

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4460764号
(P4460764)

(45) 発行日 平成22年5月12日(2010.5.12)

(24) 登録日 平成22年2月19日(2010.2.19)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 L 27/00 (2006.01) A 6 1 L 27/00 V

請求項の数 19 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2000-522960 (P2000-522960)	(73) 特許権者	500218127
(86) (22) 出願日	平成10年11月23日 (1998.11.23)		エドワーズ ライフサイエンス コーポレーション
(65) 公表番号	特表2001-524358 (P2001-524358A)		Edwards Lifescience Corporation
(43) 公表日	平成13年12月4日 (2001.12.4)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 92614, アーバイン, ワン エドワーズ ウェイ
(86) 国際出願番号	PCT/US1998/024900		One Edwards Way, Irvine, CALIFORNIA 92614, U. S. A.
(87) 国際公開番号	W01999/027979	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成11年6月10日 (1999.6.10)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	平成17年11月22日 (2005.11.22)		
(31) 優先権主張番号	08/982,846		
(32) 優先日	平成9年12月2日 (1997.12.2)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルデヒドで固定化した生体補綴物質のカルシウム沈着を阻害するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルデヒド架橋剤で予め架橋されたコラーゲン性生体補綴物質のカルシウム沈着を軽減するための方法であって、該方法は以下の工程：

a. 該コラーゲン性生体補綴物質が該アルデヒド架橋剤によって架橋された後に、該架橋されたコラーゲン性生体補綴物質をポリグリシジルエーテルと接触させる工程、を包含する、方法。

【請求項 2】

工程 a で使用される前記ポリグリシジルエーテルが以下：

エチレングリコールジグリシジルエーテル；および

グリセロールポリグリシジルエーテル

からなるポリグリシジルエーテルの群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

工程 a が以下：

前記生体補綴物質と、約 1 ~ 10 体積%の少なくとも 1 つのポリグリシジルエーテルを含む溶液とを接触させる工程、

を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

工程 a が以下：

前記生体補綴物質と、約 1 ~ 10 体積%のエチレングリコールジグリシジルエーテルを含

む溶液とを接触させる工程

を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

工程 a が以下：

前記生体補綴物質と、約 1 ~ 10 体積%のグリセロールポリグリシジルエーテルを含む溶液とを接触させる工程

を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

工程 a が以下：

前記生体補綴物質と、約 1 ~ 10 体積%のエチレングリコールジグリシジルエーテルを約 10 ~ 30 体積%のエタノールと組み合わせて含む溶液とを接触する工程

を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

工程 a が以下：

前記生体補綴物質と、約 1 ~ 10 体積%のグリセロールポリグリシジルエーテルを約 10 ~ 30 体積%のエタノールと組み合わせて含む溶液とを接触させる工程を包含する、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

工程 a が以下：

前記生体補綴物質と、少なくとも 2 つのポリグリシジルエーテルを含有する混合物とを接触させる工程

を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

工程 a が以下：

前記生体補綴物質と、エチレングリコールジグリシジルエーテルおよびグリセロールポリグリシジルエーテルの混合物とを接触させる工程

を包含する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の方法によって調製されたコラーゲン性生物学的組織を包含する生体補綴物。

【請求項 11】

前記コラーゲン性生物学的組織が以下：

心臓弁；

静脈弁；

血管；

尿管；

腱；

硬膜；

皮膚；

心膜；

軟骨；

靭帯；

骨；

腸；および

骨膜；

からなる組織の群から選択される、請求項 10 に記載の生体補綴物。

【請求項 12】

結合組織タンパク質を含む固定化した生物学的組織を調製するための方法であって、該方法は以下の工程：

(a) 少なくとも 1 つの結合組織タンパク質を含む生物学的組織を調製する工程；

10

20

30

40

50

(b) 該生物学的組織とアルデヒド固定剤とを接触させて、該組織内での単数または複数の該結合組織タンパク質の架橋をもたらす工程；および

(c) 該アルデヒドで固定化した生物学的組織と、ポリグリシジルエーテルとを接触させる工程

を包含する、方法。

【請求項 13】

工程 (b) が以下：

前記生物学的組織と、リン酸緩衝液で pH 7.4 に緩衝化された約 0.625% のグルタルアルデヒド溶液とを接触させる工程

を包含する、請求項 12 に記載の方法。

10

【請求項 14】

工程 (b) および工程 (c) が別々のアルデヒドおよびポリグリシジルエーテル溶液を用いて実行される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記方法が工程 (a) と工程 (c) との間に、前記生物学的組織をリンスする工程をさらに包含する、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 16】

