

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5850042号
(P5850042)

(45) 発行日 平成28年2月3日(2016.2.3)

(24) 登録日 平成27年12月11日(2015.12.11)

(51) Int.Cl.		F I			
A 6 1 L 31/00	(2006.01)	A 6 1 L	31/00	Z B P	
C O 8 G 63/08	(2006.01)	C O 8 G	63/08		
		A 6 1 L	31/00	P	

請求項の数 11 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2013-502575 (P2013-502575)	(73) 特許権者	507135788
(86) (22) 出願日	平成23年2月16日 (2011.2.16)		アボット カーディオヴァスキュラー シ
(65) 公表番号	特表2013-527778 (P2013-527778A)		ステムズ インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成25年7月4日 (2013.7.4)		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/025074		5054, サンタ クララ, 3200
(87) 国際公開番号	W02011/123194		レイクサイド ドライヴ
(87) 国際公開日	平成23年10月6日 (2011.10.6)	(74) 代理人	100128381
審査請求日	平成26年1月29日 (2014.1.29)		弁理士 清水 義憲
(31) 優先権主張番号	12/751,773	(74) 代理人	100124062
(32) 優先日	平成22年3月31日 (2010.3.31)		弁理士 三上 敬史
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100107456
			弁理士 池田 成人
		(74) 代理人	100126653
			弁理士 木元 克輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分解速度の調節可能なポリ (L-ラクチド) ステンツの作製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

L L A モノマーの重合反応によって、L L A モノマー含有率が 4 重量% 超の P L L A ポリマー材料を作製するステップと、

前記 P L L A ポリマー材料を処理して、前記 L L A モノマー含有率を 0 . 0 1 ~ 2 重量% に削減するステップと、

処理した前記 P L L A ポリマー材料からポリマー製ステント本体を作製するステップとを含み、

前記重合反応によって前記 P L L A ポリマー材料を作製するステップが、

1 6 0 未満の反応温度で前記重合反応を第 1 の期間実行するサブステップ、続いて

1 8 0 ~ 2 0 0 の間の温度で前記重合反応を実行して、4 重量% 超の前記 L L A モノマー含有率を有する前記 P L L A ポリマー材料を得るサブステップ

を含む、ステントの製作方法。

【請求項 2】

前記重合反応の温度を調整して、4 重量% 超の前記モノマー含有率を得る、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

処理する前記ステップが、前記モノマー含有率を削減する溶媒を使用して、合成された前記 P L L A を処理するサブステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

10

20

処理する前記ステップが、前記 P L L A ポリマー材料を曝露することによって、前記材料から L L A モノマーを抽出する、液体溶媒抽出プロセスを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

処理する前記ステップが、超臨界 C O₂ 抽出法及び真空 / 高温抽出法から成る群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

処理された前記 P L L A 材料が 0 . 0 1 ~ 1 重量 % の L L A モノマー含有率を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

処理された前記 P L L A 材料が 0 . 0 1 ~ 0 . 5 重量 % の L L A モノマー含有率を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

L L A モノマーの重合反応によって、L L A モノマー含有率が 0 . 5 重量 % 未満の P L L A ポリマー材料を作製するステップと、

前記 P L L A ポリマー材料の反応温度を高めて、前記 P L L A の 0 . 0 1 ~ 2 重量 % の目標 L L A モノマー含有率まで前記モノマー含有率を増加させる、解重合を引き起こすステップと、

増加した前記モノマー含有率を有する前記 P L L A ポリマー材料からステント本体を作製するステップと

を含む、ステントの製作方法。

【請求項 9】

前記温度を目標温度まで高め、反応時間を調整して、前記目標モノマー含有率を得る、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記反応温度を、120 ~ 140 の範囲内の温度から 180 を超える範囲内の温度まで高める、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 P L L A の 0 . 0 5 ~ 1 重量 % の目標 L L A モノマー含有率まで前記モノマー含有率を増加させる、請求項 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、生体吸収性ポリマー医療器具、特に、ステントによる血管の治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

現状技術の説明

本発明は、身体の管腔内に留置するように構成された、半径方向に拡大可能な体内人工装具に関する。「体内人工装具」は、体内に配置される人工器具に相当する。「管腔」とは、血管などの筒状器官の空洞を指す。ステントは、そのような体内人工装具の一例である。ステントは、一般に円筒状の器具であり、血管又は尿管及び胆管などの他の解剖学的管腔の一区域を開放状態に維持し、時には拡大するように機能する。ステントは、血管内の粥状硬化性狭窄の治療に使用されることが多い。「狭窄」とは、体内の通路又は開口を狭く又は圧縮することを指す。そのような治療では、ステントは、体内の血管を補強及び脈管系の血管形成術に伴う再狭窄を予防する。「再狭窄」とは、血管又は明らかに成功した治療（バルーン血管形成術、ステント留置法、又は弁形成術による）後の心臓弁の狭窄の再発を指す。

