<br>〒865 熊本県玉名市松木16-8 Kumamoto, (JP)<br>新屋希子(SHINYA, Noriko)[JP/JP]<br>〒860 熊本県熊本市御領5丁目9番80-102 Kumamoto, (JP) |           | 坂本隆弘(SAKAMOTO, Takahiro)[JP/JP]<br>〒861-11 熊本県菊池郡合志町豊岡2000-1329 Kumamoto, (JP)<br><b>(74) 代理人</b><br>弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.)<br>〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号<br>新東京ビル646号 Tokyo, (JP)<br><br><b>(81) 指定国</b> AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).<br><br><b>添付公開書類</b><br>国際調査報告書 |
| <b>(54) Title: TISSUE ADHESIVE APPLIED WITH SPRAY</b><br><br><b>(54) 発明の名称</b> スプレー塗布用組織接着剤<br><br><b>(57) Abstract</b><br>A tissue adhesive capable of forming fibrins uniformly at high density, and exhibiting marked closing effect. This tissue adhesive is mixed with an aseptic gas and the mixture is applied to tissue. The tissue adhesive comprises separated fibrinogen solution and thrombin solution. The volume ratio of the fibrinogen solution to the thrombin solution is 2:1-10:1. This tissue adhesive is used to stick living tissue of a human being or an animal or to close the same.                                                                                           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

(57) 要約

高濃度のフィブリンを均一に形成させ、高い閉鎖効果を付与する組織接着剤が開示される。この組織接着剤は、無菌ガスを用いて混合噴霧塗布され、かつ分離されたフィブリノゲン溶液とトロンビン溶液とからなり、フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液との容積比は約2:1~10:1である。この組織接着剤は、ヒトまたは動物の生体組織の接着又は閉鎖のために無菌ガスを用いて混合噴霧塗布される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

|    |           |    |             |    |             |    |            |
|----|-----------|----|-------------|----|-------------|----|------------|
| AL | アルバニア     | EE | エストニア       | LR | リベリア        | RU | ロシア連邦      |
| AM | アルメニア     | ES | スペイン        | LS | レソト         | SD | スーダン       |
| AT | オーストリア    | FI | フィンランド      | LT | リトアニア       | SE | スウェーデン     |
| AU | オーストラリア   | FR | フランス        | LU | ルクセンブルグ     | SG | シンガポール     |
| AZ | アゼルバイジャン  | GA | ガボン         | LV | ラトヴィア       | SI | スロヴェニア     |
| BB | バルバドス     | GB | イギリス        | MC | モナコ         | SK | スロヴァキア共和国  |
| BE | ベルギー      | GE | グルジア        | MD | モルドバ        | SN | セネガル       |
| BF | ブルキナ・ファソ  | GH | ガーナ         | MG | マダガスカル      | SZ | スワジランド     |
| BG | ブルガリア     | GN | ギニア         | MK | マケドニア旧ユーゴスラ | TD | チャド        |
| BJ | ベナン       | GR | ギリシャ        | VA | ヴァチカン共和国    | TG | トーゴ        |
| BR | ブラジル      | HU | ハンガリー       | ML | マリ          | TJ | タジキスタン     |
| BY | ベラルーシ     | IE | アイアランド      | MN | モンゴル        | TM | トルクメニスタン   |
| CA | カナダ       | IS | アイスランド      | MR | モリタニア       | TR | トルコ        |
| CF | 中央アフリカ共和国 | IT | イタリア        | MW | マラウイ        | TT | トリニダード・トバゴ |
| CG | コンゴ       | JP | 日本          | MX | メキシコ        | UA | ウクライナ      |
| CH | スイス       | KE | ケニア         | NE | ニジェール       | UG | ウガンダ       |
| CI | コート・ジボアール | KG | キルギスタン      | NL | オランダ        | US | 米国         |
| CM | カメルーン     | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | NO | ノルウェー       | UZ | ウズベキスタン共和国 |
| CN | 中国        | KR | 大韓民国        | NZ | ニュージーランド    | VN | ベトナム       |
| CZ | チェコ共和国    | KZ | カザフスタン      | PL | ポーランド       | YU | ユーゴスラビア    |
| DE | ドイツ       | LI | リヒテンシュタイン   | PT | ポルトガル       |    |            |
| DK | デンマーク     | LK | スリランカ       | RO | ルーマニア       |    |            |