工程 (b) がアルデヒド固定剤を含有する第 1 の溶液中の前記生物学的組織を、該組織のアルデヒド架橋をもたらすに十分な時間の間接触させることにより達成され、そしてその後工程 (c) が、ポリグリシジルエーテルを該第 1 の溶液に添加することにより達成され、ここで該生物学的組織が接触する、請求項 12 に記載の方法。

20

【請求項 17】

工程 (b) および工程 (c) が、まずアルデヒド溶液中に前記生物学的組織を浸漬させ、そしてその後、少なくとも 1 つのポリグリシジルエーテルを、グルタルアルデヒド溶液へ添加してアルデヒド / ポリグリシジルエーテル混合物を形成することによって実行される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 18】

請求項 12 に記載の方法によって調製されたコラーゲン性生物学的組織を含有する、生体補綴物。

【請求項 19】

前記コラーゲン性生物学的組織が以下：

心臓弁；

静脈弁；

血管；

尿管；

腱；

硬膜；

皮膚；

心膜；

軟骨；

靭帯；

骨；

腸；および

骨膜；

からなる組織の群から選択される、請求項 18 に記載の生体補綴物。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は一般に、医療の方法 / デバイスに、そしてより詳細にはそれらが移植後にカルシウム沈着に対する傾向を軽減するためのグルタルアルデヒドで固定化した生体補綴物質を

50

化学的に修飾するための方法に関する。

【0002】

(発明の背景)

現代の医療の実施において、多数の移植可能なデバイスまたは補綴物は、化学的に「固定化されている」または保存されている生物学的組織から全体的にまたは部分的に形成される。生物学的組織の化学的な固定化のために使用される技法は代表的に、生物学的組織をこの組織中に存在する結合組織タンパク質の分子間で架橋を形成することが可能である1つ以上の化学的な試剤に曝すことを必要とする。

【0003】

生体補綴物として使用されている固定化された生物学的組織の例としては、心臓弁、血管、皮膚、硬膜、心膜、靭帯、および腱が挙げられる。これらの組織は、代表的には、組織の支持的フレームワークとして作用する結合組織タンパク質のマトリクスを含む。

10

【0004】

コラーゲンおよびエラスチンは、ほとんどの生物学的組織の結合組織フレームワークを構成する2つの結合組織タンパク質である。各生物学的組織の柔軟性または硬直性は、大部分は、コラーゲンおよびエラスチンの相対量によって、ならびに/または結合組織フレームワークの物理学的構造およびコンフォメーションによって決定される。

【0005】

各コラーゲン分子は、コイルドヘリカルコンホメーションで絡み合わされる3つのポリペプチド鎖からなる。生物学的組織を保存するために使用される化学的固定化剤(すなわち、なめし剤)は一般に、所定のコラーゲン分子内のポリペプチド鎖の間に化学的架橋(すなわち、分子内架橋)を、または隣接コラーゲン分子間に化学的架橋(すなわち、分子間架橋)を形成する。

20

【0006】

コラーゲン性生物学的組織を架橋するために利用されている化学的固定化剤の例としては、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド、ジアルデヒドスターチ、ヘキサメチレンジイソシアネート、および特定のポリエポキシ化合物が挙げられる。入手可能な種々の化学的架橋剤のうちグルタルアルデヒドは最も広範に使用される。グルタルアルデヒドは、多くの市販の生体補綴製品のための固定化剤として広く使用されている。生体補綴製品は、例えば、ブタ生体補綴心臓弁(すなわち、Carpentier-Edwards(登録商標)ステント付のブタ生体補綴物; Baxter Healthcare Corporation; Edwards CVS Division, Irvine, CA 92714-5686)、ウシ心膜の心臓弁補綴物(例えば、Carpentier-Edwards(登録商標)Pericardial Bioprosthesis, Baxter Healthcare Corporation, Edwards CVS Division; Irvine, CA 92714-5686)、およびステントなしのブタ大動脈補綴物(例えば、Edwards(登録商標)PRIMA O Stentless Aortic Bioprosthesis, Baxter Edwards AG, Spierstrasse 5, GH6048, Horn, Switzerland)である。