【0003】

10

20

30

40

50

ステントは、典型的には、ワイヤ、チューブ、又は筒状に巻かれた材料シートから形成された、構造要素又は支材のパターン状又は網状の相互接続を含む足場 (s c a f f o l d i n g) から構成される。この足場は、通路を物理的に維持し、所望であればその壁を拡大することからその名がついている。典型的には、ステントは、治療部位に送達し、配置できるように、カテーテル上に圧縮又は圧着することができる。

【 0 0 0 4 】

送達は、狭い管腔にカテーテルを使用してステントを挿入すること及び治療部位まで運ぶことを含む。配置は、所望の位置に収まった後に、ステントをより大きな直径に拡大することを含む。ステントを用いて機械的に介入することにより、バルーン血管形成術に比較して、再狭窄の発生率は低減してきた。しかし、再狭窄は未だに重要な問題である。ステントを留置した区域に再狭窄が実際に起こった場合、バルーン単独で治療した病変に対する場合より、臨床的選択肢が制限されるので、その治療は困難となり得る。

10

【 0 0 0 5 】

ステントは機械的介入のためだけでなく、生物療法を施す媒介手段としても使用される。生物療法では、薬用ステントを使用して、局所的に治療用物質を投与する。治療用物質は、また、ステントの存在に対する有害な生体反応を軽減することもできる。治療部位での効果的な濃度は、全身的薬物投与を必要とするが、これは有害又は有毒でさえある副作用をしばしば招く。局所送達は、全身的方法より投与する総投薬量が少ないが、特定部位に薬物を集中させるので、好ましい治療方法である。したがって、局所送達によって、副作用が少なくなり、より良い結果が得られる。

20

【 0 0 0 6 】

薬用ステントは、金属製又はポリマー製いずれかの足場の表面を、活性剤若しくは生物活性剤又は薬物を含むポリマー担体でコーティングすることによって製作することができる。ポリマー製足場は、また、活性剤又は薬物の担体としても役立つこともある。

【 0 0 0 7 】

ステントは、多くの機械的な要件を満足できなければならない。ステントは、血管壁を支えるときにステントにかかる構造負荷、すなわち半径方向の圧縮力に耐えられるように、十分な半径方向の強度を有していなければならない。ステントは、一旦拡大したら、心臓の鼓動で生じる周期的な負荷など、ステントを圧迫するようになり得る様々な力があるにせよ、治療に必要な期間中は適切に管腔を支持しなければならない。加えて、ステントは、ある一定の破壊抵抗と共に十分な柔軟性を持たなければならない。

30

【 0 0 0 8 】

金属などの生体内安定性又は耐食性の材料で作製されるステントは、早期及び後期のリコイル及び再狭窄を予防できることが示されたので、経皮冠動脈インターベンション (P C I) 並びに浅大腿動脈 (S F A) など末梢への用途において、ケアの標準となってきた。

【 0 0 0 9 】

血管患部の治療に影響しないためには、ステントの存在は限られた期間だけ必要である。血管内の永久インプラントの存在に対しては、ステントと血管とのコンプライアンスの不一致及び塞栓発症のリスクなどある種の欠点がある。このような欠点を回避するために、体内の条件に曝露することにより浸食又は崩壊する材料から、ステントを作製することができる。したがって、ステントの浸食性の部分は、治療完了後に、治療した血管を残して、留置領域から消滅することが可能である。生体吸収性のポリマーなど、生分解性、生体吸収性、及び/又は生体浸食性の材料から製作したステントは、ステントの治療上の必要性が終了した後でのみ、完全に浸食されるように設計することができる。

40

【 0 0 1 0 】

耐久性ステントと同様に、生分解性ステントは、時間依存性機械的要件を満たさなければならない。例えば、最小限の期間は開存性をもたらさなければならない。しかし、生分解性ステントが一定期間内に留置部位から完全に分解することも、重要である。機械的要件をもたらすことができる生分解性材料は、必要な又は所望の分解時間を持たない恐れが

50

ある。加えて、必要な又は所望の分解時間は、用途の種類の間で、つまり、冠状又は末梢によって、変化する。

【発明の概要】

【0011】

本発明の様々な実施形態は、LLAモノマーの重合反応によって、LLAモノマー含有率が4重量%を超えるPLLAPリマー材料を作製するステップと、PLLAPリマー材料を処理して、LLAモノマー含有率を2重量%以下まで削減するステップと、処理したPLLAPからポリマー製ステント体を作製するステップとを含む、ステントの製作方法を包含する。

【0012】

本発明のさらなる実施形態は、LLAモノマー含有率が4重量%を超えるPLLAPリマー材料を得るステップと、PLLAPリマーを処理して、モノマー含有率を2重量%以下まで削減するステップと、処理したPLLAPからポリマー製ステント本体を作製するステップとを含む、ステントの製造方法を包含する。

【0013】

本発明の他の実施形態は、LLAモノマーの重合反応によってPLLAPリマー材料を生成し、このPLLAPリマー材料が、0.5重量%未満のLLAモノマー含有率を有するステップと、PLLAPリマー材料の反応温度を高めて、PLLAPの0.5~2重量%の間の目標LLAモノマー含有率までモノマー含有率を増加させる解重合を引き起こすステップと、増加したモノマー含有率を含むPLLAPリマー材料からステント本体を作製するステップとを含む、ステントの製造方法を包含する。