## 明 細 書

## スプレー塗布用組織接着剤

## 技術分野

本発明は、2成分系製剤として適用される組織接着剤に関し、より高濃度でしかも均一に塗布し得る方法に適した組織接着剤に関する。より詳細には、本発明は、フィブリノゲンを本態とする蛋白質溶液とトロンビン溶液とをスプレー塗布する方法において好適に使用される、高濃度のフィブリノゲン溶液に対するトロンビン溶液の容積比を下げることによって高濃度のフィブリンを均一に形成させ高い閉鎖効果を得るのに適する組織接着剤に関する。

## 背景技術

繊維素原（フィブリノゲン）は、いわゆる血液凝固カスケードの最終段階に存在する非常に重要な役割を担う凝固因子である。フィブリノゲンは、例えば損傷後の血液凝固系の活性化において、トロンビンにより、その可溶性形態から止血および創傷治癒に重要な寄与をする不溶性のフィブリンに変換される。近年、この血液凝固の最終相の原理を利用した組織接着剤が開発され、外科手術において肝臓または脾臓のような軟部器官の縫合代用の接着剤として、または縫合補助剤として使用されている。同時に、幅広い臨床の現場で応用されている。

組織接着剤の局所への適用に際しては、フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液とを交互に被覆して塗布する「重層法」、およびフィブリノゲン溶液とトロンビン溶液とを同時に塗布しながら混合する「混合法」が主に使用されてきた。しかし、重層法ではフィブリンゲルを形成する前に大半のフィブリノゲン溶液が流れ落ちるという問題があり、混合法では形成されるフィブリンゲルが不均一であるという問題があった。このため、上記重層法および混合法では、組織接着剤の効力に限界を生じていた。

そこで、上述の問題を解決するための方法として、近年、2本のシリンジ体に収納されたフィブリノゲン溶液およびトロンビン溶液を同時に射出し、無菌ガスを利用して、射出させた2液を霧状に噴霧して混合するスプレー塗布法が普及し始めている。このような器具の好適な例は、例えば国際特許公開公報(PCT W094-

07420号)に記載されている。しかしながら、このようなスプレー塗布法を用いても、大血管の処置や、肺のエアリークの処置などの強い接着・閉鎖効果が求められる症例では、組織接着剤が十分な効果を発揮するまでにはなお克服すべき問題が存在した。

組織接着剤の効果を増強する方法として、フィブリノゲン濃度を高めることが検討されたが、重層法により形成されたフィブリンゲルのクロット強度および接着力は、2成分混合後のフィブリノゲンの最終濃度に依存して上昇するものの、約4%以上の濃度では一定値を示すに留まっている（基礎と臨床、20:2399～2405（1986）；基礎と臨床、23:3735～3743（1989））。しかし、これらの試験で形成されたフィブリンゲルは、重層法という塗布方法を用いたことで不均一であり、フィブリノゲンの最終濃度を上昇させる利点を十分に活かしているとは言えない。

また、2成分混合後のフィブリノゲンの最終濃度を上昇させる方策として、フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液との混合比を変化させる方法が、特開昭61-293443号公報の発明の詳細な説明における試験結果に記述され、極限引張強さが2つの成分を混合した後におけるフィブリノゲンの最終濃度に依存することが示されている。

しかし、当該試験は、いわゆる「混合法」に基づく塗布方法によるもので、さらに2成分混合後のトロンビンの最終濃度が1～2単位/mlという低濃度でフィブリンゲルを形成する条件下で実施されている。従って、臨床の現場で実際に使用されているトロンビン濃度（250～500単位/ml）とは大きく乖離している。特に、低濃度トロンビンでは凝固時間が延長し、止血効果も期待した組織の閉鎖処置において十分な効果が得られないことは公知の事実である。さらに、この試験で2成分混合後のトロンビンの最終濃度を500単位/mlとした試験も実施されているが、極限引張強さは測定不能との結果が得られており、前記公開特許公報に記載の試験が臨床使用を反映した組織接着剤の効力評価系として不適当であることを物語っている。

そもそも、前記公開特許公報で開示された発明は、シリンジ内に予め装填された凍結乾燥製剤からフィブリノゲン溶液を調製するにあたり、接着剤の極限引張強さを減少させることなく溶解時間を短縮できる装置を提供することを主目的と

しており、フィブリノゲン溶液の濃度を下げても従来品（混合前の濃度として 10%）と同等の極限引張強さが得られるように混合比を変化させるものである。従って、適用された濃度も実用的ではなく、組織接着剤の効力として特に閉鎖効果に着目した高い効果を得るための実際的な適用方法に適する組織接着手段を提供していない。