30

40

【0007】

生体補綴物質の移植に関連する1つの問題は、これらの物質中の結合組織タンパク質が、カルシウム沈着を被る傾向があることである。このようなカルシウム沈着は、生体補綴物の望ましくない硬化または分解を生じ得る。内因性および外因性の両方のカルシウム沈着は、固定化されたコラーゲン性生体補綴物で生じることが公知であるが、このようなカルシウム沈着が生じる正確なメカニズムは不明である。

【0008】

臨床経験および実験データは、グルタルアルデヒドで固定化したコラーゲン性生体補綴物が、他の非アルデヒド固定化剤によって固定化されている生体補綴物よりも早くカルシウム沈着する傾向があり得ることを教示している。グルタルアルデヒドで固定化した生体補

50

綴物のこのような促進されたカルシウム沈着は、主に、小児患者で生じることが報告されている。(Carpentierら、Continuing Improvements in Valvular Bioprostheses, J. Thoracic Cardiovasc. Surg. 83:27-42, 1982)。このような促進されたカルシウム沈着は、移植された生体補綴物の劣化および/または破損を導き得るので、望ましくない。グルタルアルデヒドで固定化した生体補綴物の促進されたカルシウム沈着についての若年患者でのこの傾向を考慮して、外科医は、代表的には、グルタルアルデヒドで固定化した生体補綴弁よりもむしろ、小児または比較的若い患者(すなわち、65歳未満の患者)への機械的心臓弁または同種移植片(利用可能ならば)を移植することを選択する。しかし、機械的弁移植を受ける患者は、抗凝固剤投与での移植中の処置を必要とし、これは出血の危険性の増加と関連し得る。また、同種移植片は、利用可能性が限定され、そして感染を生じ得る病原体を有し得る。

10

【0009】

グルタルアルデヒドで固定化した生体補綴移植片がカルシウム沈着を被る速度を決定する因子は、十分には明らかにされていない。しかし、カルシウム沈着の速度に影響を及ぼすと教示される因子には、以下を含む：

- a) 患者の年齢；
- b) 現存する代謝障害(すなわち、高カルシウム血症、糖尿病など)；
- c) 食餌因子；
- d) 人種；
- e) 感染；
- f) 非経口的カルシウム投与；
- g) 脱水；
- h) 湾曲/機械的因子；
- i) 外科的移植後の初期の不適切な抗凝固治療；および
- j) 宿主組織応答。

20

【0010】

多くの研究者らは、グルタルアルデヒドで固定化した生体補綴物のインサイチュカルシウム沈着を軽減する方法を発見しようと試みている。これらのカルシウム沈着軽減技法の中には、以下に記載の方法が含まれる：Surfactant Treatment of Implantable Biological Tissue To Inhibit Calcificationと題された、米国特許第4,885,005号(Nashefら)；Implantable Biological Tissue and Process For Preparation Thereofと題された、米国特許第4,648,881号(Carpentierら)；Prevention of Prosthesis Calcificationと題された、米国特許第4,976,733号(Girardot)；Transplantsと題された、米国特許第4,120,649号(Schechter)；Calcification Mitigation of Bioprosthetic Implantsと題された、米国特許第5,002,256号(Carpentier)；Method For Inhibiting Mineralization of Natural Tissue During Implantationと題された、EP 103947A2(Pollockら)およびSurfactant Treatment of Implantable Biological Tissue to Inhibit Calcificationと題された、WO84/01879(Nashefら)；および、Yi, D., Liu, W., Yang, J., Wang, B., Dong, G., および Tan, H.; Study of Calcification Mechanism and Anti-calcification On Cardiac Bioprostheses 17-22頁, Proceedings of Chinese Tissue Valve Conference, Beijing, China, 1995年6月