【0014】

本発明のさらなる実施形態は、LLAモノマーのPLLAPへの重合反応の反応温度を、120~180の間で選択するステップと、重合反応によるPLLAPリマー材料に対する目標LLAモノマー含有率を、0.5~2重量%の間で選択するステップと、異なる反応時間に対して重合反応を実行して、目標LLAモノマー含有率を有するPLLAPリマー材料が得られる目標反応時間を求めるステップと、目標反応時間の目標反応温度での重合反応によって、目標LLAモノマー含有率を有するPLLAPリマー材料を生成するステップと、目標LLAモノマーを有するPLLAPリマー材料から、ステントを作製するステップとを含む、ステントの製造方法を包含する。

【0015】

本発明のさらなる実施形態は、LLAモノマーのPLLAPへの重合反応の反応時間を、1~100時間の間で選択するステップと、重合反応によるPLLAPリマー材料の目標モノマー含有率を、0.5~2重量%の間で選択するステップと、120~180の間の異なる反応温度に対して重合反応を実行して、目標LLAモノマー含有率が得られる目標反応温度を求めるステップと、目標反応時間の目標反応温度での重合反応によって、目標LLAモノマー含有率を有するPLLAPリマー材料を生成するステップと、目標モノマー含有率を有するPLLAPリマー材料からステントを作製するステップとを含む、ステントの製造方法を包含する。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】例示的なステントを表した図である。

【図2】異なる濃度のL-ラクチドモノマーを含むPLLAPステントに対する、インビトロの分解挙動をプロットした図である。

【図3】図2のデータをベースにした、L-ラクチドモノマー濃度に対する分解速度定数をプロットした図である。

【図4】異なる温度でのL-ラクチドのバルク重合におけるモノマー変換率の反応時間依存性を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

10

20

30

40

50

[発明の詳細な説明]

冠動脈は、一般に、酸素を含んだ血液を心筋に供給するために大動脈から枝分かれしている動脈を指す。末梢動脈は、一般に、心臓及び脳の外部の血管を指す。

【 0 0 1 8 】

冠動脈疾患及び末梢動脈疾患のどちらも、動脈は硬化及び狭化又は狭窄して、血流を制限する。冠動脈の場合、心臓への血流を制限し、一方、末梢動脈の場合は、腎臓、胃、腕、脚、及び足に至る血流を制限する。狭化は、血管の内壁上のプラークと呼ばれる、コレステロールなどの物質の堆積によって起こる。このように狭化又は狭窄した部分は、病変部と呼ばれることが多い。動脈疾患は、また、血管形成術治療後に起きる狭窄又は再狭窄の再発をも含む。おそらく、動脈の再狭窄をもたらす機序がいくつか存在するが、中でも重要なものは炎症反応であり、これによって、血管形成術部位の周辺で組織増殖が誘発される。炎症反応は、血管を開くために使用するバルーン膨張によって、又はステントが留置された場合にステント自体が異物となって、引き起こされることがある。

10

【 0 0 1 9 】

本発明の実施形態は、冠動脈、並びに、浅大腿動脈、腸骨動脈、及び頸動脈を含む様々な末梢血管における、冠動脈及び末梢血管疾患の治療に適用可能である。実施形態は、自己膨張性及びバルーン膨張性ステントなど様々な型のステントにも、さらに適用可能である。実施形態は、チューブから形成された足場構造、ワイヤ構造、及び織物メッシュ構造など様々なステント設計にもさらに適用可能である。

【 0 0 2 0 】

20

本発明の実施形態において、ステントは、連結要素によって接続又は結合された複数の円筒リングを含む。血管の一区域に配置されると、円筒リングは耐荷重性であり、拡張した直径又は血管内の周期的な圧力に起因する直径の範囲で、血管壁を支持する。耐荷重性とは、半径方向の内向きの力で掛かる荷重を支えることを指す。連結要素又は支材などの構造要素は、非耐荷重性であり、リング間の接続性を維持する役割を果たす。例えば、ステントは、相互接続する構造要素又は支材のパターン又は網構造で構成される足場を含み得る。

【 0 0 2 1 】

図 1 は、例示的なステント 100 を表した図である。いくつかの実施形態では、ステントは、相互接続する構造要素 105 のパターン又は網構造を有する本体、バックボーン、又は足場を含み得る。ステント 100 は、チューブ（図示せず）から形成されることもある。図 1 は、連結要素 110 で接続された円筒リング 107 を含む、多くのステントパターンに典型的な特徴を説明している。上述したように、円筒リングは、半径方向の力を出して血管の壁を支持するために、耐荷重性である。連結要素は、一般に、円筒リングを互いに保持するように機能する。

30

【 0 0 2 2 】

図 1 の構造パターンは単なる例示であり、ステントパターンの基本的構造及び特徴を説明する役割を果たす。ステント 100 のようなステントは、ポリマーチューブから、又はシートをチューブ状になるように巻いて接着することにより、シートから製作し得る。チューブ又はシートは、押し出し又は射出成形で形成することができる。図 1 に図示するようなステントパターンは、チューブ又はシートにレーザー切断又は化学エッチングなどの技術を施して形成することができる。次に、ステントは身体の管腔に送達するため、バルーン又はカテーテルに圧着することができる。