従って、本発明は、2成分系製剤として適用されかつ高濃度でしかも均一に塗布し得るスプレー塗布用の組織接着剤を提供することを目的とする。

また、本発明は、高濃度のフィブリンを均一に形成させ、高い閉鎖効果を提供する組織接着剤を提供することを目的とする。

本発明者等は、上記目的を達成するために鋭意検討した結果、組織接着剤の塗布方法としては、フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液とを均一に混合させ得るスプレー塗布が最良の方法であるとの基本姿勢に立ち、2成分混合後のフィブリノゲンの最終濃度を上昇させることで効力の増大を図るには、噴霧可能なフィブリノゲン濃度を可能な限り高くすると同時にフィブリノゲン溶液とトロンビン溶液との混合比を変更することが有効な手段であるとの知見を得た。さらに、この方法を実行するための適用器具の構造を明らかにし、高い効力の得られる方法に適した組織接着剤を提供し得る本発明を完成した。

#### 発明の開示

本発明は、ヒトまたは動物の生体組織の接着又は閉鎖のために無菌ガスを用いて混合噴霧塗布され、かつ分離されたフィブリノゲン溶液とトロンビン溶液とからなる組織接着剤であって、前記フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液との容積比が約 2 : 1 ~ 10 : 1 であることを特徴とする組織接着剤に関する。

#### 図面の簡単な説明

図 1 は、閉鎖効果の評価方法を示す図である。

図 2 は、混合比を変更した場合の閉鎖効果の変化をスプレー塗布と重層法とで比較した図である。

図 3 は、本発明の組織接着剤を適用するための好適な器具の平面図である。

## 発明を実施するための最良の形態

本発明は、これまで通常行なわれてきたフィブリノゲン溶液とトロンビン溶液との混合比1 : 1（容積比）を変更し、フィブリノゲン溶液に対するトロンビン溶液の容積比を下げ、両液をスプレー塗布することにより、高濃度のフィブリンを均一に形成させ、高い閉鎖効果を得ることを目的とする。この観点から、フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液との好適な濃度は、各々4～15%（w/v, 40～150 mg/ml）、好ましくは、7～12%（w/v, 70～120 mg/ml）と、100～10,000単位/ml（日本薬局方）、好ましくは250～5,000単位/ml（日本薬局方）とであり、その混合比は、約2 : 1～10 : 1（容積比）が好ましく、特に、2 : 1～5 : 1（容積比）が好ましい。

2つの別個のシリンジを用いた場合、2成分を1 : 1以外の混合比で正確に混合することは困難であるが、このような混合は、図3に示すような本発明の組織接着剤の適用に適する適用器具の使用により好適に行うことができる。

この器具は、フィブリノゲン溶液を収容するシリンジ体とトロンビン溶液を収容するシリンジ体とが等長の有効ストロークを有し、フィブリノゲン溶液を収容するシリンジ体の横断面積がトロンビン溶液を収容するシリンジ体の横断面積の約2～10倍となっている。両シリンジ体のピストンを一体的に作動させることで、両液をシリンジ体の横断面積に応じた容量比で液管を通してスプレーヘッド内の無菌ガス噴射口に押し出して霧状とし、接着剤をスプレー塗布するものである。

本発明は、スプレー塗布に適した組織接着剤のさらに好適な態様を提供する。スプレー器具を使用してフィブリノゲン溶液を噴霧する場合、従来10%（100 mg/ml）を超えるような高濃度のフィブリノゲン溶液を噴霧することは困難であった。しかし、粘性低下剤をフィブリノゲン溶液に添加することで粘性が大きく低下し、好適な噴霧が達成される。特に高い接着強度が必要な場合にフィブリノゲン含有量を約10%（100 mg/ml）又はそれ以上としても、粘性を低下させることで均一な噴霧が可能となり、目的を達成することができる。

トロンビン溶液と混合されるフィブリノゲン溶液の濃度が高まれば、混合比変

化によるフィブリノゲンの最終濃度がさらに高まり、効力が一層増強される。ここでいう粘性低下剤とは特に限定されるものではないが、グアニジノ基を有する物質であるアルギニンや、グアニジン等を使用することができる。特に、アルギニン等を好適に使用することができる。これらの粘性低下剤は、単独または組合せて添加することができる。また、添加量は、好ましくは0.1～1.0 M、特に好ましくは0.1～0.5 Mの濃度が好適である。

本発明によれば、高濃度のフィブリンを均一に形成させることにより高い閉鎖効果を提供する組織接着剤を得ることができる。

以下に、試験例並びに実施例を挙げて本発明について具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの例によって何等限定されるものではない。

## 実施例

### 試験例 1

市販の2成分系生体組織接着剤である「ボルヒール」((財)化学及血清療法研究所製)を用いて試験を行なった。当該製剤のフィブリノゲン濃度は8%で、トロンビン濃度は250単位/mlである。