30

40

50

。

【0011】

グルタルアルデヒドで固定化された組織に対して最適であると証明されたカルシウム沈着の軽減技術が以前から知られていないため、当該技術分野において、グルタルアルデヒドで固定化した生物学的組織のカルシウム沈着を阻害または軽減するための新しい方法の開発の必要性がある。

【0012】

(発明の要旨)

広く述べられると、本発明は、グルタルアルデヒドで固定化した生物学的組織の生体適合性および/または性能を、グルタルアルデヒドでの固定化と同時にまたはその後でポリグリシジルエーテルでこの組織を処理することによって改善するための方法を提供する。

10

【0013】

多くの適用において、本発明の方法は以下の工程によって実行される：

- a. 結合組織タンパク質を含む生物学的組織を調製する工程；
- b. 生物学的組織とアルデヒド固定化剤（例えば、ホルムアルデヒドまたはグルタルアルデヒド）とを接触させてこの組織内に結合組織タンパク質の架橋をもたらす工程；および
- c. 工程（b）の完了と同時にまたは工程（b）の完了後に組織をポリグリシジルエーテルと接触させる工程。

【0014】

上で要約された本発明の方法に従い、工程bおよび工程cは、別々のアルデヒド溶液およびポリグリシジルエーテル溶液を使用して、またはアルデヒド/ポリグリシジル混合物を使用することによって実行され得る。例えば、まず、組織をアルデヒドと接触させて工程bの完了を実行し得、そしてその後、この組織をアルデヒド固定剤から取り出し得、続いてポリグリシジルエーテルと接触させ得る。あるいは、この組織を最初に、初期にアルデヒドと接触させて結合組織タンパク質（単数または複数）の部分的または完全な架橋を可能にし、その後ポリグリシジルエーテル（単数または複数）をアルデヒドに添加して完全にまたは部分的に架橋された組織の存在下でポリグリシジルエーテル/アルデヒド混合物を形成し得る。あるいは、ポリグリシジルエーテル/アルデヒド混合物を最初に調製し得、次いで新鮮な組織をこのような混合物と接触させて、単一の混合物を使用する工程b（架橋）および工程c（架橋後エーテル処理）を実行し得る。

20

30

【0015】

さらに、本発明に従い、様々な型の生体補綴物が提供される。これらは、上で要約された本発明の方法によって調製された組織から、全体的にまたは部分的に形成される。本発明に従って生体補綴物を調製するために利用され得る生物学的組織の型の例は、以下を含むが、必ずしも以下に限定されない：心臓弁；静脈弁；血管；尿管；腱；硬膜；皮膚；心膜；軟骨（例えば、半月板）；靭帯；骨；腸（例えば、腸壁（intestinal wall））、および骨膜（periosteum）。

【0016】

本発明のさらなる局面および目的は、本明細書の以下に記載される現在好ましい実施態様の詳細な説明を読み、そして理解すれば当業者に明らかとなる。

40

【0017】

(好ましい実施態様の詳細な説明)

以下の詳細な説明および詳細な説明で言及する添付図は説明を目的として提供され、そして本発明の現在の好ましい実施態様のみを例示し、いずれにおいても本発明の範囲を限定することを意図しない。

【0018】

図1のフローダイアグラムを参照して、本発明に従って固定化した生物学的物質を調製するための現在好ましい方法は、以下の工程：

- (a) 結合組織タンパク質を含む生物学的組織を調製する工程；
- (b) この生物学的組織と、アルデヒド固定剤（例えば、グルタルアルデヒド）とを接触

50

させてこの組織内の結合組織タンパク質の架橋をもたらす工程；および
(c)工程(b)の完了と同時にまたは工程(b)の完了後に、この組織とポリグリシジルエーテルとを接触させる工程、
を含む。