40

【 0 0 2 3 】

生分解性ポリマーが分解する一般的な機序は、加水分解的に不安定な主鎖の化学的加水分解である。大量浸食性ポリマーでは、ポリマーが化学的に分解して物質が全ポリマー量から消滅する。ポリマーが分解するにつれ、分子量は減る。分子量の減少は、機械的特性の低下、そして、浸食又は質量減少を伴う。機械的特性の低下は、やがて、器具の分裂によって認められる機械的一体性の低下を引き起こす。分裂片への酵素攻撃及び代謝が起こり、ポリマーの質量が急速に消滅する。

50

【0024】

本発明のステントを用いた動脈疾患の治療は、一旦留置されると、血管患部の治療及び治癒を可能にする時間依存性を有している。特に、分子量、機械的特性、機械的一体性、及び質量が経時変化する。ステントは、動脈の患部に留置されると、直径を拡張した状態で一定期間患部を支持する。分子量が減少すると、ステントが血管の患部の壁を最早支持できない段階まで半径方向強度は低下する。ステントの「半径方向強度」は、ステントに回復不可能な変形が起こる圧力として定義される。半径方向強度の低下に続いて、機械的一体性が徐々に減少する。

【0025】

機械的一体性は、ステントの寸法、形状、及び構造要素の接続性を指す。例えば、形状は、パターンの連結要素で接続された円筒形のリングによって形成された、ステントの全般的な円筒形を意味している。化学分解（分子量減少）によってステントの構造要素に破壊が生じるか、又は伝搬したときに、機械的一体性の低下が始まる。機械的一体性のさらなる低下は、破壊又は構造要素に接続性の低下が存在するとき生じる。

10

【0026】

ステントに対する臨床初期の必要事は、配置部直径において、若しくはその近くで、開存性を維持するため、又は血管の開いた状態を保つために、機械的に支持することである。ステントがもたらす開存性によって、血管のステント留置区域が、増加した配置部直径において、陽性リモデリングを受けることが可能になる。この段階でステント留置区域の開存性を維持することによって、ステントは陰性リモデリングを防止する。リモデリングとは、一般に、血管壁の耐荷重能力を高めることにより、ステントの支持が無い状態でも、ステント留置区域の血管壁が増加した直径を維持できる、血管壁の構造変化を指す。陽性リモデリングを恒久的に得るには、一定期間の開存性が必要である。

20

【0027】

この期間中、ステントは血管の自然な脈動機能を阻止又は防止する。ステント構造は、リコイルを予防し、管腔を円形に維持し、一方、血管は、ステントを留置した直径まで血管自体をリモデリング及び成形する。これは陽性リモデリングに相当する。十分な構築がなされる前の早期リコイルは、陰性リモデリングの原因となることがある。これは、ステントを留置した当初の直径よりも著しく小さい直径、例えば、留置した当初の直径の50%以下に、ステントを成形することを指す。

30

【0028】

ステントのポリマーが分解するにつれて、ステントの半径方向強度は減少し、血管の荷重は、ステントからリモデリングされた血管壁へと徐々に移動する。血管壁のリモデリングはステントの半径方向強度が低下した後も継続する。ステントが機械的一体性を失う前に、内皮層によってステント構造要素が血管壁内に組み込まれることが望ましい。次いで、ステントが分解することにより血管運動が可能になる。血管壁は、血管が血管運動によって動くので、リモデリングを継続する。ステントは、やがて、完全に浸食されて、増加した直径を有する治癒した血管が残り、この血管は、健全な血管区域と同じ又は似た血管運動を示すことができる。

【0029】

ポリ(L-ラクチド)(PLLA)は、人の体温、約37°Cでの、その比較的高い強度及び剛性によって、ステント材料として優れている。そのガラス転位温度は約60~65°Cの間である(Medical Plastics and Biomaterials Magazine、1998年3月)ので、人の体温では硬直性及び剛性を保つ。この特性は、著しいリコイルを伴わずに、留置した直径又はそれに近い直径に管腔を維持するステントの能力を助長する。

40

【0030】

PLLAのインビトロの分解時間は、最高でも3年である(Medical Plastics and Biomaterials Magazine、March 1998; Medical Device Manufacturing & Technolog

50

y、2005)。分解時間は、ステントなどのポリマー構造物の質量が、完全に消滅するのに必要な時間である。インビボの分解時間は、もっと短く、動物モデルに依存する。PLLAステントは、浸食の半面に加えて、関連した分子量及び機械的特性（例えば強度）の半面を有す。上述したように、機械的特性及び機械的一体性の時間依存性は、罹患血管の治療において重要である。PLLAの分解特性は、特別の治療用途に必要な又は望ましいものとは、一般に一致しない。例えば、冠血管へ適用した場合は約2年（例えば、22～26カ月）、末梢（例えば、浅大腿動脈（SFA））へ適用した場合は約18カ月（例えば、16～20カ月）、及び鼻腔へ適用した場合は1年未満の分解時間を、PLLAステントが有することが望ましい。冠状及び末梢へ適用した場合、半径方向強度は、1～6カ月間は維持されるべきであり、但し、半径方向強度を維持することは、ステントを留置した区域を、当初に留置した直径の少なくとも50%の直径に維持するステントの能力を指す。冠状及び末梢へ適用した場合、機械的一体性の低下の開始は、少なくとも2～4カ月までの間は起こるべきではない。但し、機械的一体性の低下の開始は、構造要素の破砕に相当する。