閉鎖効果の評価は、図1に示す装置を用いて行なった。即ち、プラスチック試験管のキャップに針で径1.2 mmの穴を5ヶ所あけ、試験管にはマノメーターおよび加圧用のシリンジを接続した。この穴のあいたキャップの上にスプレー法または重層法でそれぞれ混合比を変えて組織接着剤を塗布し、接着剤形成10分後にシリンジで加圧してフィブリンゲルからエアーリークが始まる時の圧力(バースト圧:mmHg)を記録した。フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液の混合比は、1:1または5:1とし、フィブリノゲン溶液はいずれの場合も0.85 ml使用した。

図2に示すように、混合比を1:1から5:1に変えることにより、重層法ではバースト圧が低下したが、スプレー法では287 mmHgから445 mmHgへと大きく上昇した。混合比を変更してスプレー塗布することにより得られた445 mmHgというバースト圧は、従来の適用方法では得られない極めて高い値であった。

### 試験例 2

市販の2成分系生体組織接着剤である「ボルヒール」((財)化学及血清療法研

究所製)を用いて試験を行なった。当該製剤のフィブリノゲン濃度は8%で、トロンビン濃度は250単位/mlである。

閉鎖効果の評価は、ラット肺でのエアリーク防止能を指標に行った。即ち、ラットの気管に気管チューブを挿入し、結紮固定した後、気管チューブの先にカニューレ、三方活栓、マノメーター、および加圧用のシリンジを接続した。エアリークがないことを確認した後、マノメーターの値が15 mmHgを示すようにシリンジで圧力を調節した。肺に針で径1.2 mmの穴を1箇所あけ、生じたエアリーク部にそれぞれの混合比で組織接着剤をスプレー塗布し、接着剤形成10分後に肺に生理食塩液をかけ、シリンジで加圧して肺からのエアリークが始まる時の圧力(バースト圧: mmHg)を記録した。フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液との混合比は、1:1または5:1とし、フィブリノゲン溶液はいずれの場合も0.15 ml使用した。

以下の表1に示すように、混合比を1:1から5:1に変えることにより、バースト圧が27.8 mmHgから49.4 mmHgへと大きく上昇した。

表1

| バースト圧<br>(mmHg) | 1  | 2  | 3  | 測定回数 |    | 6  | 7  | 8  | 平均±S. D.  |
|-----------------|----|----|----|------|----|----|----|----|-----------|
| 混合比             |    |    |    | 4    | 5  |    |    |    |           |
| 1:1             | 16 | 25 | 31 | 32   | 43 | 32 | 20 | 23 | 27.8±8.5  |
| 5:1             | 40 | 64 | 42 | 40   | 67 | 42 | 42 | 58 | 49.4±11.6 |

### 試験例3

冷エタノール沈殿法にグリシンによるフィブリノゲンの溶解度低下効果を組み合わせた方法、またはグリシンを単独で使用するグリシン沈殿法等で調製されたフィブリノゲンを、凝固性蛋白質濃度として7.5~11.1%(w/v)の溶液に調整した。これらの溶液の絶対粘度(mPa・s)を37℃で測定したところ、凝固性蛋白質濃度に依存して高い絶対粘度が生じることが観察され、特に凝固性蛋白質濃度11.1%では152.2 mPa・sという顕著に高い値であった。しかし、当該11.1%の溶液にアルギニンを終濃度で0.1~0.5 M添加することにより、絶対

粘度は77.4～84.2 mPa・sとなり、アルギニンの粘性低下作用が確認された。

その結果は、以下の表2の通りである。

表2

| アルギニン濃度<br>(M) | 凝固性蛋白質濃度 (%) | 溶液の<br>絶対粘度(mPa・s) |
|----------------|--------------|--------------------|
| 0.0            | 7.5          | 18.2               |
| 0.0            | 7.9          | 24.2               |
| 0.0            | 8.8          | 36.2               |
| 0.0            | 9.7          | 61.5               |
| 0.0            | 11.1         | 152.2              |
| 0.1            | 11.1         | 82.8               |
| 0.2            | 11.1         | 84.2               |
| 0.3            | 11.1         | 77.4               |
| 0.4            | 11.1         | 77.4               |
| 0.5            | 11.1         | 78.5               |

### 実施例1

本発明の組織接着剤の、好適な塗布器具を用いた場合の適用例を、図面に基づき説明する。

図3は、本願発明の組織接着剤を適用する場合の好適な組織接着剤用適用器具の平面図である。当該組織接着剤用噴霧器具は、フィブリノゲン溶液を収容するシリンジ体(1)、トロンビン溶液を収容するシリンジ体(2)、各シリンジをそのバレル(5、6)部分で固定するシリンジ保持手段(3)、各シリンジのプランジャー(7、8)の末端に設けられ、各プランジャー(7、8)を一体的に作動させる一体的作動手段(4)、各シリンジの先端に設けられたスプレーヘッド(9)から構成されている。