【0019】

本発明のこの方法を実施する際、工程bおよび工程cは、個別のアルデヒド溶液およびポリグリシジルエーテル溶液を使用して、またはアルデヒド/ポリグリシジル混合物を使用することによって実行され得る。例えば、この組織をまず、アルデヒドと接触させて工程bの完了を実行し得、そしてその後、この組織をアルデヒド固定剤から取り出し得、続いてポリグリシジルエーテルと接触させ得る。あるいは、この組織を最初に、初期にアルデヒドと接触させて結合組織タンパク質(単数または複数)の部分的または完全な架橋を可能にし、その後ポリグリシジルエーテル(単数または複数)をアルデヒドに添加して完全にまたは部分的に架橋された組織の存在下でポリグリシジルエーテル/アルデヒド混合物を形成し得る。あるいは、ポリグリシジルエーテル/アルデヒド混合物を最初に調製し得、次いで新鮮な組織を、このような混合物と接触させて単一の混合物を使用する工程b(架橋)および工程c(架橋後エーテル処理)を実行し得る。

10

【0020】

この方法の工程bのために好ましい固定剤溶液は、適切な緩衝液(例えば、リン酸緩衝液)によって約7.4のpHに緩衝化された0.625%のグルタルアルデヒドである。

【0021】

この方法の工程cのためのポリグリシジルエーテルの例は、エチレングリコールジグリシジルエーテル(Denacol EX810, Nagase Chemical Co., Osaka, Japan)およびグリセロールポリグリシジルエーテル(Denacol EX313, Nagase Chemical Co., Osaka, Japan)である。工程cは、1体積%と10体積%との間のポリグリシジルエーテルを含む溶液中で組織を浸漬することで実行され得る。あるいは、工程cで用いるポリグリシジルエーテル溶液は、1つ以上のアルコール(単数または複数)(例えば、エタノール、好ましくは約10~30体積%のエタノール濃度で)を含み得る。

20

【0022】

(実施例1:エチレングリコールジグリシジルエーテルを用いるグルタルアルデヒド固定化後処理)

手順:ウシ心膜組織を、pH7.4のリン酸緩衝液中の0.625%溶液で14日間処理することによりグルタルアルデヒドで固定化する。水中で3回洗浄した後、この組織を2%のDenacol EX-810および20%のエタノールの水溶液で43~46で120時間処理する。コントロールとして、グルタルアルデヒドで固定化した組織を、グルタルアルデヒド(pH7.4のホスフェート中、0.625%)、エタノール(20%)およびTween80(0.2%)の滅菌溶液を用いて43~46で24~28時間、処理する。組織を使用するまでこの最終的な溶液中に室温で貯蔵する。

30

【0023】

カルシウム沈着能を、この組織を以下の溶液:

(1)塩化カルシウム(pH7.0のトリシン緩衝液中、2.5mM)または

(2)ヒト血清

に曝すことで測定する。

40

【0024】

各条件につき、 $3 \times 1 \text{ cm}^2$ の固定化した組織片(複数)を50mlの処理溶液に添加し、そしてオービタルシェーカー中、37で3週間インキュベートする。組織片の1つを元素分析のために毎週取り出す。この組織を水で4回、各回40分間洗浄し、凍結乾燥し、計量し、次いで70%の硝酸4mlを用いて100で消化する。次いで試料を元素カルシウムについて分析する。

【0025】

50

結果：この組織の全重量の%で表したカルシウム含量を下記の表にまとめる。

【0026】

【表1】

条件		1週間 (Ca%)	2週間 (Ca%)	3週間 (Ca%)
CaCl ₂	コントロール	0.18%	0.15	0.22
	Denacol EX 810	0.02%	0.08	0.06
血清	コントロール	0.01	0.44	1.26
	Denacol EX 810	0.00	0.11	0.62

10

この実験はエチレングリコールジグリシジエーテルがグルタルアルデヒド固定化後の組織カルシウム沈着を軽減する能力を有することを例証する。このポリグリシジルエーテル処理がグルタルアルデヒドで固定化した組織のカルシウム沈着を軽減するのに役立つ1つの可能な機構は、グルタルアルデヒド架橋結合（またはこの組織内に存在したままの遊離グルタルアルデヒド）とポリグリシジルエーテルとの間での直接反応を介し得る。