10

【0031】

PLLAステントが、ステントの組成をさほど変えずに、各用途に適切な分解挙動を示すように、様々な用途に適合させることが望ましい。本発明の実施形態は、PLLAステントの時間依存性の分解挙動を、PLLAで構成されるステント本体中にL-ラクチド（LLA）モノマーを含めることにより調整することに関する。

【0032】

ステントの実施形態は、少量の目標LLAモノマーを含むPLLAで構成される、本体又は足場を含むことができる。本体は、目標量のLLAで構成することができ、且つ、本体の残りは100%PLLAとすることができる。さらに、本体は目標量のLLA、追加の成分、及び本体の残りは100%PLLAで生成することができる。本体は、95重量%以上とすることができ、本体の残りは、目標量のLLA及び場合によっては追加の成分とすることができる。追加の成分は、薬剤、ポリマー、又はバイオセラミック粒子などの充填物質であり得る。本発明は、追加の成分を含まない、又は上述した追加の成分の1つ又は複数を含まない実施形態を包含する。

20

【0033】

さらなる実施形態では、PLLAステント本体は、追加又は代替として、d-ラクチド、メソ-ラクチド、グリコリド、乳酸、又は1,000g/mol未満のMnを含むこれらのオリゴマーを含むことができる。追加のこうしたモノマーの濃度は、L-ラクチドについて開示した濃度と同じでもよい。

30

【0034】

ステントは、本体又は足場を覆うコーティングをさらに含むことができる。ある実施形態では、コーティングはポリマーと薬剤の混合物であり得る。例えば、コーティングは、ポリ(D,L-ラクチド)であり得、及び薬剤は、エベロリムスなどの抗増殖性であることもある。コーティングは、コーティングへのLLAの偶発的な移動又は拡散以外は、LLAモノマーを含むことはない。

【0035】

低分子量のPLLAオリゴマーは、分解速度を増加させ、したがって分解挙動を調整することもできる。しかし、この速度増加は、PLLAの分解速度を増加させる触媒として働く酸性末端基に主として起因する。したがって、オリゴマーが大きいほど、PLLA中の必要とされるオリゴマーの重量分率が高くなる。その結果、所与のオリゴマーと同様の効果を得るために、そのオリゴマーよりはるかに小さい重量分率のLLAモノマーで済む。重量分率の高いオリゴマーは、ステントの機械的特性に悪影響を与えることがある。

40

【0036】

PLLA分解挙動に対するLLAモノマーの定性的且つ正確な効果は未知である。例えば、望ましい分解挙動を得るために必要なモノマーの量は未知である。このことの少なくとも一部は、PLLAなどの半結晶性の分解可能なポリエステルで作製されたステントの

50

分解挙動は、材料及びステント本体のいくつかの特性の複雑な機能である、ということに帰することができる。これらの特性として、ポリマーの固有加水分解速度（つまり、ポリマー主鎖の鎖切断反応）、結晶化度の程度、形態（寸法、及び、無定型マトリックス内の微結晶領域の分配）、分子量（インヘレント粘度で測定したときの数平均又は重量平均分子量）、及びステント本体のパラメーター（パターン、支材の寸法、表面積対体積比）が挙げられる。

【0037】

半結晶性のポリマーは、一般に、適切且つ安全な治療を血管に施すためには、強度及び破壊靱性が不十分である恐れがある。本発明のステントの製作は、最終ステント生成物の強度及び破壊靱性を高める加工を含む。この加工は、分解挙動に影響する一定の性質、例えば、結晶化度、形態をもたらす。強度及び破壊靱性は、フープ内又は円周及び/又は軸方向に誘導されたポリマーの二軸配向、特別な範囲内の結晶化度、及び少量分散の微結晶によって高められる。

10

【0038】

ステントは、半径方向に拡張され、軸方向に延伸されて、誘起配向が得られた、押出 PLLA ポリマーチューブから作製される。ポリマーチューブは、半径方向が 200% ~ 500% の間の膨張率、及び軸方向が 20% ~ 200% の延伸率で、吹込み成形によって拡張される。押出成形された PLLA チューブは、軸方向に 100% ~ 400% の延伸率を有する。ステントは、元のチューブを拡張状態でレーザー切断することにより、拡張されたチューブから形成される。

20

【0039】

さらに、吹込み成形処理は、小さい微結晶を無定型マトリックス中に隈なく分散させるように実行される。拡大に先立って、チューブを 70 ~ 95 の間の温度に熱し、破壊靱性を高めるより小さな微結晶の形成を誘導する。チューブは、拡大後はガラス転位温度 (T_g) より低い温度でクエンチされ、結晶がさらに成長することを防ぐ。結晶化度の程度は 30 ~ 50% である。結晶化度が 30% 未満だと、ステント本体は十分な強度を持ち得ない。一方、結晶化度が 50% を超えると、ステント本体は脆くなり過ぎることがある。最終生成物の足場材料の数平均分子量 (M_n) は、60,000 ~ 300,000 g/mol の間、又は、もっと狭い範囲で、80,000 ~ 200,000 g/mol の間である。