図面から明らかなように、シリンジ体(1)はシリンジ体(2)の横断面積より大きな面積を有する。図示された実施例においては横断面積の比は5:1であり、従って、容積比は5:1となる。2つのシリンジ体(1、2)の有効ストローク、即ち挿入されたピストン(15、16)の各出口端面(17、18)からの距離は

等しい。

無菌ガスは、無菌ガス供給路-(13)を通して、スプレーヘッド(9)に導入され、無菌ガス噴射口(14)から噴射される。そこに、フィブリノゲン溶液を充填したシリンジ体(1)とトロンビン溶液を充填したシリンジ体(2)との一体的作動手段(4)を押圧することにより、両液をシリンジ体の横断面積に応じた容量比で、スプレーヘッド(9)内に設けられた各通路および液管(11、12)を通して霧状に押し出し、接着剤としてスプレー塗布する。

シリンジ体(1、2)は、一般にガラスや透明な合成樹脂、例えばポリプロピレンやポリカーボネートなどの材料で形成されており、スプレーヘッド(9)と連結するための狭窄部を有するバレル(5、6)および当該バレル(5、6)に挿入された滑らかに摺動可能なプランジャー(7、8)から構成されている。

スプレーヘッド(9)は、エアーフィルターを通過した無菌ガスを無菌ガス供給路(13)からその内部に受け、無菌ガス噴射口(14)よりガスを噴射する。スプレーヘッド(9)の内部には、フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液を供給する液管(11、12)がシリンジ体連結口(10)から無菌ガス噴射口(14)にかけて配置されている。スプレーヘッド(9)の素材は特に限定されるものではないが、通常、軟質の塩化ビニル樹脂やポリエチレン、ポリエステル、ポリプロピレンなどの樹脂、または加工性の高い金属類で形成され、液管(11、12)はテフロンや、塩化ビニル樹脂、金属類などで形成される。

シリンジ保持手段(3)は、シリンジ体(1)およびシリンジ体(2)を一体的に保持して固定するものであり、種々の形状のものが考えられるが、図3に示すものはその一例である。これは、その1つの面にそれぞれのバレル(5、6)の外壁の形状に対応した2本の平行な溝が形成されたもので、溝の深さはバレル(5、6)の横断面の半径より大きく、従って、溝の入口が狭くなっており、溝にバレル(5、6)を装着した時にちょうど溝壁によってバレル(5、6)が保持されるようになっている。

一体的作動手段(4)は、2本のプランジャー(7、8)の押圧部分を固定して、プランジャー(7、8)がバレル(5、6)内を一体的に移動できるようにするものであり、様々な形状のものが考えられる。図3に示すものはその一例で

あり、プランジャー（７、８）の押圧部分を装着させるための２本の平行な溝とこの溝と垂直な押え板とが一体的に成形されている。溝の形状は、押圧部分が溝に装着されて保持されるようにほぼ前記シリンジ保持手段（３）の溝と同様な形状に成形されている。溝と押え板との間にはプランジャー（７、８）の押圧部分に対応して間隙が形成されている。シリンジ保持手段（３）と一体的作動手段（４）の形成材料は、一般に合成樹脂が用いられ、例えば、ポリエチレンやポリプロピレン、アクリロニトリルブタジエンスチレン共重合体、ポリカーボネートなどが好適に使用し得る。

本発明のスプレー塗布用組織接着剤の適用に際しては、まず、フィブリノゲン溶液を充填したシリンジ体（１）とトロンビン溶液を充填したシリンジ体（２）とをシリンジ保持手段（３）に固定する。この時、フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液とは、シリンジ体の横断面積に応じた容量比でシリンジ体（１、２）に収容される。また、スプレーヘッド（９）は１組のシリンジ体（１、２）に装着する。放出する無菌ガスの圧力を調整し、無菌ガスを放出させる。その後、一体的作動手段（４）を親指で静かに押すことでフィブリノゲン溶液とトロンビン溶液とを無菌ガスの作用により同時に霧状にして塗布することができる。