20

【0027】

（実施例2：ポリグリシジルエーテルとグルタルアルデヒドの反応）

手順：4%のエチレングリコールジグリシジエーテル（Denacol EX 810）溶液および4%のグリセロールポリグリシジエーテル（Denacol EX 313）溶液の両方をホスフェートでpH7.4に緩衝化した水溶液中の0.625%のグルタルアルデヒドと混合する。反応を室温で7日間進行させる。単独の各成分または緩衝液中の各成分のコントロールとともに、反応混合物および新たに調製した各成分のコントロールを、紫外（UV）-可視分光法、1、2、3および7日目のN-a-アセチル-リジンに対する反応性、ならびに7日目の薄層クロマトグラフィーによって分析する。

30

【0028】

結果：反応溶液のUVスペクトルは235nmでの経時変化を示す。この波長は、グルタルアルデヒドのホモポリマーに特有であることが以前に示されたが、この場合、この波長は恐らくポリグリシジルエーテルおよびグルタルアルデヒドのコポリマーの形成による。以下の表は、0日目～7日目の235nmの吸光度を示す。吸光度の読み取り値を分光光度計のダイナミックレンジ内にすることが必要な場合、希釈を行なう。

【0029】

【表2】

235nmでの吸光度					
溶液	0日目	1日目	2日目	3日目	7日目
GA	2.1	2.4	2.7	2.9	3.0
EX313	0.37	0.32	0.35	0.35	0.32
EX810	0.12	0.16	0.17	0.17	0.16
GA+EX313	2.5	13.6	17.2	21.0	24.8
GA+EX810	2.3	15.6	18.3	22.0	25.3

40

グルタルアルデヒドの反応性を、265nmで強い吸収を有するN-a-アセチル-リジ

50

ンと複合体を形成する能力により測定する。各時点で、各溶液のアリコートを取り出し、1 : 10に希釈し、そして1.0 mlを、pHが7.4のリン酸緩衝液中の15 mM N - a - アセチル - リジン (0.5 ml) に添加する。45分後、反応物をさらに4 : 1に希釈し、そして265 nmで読み取る。反応性を、新たに調製したDenacolと混合し等しくエイジングしたグルタルアルデヒドと比較する。以下の表は、新たなDenacol溶液の265の吸光度と比較した、265の吸光度における減少によって測定した場合の、グルタルアルデヒドの反応性の欠損%を示す。

【0030】

【表3】

活性損失%				
溶液	1日目	2日目	3日目	7日目
GA+EX313	23	44	50	66
GA+EX810	41	54	61	75

10

反応生成物を、クロロホルム：メタノール(95 : 5)で展開するWhatman K6シリカプレートからなる薄層クロマトグラフィー(TLC)系で検出する。可視化をヨウ素の蒸気に曝すことで成し遂げた。グルタルアルデヒドおよびDenacolのそれぞれは可視化後に特徴的な構成要素を示すが、しかし7日目での反応混合物は、新しい反応生成物を示し、そしてコポリマーの形成と一致する暗色の残渣を原点で示す。

20

【0031】

本発明を、特定の現在好ましい実施態様または実施例のみを参照して本明細書に記しており、そして本発明の全ての可能な実施態様または実施例を徹底的に記載する試みは行っていない。当業者は、様々な変更、付加および改変を本発明の意図された精神および範囲から逸脱することなく、本明細書上記の特定の実施態様および実施例に対してなし得ることを認識する。従って、以下の特許請求の範囲の範囲内にすべてのこのような変更、付加および改変が含まれることを意図する。

フロントページの続き

- (72)発明者 リー, キャサリン ティン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 6 5 3 , ラグナ ヒルズ, ステージライン ドライブ
2 5 1 7 1
- (72)発明者 ヤン, ジュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 6 7 9 , ダブ キャニオン, フォックステール レー
ン 4 6
- (72)発明者 ディン, タン ザン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 7 0 8 , ファウンテン バリー, バターカップ アベ
ニュー 9 0 7 0
- (72)発明者 ブファデンハウアー, アーネスト エイチ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 6 2 6 , コスタ メサ, ポートラ ドライブ 2 8 2
1

審査官 川口 裕美子

- (56)参考文献 国際公開第96/013227(WO, A1)
特開昭64-058259(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61L 27/00