30

【0040】

例示的支材の断面は、例えば、140 × 140 μm ~ 160 × 160 μm の矩形であり得、又は 20,000 ~ 25,000 μm² の間の断面積を有す。

【0041】

本発明のある実施形態では、ステントは、PLLA 及び 1 重量% 未満の LLA モノマーで構成される。より好ましい本発明の実施形態では、ステントは、0.9 重量% 未満、0.7 重量% 未満、0.5 重量% 未満、0.4 重量% 未満、0.3 重量% 未満、0.2 重量% 未満、又は 0.1 重量% 未満の LLA モノマーを含む。他の実施形態では、ステントは、0 ~ 1 重量% の間の LLA、1 ~ 2 重量% LLA、2 ~ 3 重量% LLA、3 ~ 4 重量% LLA を有す。しかし、以下に示すように、1 重量% 又は 2 重量% を超える LLA 含有率は、血管の患部の有効な治療のために十分な時間だけ、半径方向強度及び機械的強度を維持しないステントをもたらすものと思われる。

40

【0042】

LLA モノマーは、ステント本体全体又は一部に、粉末又は特別の粒子の形で分散することができる。そのような粒子のサイズは 100 nm 未満、100 nm ~ 200 nm の間、又は 200 nm を超えることがある。ここで、サイズは直径又は何らかの他の特徴的な長さを意味し得る。或いは、LLA モノマーは、分子レベルで PLLA と混合又は溶解することができる。

【0043】

特に約 1 重量% を超える LLA が、ステントの分解速度の劇的で予期せぬ増加をもたら

50

すことが、以下で考察するようなL-ラクチドモノマーを用いたPLLAステントのインビトロ及びインビボの分解試験により観察された。約1重量%LLAを超えるモノマー組成物を含むステントは、早急に、機械的強度を失い、機械的一体性を失い、且つ、浸食されてしまう。さらに、低濃度のLLAモノマーは、ポリマー中に分散したこのモノマーが、ポリマーの機械的特性に対して全く又は最小限しか作用しないので有利である。

【0044】

さらに、ステント本体全体に均一な分解挙動を実現するためには、LLAモノマーを均一又は実質的に均一に、ステントのPLLA全体に分散されていることが重要である。このような低濃度のLLAモノマーに関して、分配の均一性は、LLAの混合化又は分散化の方法に高度に依存することが観測されている。したがって、さらなる実施形態は、PLLAステント材料にLLAを混合する方法を含む。

10

【0045】

分解挙動のインビトロ及びインビボ試験を使用して、PLLAステントの分解挙動に対するLLAモノマー濃度の影響を評価することができる。さらに、理論モデルを使用して影響を評価することができる。

【0046】

$M_n(t) = M_n(0) \exp(-Kt)$ 形式を有する脂肪族ポリエステルに関する加水分解劣化モデル、式中、 $M_n(t)$ は、時間 t における数平均分子量、 $M_n(0)$ は、 $t = 0$ における数平均分子量、及び K は、加水分解速度定数である。Pitt, C. G., *J. of Applied Polymer Science* 26, 3779~3787 (1981); Pitt, C. G., *Biomaterials* 2, 215~220 (1981); Weir, N. A., *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: J. of Engineering in Medicine* 218, 307~319 (2004); Weir, N. A., *Part H: J. of Engineering in Medicine* 218, 321~330 (2004)。モデル固有の仮定は理にかなっている。但し、質量減少はサンプルの水及びカルボン酸末端基の濃度に影響するので、質量減少は発生しなかった。式は、 $\ln[M_n(t)/M_n(0)] = -Kt$ と書き換えることができる。したがって、 t に対する $M_n(t)/M_n(0)$ のデータを対数線形のプロット図上に表すことにより、点を結んだ斜線から加水分解劣化速度を推定することができる。

20

30

【0047】

異なる濃度のLLAモノマーを含むPLLAステントに対して、インビトロ及びインビボ分解データを発生させて、PLLAステントの分解挙動に対する影響を調査した。インビボデータは、動物モデルを使って得た。モニターしたパラメーター及び挙動には、 M_n 、半径方向強度、ステント支材におけるひび割れ又は破断の発生（構造的/機械的一体性）、及び分解時間が挙げられる。すべての試験において、ステントは本明細書に記載された通りに処理される。ステントのパラメーターは、以下の表1で示す。ステントは、ポリ(D, L-ラクチド)及びエベロリムスで構成される足場上のコーティングを含んでいた。