#### 産業上の利用分野

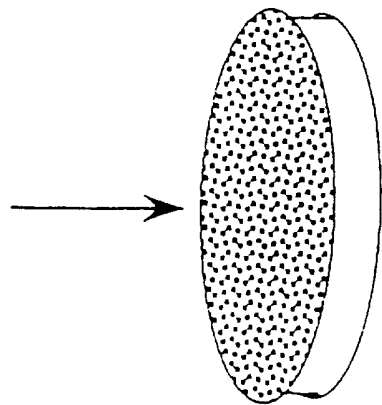
本発明の組織接着剤は、ヒトまたは動物の生体組織の接着又は閉鎖、例えば、大血管の処置や、肺のエアリークの処置などの強い接着または閉鎖効果が求められる症例に有用である。

## 請求の範囲

1. ヒトまたは動物の生体組織の接着又は閉鎖のために無菌ガスを用いて混合噴霧塗布され、かつ分離されたフィブリノゲン溶液とトロンビン溶液とからなる組織接着剤であって、前記フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液との容積比が約2 : 1 ~ 10 : 1であることを特徴とする組織接着剤。
2. 前記フィブリノゲン溶液とトロンビン溶液との容積比が2 : 1 ~ 5 : 1である請求項1に記載の組織接着剤。
3. 前記フィブリノゲン溶液の濃度が4 ~ 15 % (w/v, 40 ~ 150 mg/ml) である請求項1に記載の組織接着剤。
4. 前記フィブリノゲン溶液の濃度が7 ~ 12 % (w/v, 70 ~ 120 mg/ml) である請求項3に記載の組織接着剤。
5. 前記トロンビン溶液の濃度が100 ~ 10,000 単位/ml (日本薬局方) である請求項1に記載の組織接着剤。
6. 前記トロンビン溶液の濃度が250 ~ 5,000 単位/ml (日本薬局方) である請求項5に記載の組織接着剤。
7. フィブリノゲン溶液が少なくとも1種類の粘性低下剤を含有する請求項1に記載の組織接着剤。
8. 前記粘性低下剤がアルギニンである請求項7に記載の組織接着剤。
9. 前記アルギニンが0.1 ~ 1.0 Mの濃度で含有される請求項8に記載の組織接着剤。
10. 前記アルギニンが0.1 ~ 0.5 Mの濃度で含有される請求項9に記載の組織接着剤。