40

【0048】

表1. 分解試験におけるステントパラメーターのまとめ

【表1】

仕様	値
主鎖ポリマー(PLLA)	
Mw	180,000-200,000
Mn	90,000-100,000
ステント質量(18mm長)	9.0 mg
質量/単位長	0.5 mg /mm
結晶化度	45%(DSCで測定時)
支材断面	150ミクロン×150ミクロン
コーティング厚さ	3ミクロン
コーティング質量	308 μg(1:1 ポリマー:エベロリムス)
コーティングポリマー	
Mw	66,000
Mn	39,000
吹込み成形:	
半径方向膨張率	400%
軸方向延伸率	20%
レーザー加工	120fsレーザー

10

【0049】

インビトロ試験は、37 のリン酸緩衝生理食塩水（PBS緩衝剤）溶液で実施した。ステントのMnは、ポリスチレン標準を使用するGPCによって測定した。インビボ試験の動物モデルは、ユカタンミニブタだった。

20

【0050】

インビトロ試験では、Mnの時間依存性は、時間対 $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$ の形でプロットし、加水分解劣化モデルの予測能力を評価する。その時、モデルを使用して、PLLAの分解に対するLLAの影響を評価する。

【0051】

インビトロ試験では、また、異なる濃度のLLAモノマーを有するPLLAステントに対して、時間の関数としてのMnも測定した。それらの試験では、PLLA樹脂にLLAモノマーを、本明細書に記載する方法で添加した。図2は、この設定に対する4グループのステントの、時間に対する $\ln[Mn(t)/Mn(0)]$ のプロット図である。すなわち、PLLA中のモノマーは、基準（0.05重量%LLA）、0.2重量%LLA、0.55重量%LLA、1重量%LLA、及び3.3重量%LLAである。

30

【0052】

各濃度のデータは、直線にフィットし、その傾斜から分解モデルの速度定数Kが得られる。各濃度のLLAモノマーに対する速度定数Kは、表2及び図3に要約する。

【0053】

表2．インビトロデータの分解モデルの速度定数K

【表2】

ステントグループ: 重量% LLA	$k (x 10^3) (日^{-1})$	R2
基準	1.9	0.962
0.2	3.0	0.972
0.55	7.2	0.969
1	13.4	0.960
3.3	48.8	0.989

40

【0054】

決定係数R2は、各グループのデータに与えられ、線形分解モデルの予測可能性を評価

50

する。R²が1に近いほど、モデルの予測能力の信頼度が高い。表2のデータは、ステントの分解に対するLLAモノマー含有率の予期せぬ劇的な影響を表す。例えば、LLA濃度が約0～0.55重量%に増えた場合、Kは約3倍に増え、約0～1重量%では、速度定数は約6倍に増える。LLA濃度が増加するにつれ、時間に伴う分子量の変化の差は、まさに劇的である。表3は、第2のデータのセットに対する1重量%LLAのモデル予測を基にした、Mnの%で表した減少量及び各時点におけるMnを示す。

【0055】

表3. 1重量%PLLAを有するPLLAの分子量の経時変化

【表3】

日	Mnの減少量	Mn
20	23%	77 k
40	41%	59 k
60	55%	45 k
80	65%	35 k
120	80%	20 k

10

【0056】

上述したように、機械的一体性の低下は、質量減少より先に始まる。さらに、半径方向強度の低下は、機械的一体性の低下より先が同時に起こる。約17,000の絡み合い分子量で、最早、ポリマーは機械的特性を有さず、加荷重の下で分解する。ステントは、絡み合い分子量よりかなり前に機械的一体性を失う。

20

【0057】

上述したように、インビトロの質量減少の開始は、インビボ分解の上限になると予測される。すなわち、質量減少は、インビボよりも早い時点で開始する。さらに、機械的一体性の低下及び半径方向強度の低下の開始も、インビボの方がインビトロよりも早く起こり得る。表4は、LLAモノマーを含まないPLLAステントに関するインビボ及びインビトロの質量減少のデータを示す。質量減少を開始する時間の差及び低下の度合いの差は著しい。

【0058】

表4. LLAモノマーを含まないPLLAステントの質量減少をインビトロ及びインビボで比較

30

【表4】

時間(月)	インビトロ 質量減少	インビボ 質量減少
9	0%	20%
12	0%	30%
18	-	35%
21	9%	-

【0059】

冠状及び末梢へ適用した場合、機械的一体性は、留置後の少なくとも2～4カ月間は、重大な破損（例えば、支材の破断）が無く無傷の状態にあり、ステントの血管壁内への組み込みを可能にするべきだ、と考えられている。さらに、半径方向強度は、少なくとも約1カ月間は維持し、陰性リモデリングを予防すべきである、と考えられている。半径方向強度は、機械的一体性よりも前に低下するのが望ましく、機械的一体性の低下開始は質量減少の前に開始するのが望ましい。機械的一体性低下開始の前兆は、ステントにひび割れが形成されるのに相当する。したがって、冠状及び末梢へ適用した場合は、このインビトロのデータを基にすれば、ステントの半径方向強度及び機械的一体性を望ましい期間維持するためには、LLA濃度は1重量%よりも小さくすべきである。