FIG. 1

フィブリン接着剤



直径1.2mmの穴を5ヶ所に  
あけたキャップ

1/3

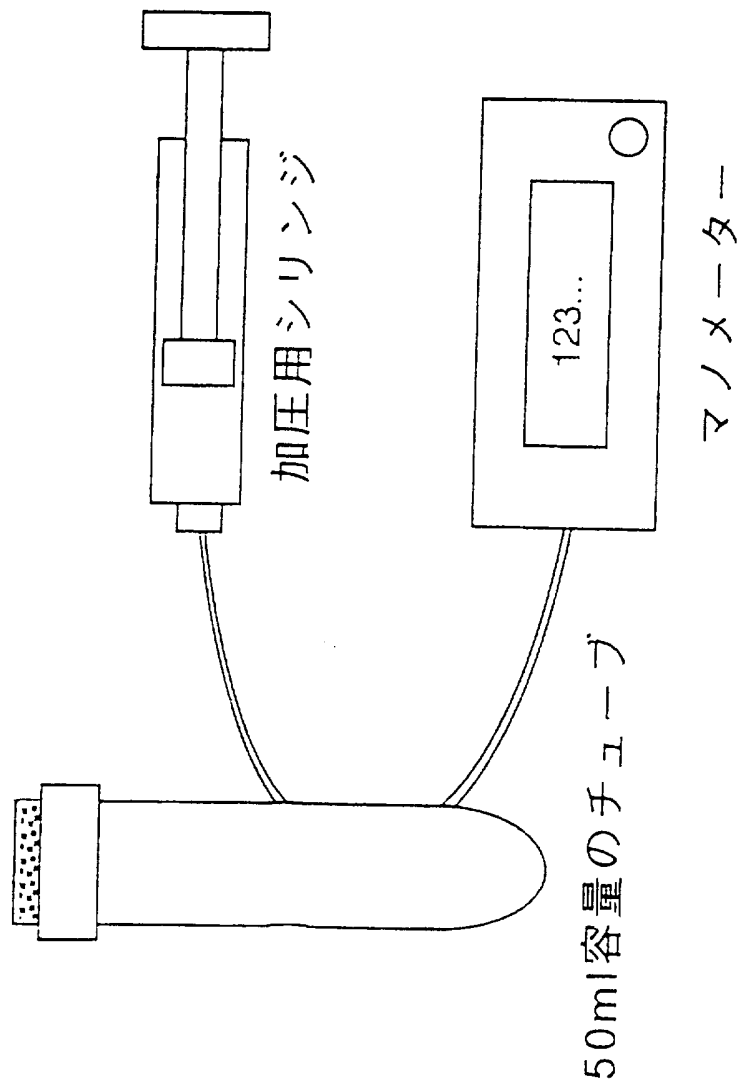


FIG. 2

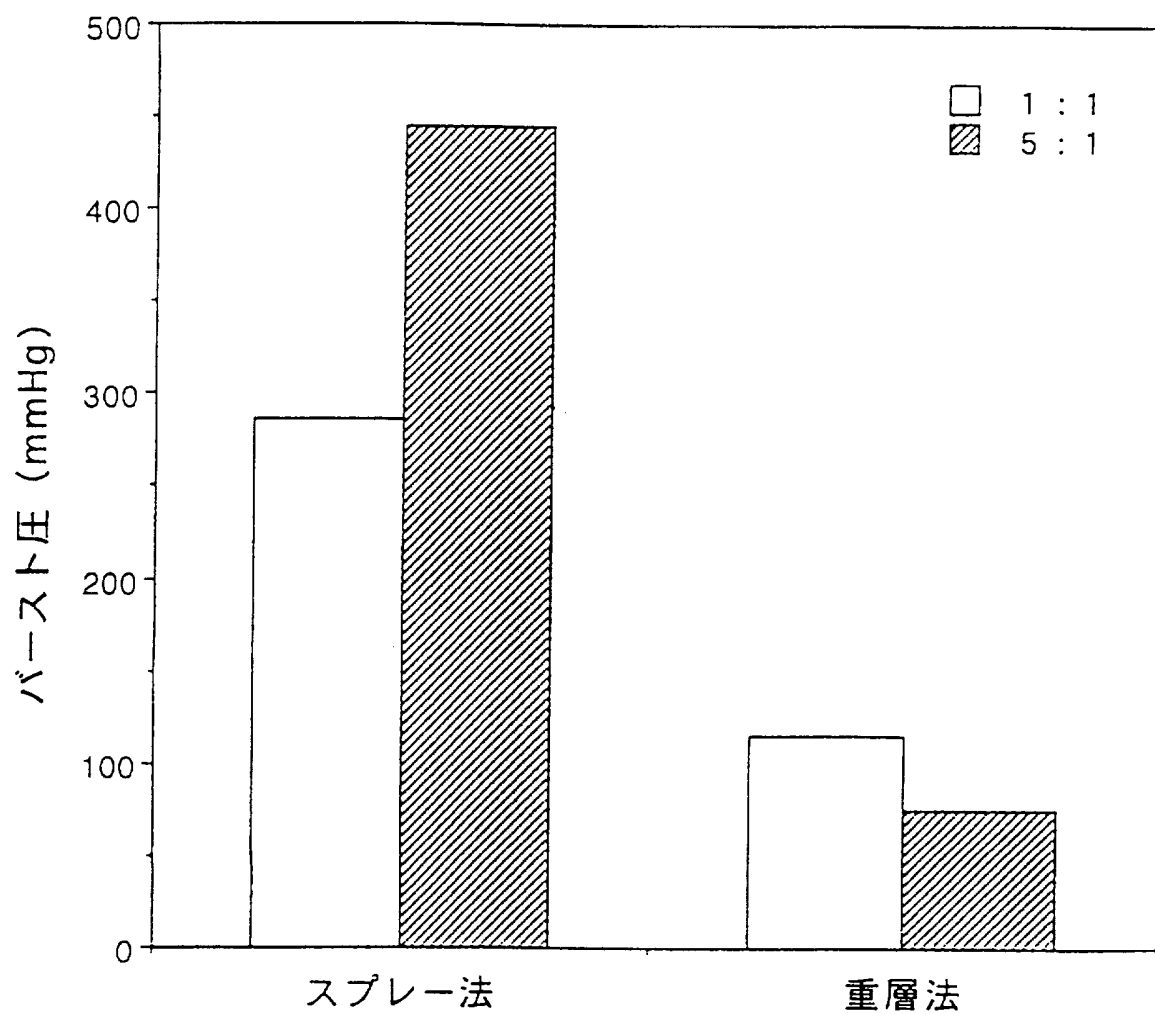
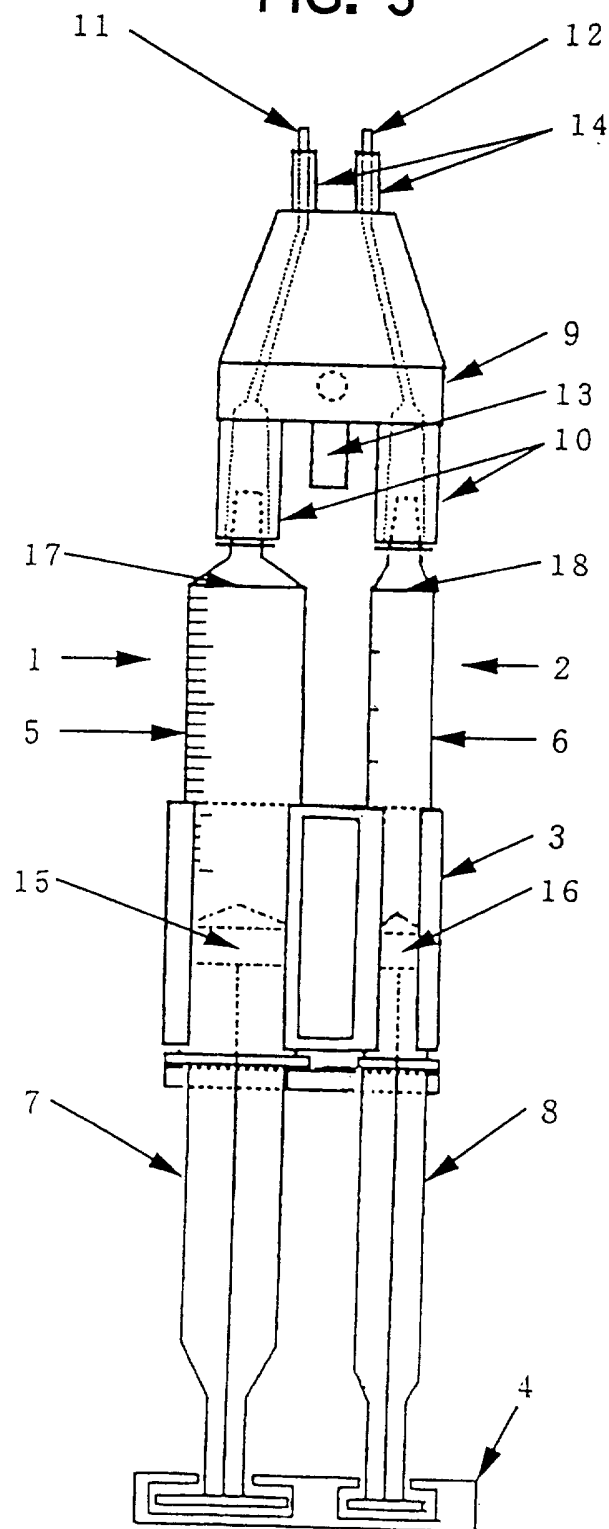


FIG. 3



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00818

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61L25/00, A61B17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> A61L25/00, A61B17/00

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | JP, 58-38216, A (Serapharm Michael Stroetmann),<br>March 5, 1983 (05. 03. 83)<br>& EP, 68149, A & US, 4427650, A                           | 1 - 10                |
| X         | JP, 58-38217, A (Serapharm Michael Stroetmann),<br>March 5, 1983 (05. 03. 83)<br>& EP, 68149, A & US, 4427650, A                           | 1 - 10                |
| Y         | JP, 55-110556, A (Immuno AG. fur chemisch-<br>medizinische Produkte),<br>August 26, 1980 (26. 08. 80)<br>& GB, 2041942, A & US, 4362567, A | 1 - 10                |
| Y         | JP, 2-114, A (Centre Regional de Transfusion<br>Sanguine de Lille),<br>January 5, 1990 (05. 01. 90)<br>& EP, 305243, A & US, 5260420, A    | 1 - 10                |

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

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 13, 1997 (13. 05. 97)

Date of mailing of the international search report

May 27, 1997 (27. 05. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61L25/00, A61B17/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A61L25/00, A61B17/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                          | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| X               | JP, 58-38216, A (セラファルム・ミカエル・ストロートマン)、5. 3月. 1983 (05. 03. 83) & EP, 68149, A&US, 4427650, A                               | 1-10             |
| X               | JP, 58-38217, A (セラファルム・ミカエル・ストロートマン)、5. 3月. 1983 (05. 03. 83) & EP, 68149, A&US, 4427650, A                               | 1-10             |
| Y               | JP, 55-110556, A (イムノ・アクチエンゲゼルシャフト・フユア・ヒエーミッシュ・メディツイーニッシェ・プロダクト)、26. 8月. 1980 (26. 08. 80) & GB, 2041942, A&US, 4362567, A | 1-10             |
| Y               | JP, 2-114, A (サントル レジョナルド トランスヒュジオン サンギーヌ ドリル)、5. 1月. 1990 (05. 01. 90) & EP, 305243, A&US, 5260420, A                     | 1-10             |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 05. 97

国際調査報告の発送日

27.05.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4C

7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452