40

【0060】

インビトロ試験の他の設定では、PLLA中に約0重量%、0.2重量%、0.55重

50

量%、1重量%、及び約3重量%のLLAを含むステントグループを試験し、4カ月間通して追跡した。これらの試験では、半径方向強度及びステント完全性を追跡した。異なるグループの半径方向強度を試験した後に、半径方向強度及び機械的一体性の観察された変化を、表5にまとめている。表5で見られるように、約0重量%、0.2重量%、及び0.55重量%LLAに関しては、半径方向強度は4カ月を超えるまで維持される。4カ月を超えるまで破壊は見られなかった。1重量%LLAに関しては、半径方向強度は、約1.5カ月～約3カ月の間で、一貫した低下を示した。半径方向強度の低下はインビボの方が早く発生し得る。さらに、僅か42日目の著しい破壊は、半径方向強度及び機械的一体性の早期低下を示している。これらの結果は、1重量%を超えるLLAを含むステントは、冠状又は末梢適用の優れた候補とはなり得ないことを示す。約3重量%LLAを含むステントの半径方向強度の低下と著しい破壊は、この濃度を含むPLLASTENTは全く不適切であることを示す。

10

【0061】

表5. 異なるLLAモノマー含有率を有するPLLASTENTの半径方向強度及び機械的一体性

【表5】

LLA含有率 (重量%)	半径方向強度	機械的一体性
0.05	4カ月を超える(126日)まで維持	4カ月を超える(126日)まで破壊無し
0.2	4カ月を超える(126日)まで維持	4カ月を超える(126日)まで破壊無し
0.55	4カ月を超える(126日)まで維持	4カ月を超える(126日)まで破壊無し
1.0	約1.5カ月～約3カ月の間で一貫して低下	42日目に粉々になったステント区域を観察
約3	約2週間目から一貫して低下開始	14日目に粉々になったステント区域を観察

20

【0062】

0重量%、0.1重量%、0.4重量%LLA、約0.6重量%LLA、1重量%LLA、及び3.8重量%LLAを含むステントグループに対する前臨床インビボ(動物)の結果は、留置後28日まで得られた。0.4重量%LLA、及び約0.6重量%を含むステントに関しては、留置後28日目で破壊は観察されなかった。1重量%LLAを含むステントに関しては、留置後28日目で破壊が観察された。3.8重量%LLAを含むステントに関しては、僅か7日目で著しい破壊があり、ステントは28日後には粉々に壊れた。

30

【0063】

PLLASTENTに必要な量のLLAを機械的にブレンドすることによって、0.05～0.5重量%の間のLLAを含むよう意図したPLLASTENTチューブを形成することは、チューブ内にLLAを均一にブレンドすることができないことを、本発明者は観察した。この方法によるチューブから形成されたステントのLLA濃度に、大きなバラツキがあることが認められた。

40

【0064】

いくつかの実施形態では、溶媒ブレンドを使用してPLLASTENTとLLAを混合することができる。溶媒ブレンドは、目標濃度超のLLA濃度の、PLLASTENTとLLAの混合物のマスターバッチを生成することを含み得る。このマスターバッチは、クロロホルムなどの溶媒にLLA及びPLLASTENTを溶解することによって生成される。クロロホルムを蒸発させて、PLLASTENTとLLAの均一な混合物であるマスターバッチを形成する。続いて、マスターバッチは、押出機などによる溶融加工によって十分な量のPLLASTENTと混合されて、目標LL

50

A濃度を得る。次の例でこの方法を説明する。

【0065】

ステップ1 2gのLLAモノマー及び8gのPLLAを400mlのクロロホルム中に溶解する。

ステップ2 クロロホルムを蒸発させて、25重量%LLAを含むPLLAとLLAの均一な混合物を形成する。

ステップ3 25重量%LLA混合物を390gのPLLAと押出機でブレンドし、0.5重量%LLAを含むPLLAを得る。

【0066】

他の実施形態では、吹付塗布を使用してPLLAとLLAを混合することができる。吹付塗布は、LLAをメタノールなどの溶媒で溶解して溶液を形成すること及びその溶液をPLLAペレットに吹付けることを含む、PLLA内のLLAの均一な混合物を調製することを包含することができる。溶媒を除去して、PLLAペレットに付着したLLAを残す。PLLAペレットを、例えば押出機などで熔融加工し、PLLA中に目標LLA濃度を含むチューブを形成する。この方法は次の例で説明する。

【0067】

ステップ1 5gのLLAを100mlの無水メタノールで溶解し、溶液を形成する。

ステップ2 その溶液を1kgのPLLAペレットに吹付け、攪拌する。

ステップ3 ペレットを真空オープンに入れて、溶媒を除去する。

ステップ4 ペレットを押出機に入れ、0.5重量%のLLAを含むチューブを形成する。

【0068】

低濃度（例えば、1重量%未満）のLLAでは、熔融ブレンドによってLLAモノマーとPLLAポリマーの不均一な混合を引き起こすことがある。具体的には、PLLAからLLAの相分離が生じることを、本発明者は観察した。相分離は、おそらく、LLAモノマーとPLLA間の密度の大きな相違によるものである。分散が不均一であると、PLLAから作製される最終生成物の分解速度にバラツキが生じることがある。

【0069】

これに対処するため、均一なLLAモノマー含有率を含むPLLA材料を生成して、ステント又は他の医療器具を作製するためのさらなる実施形態は、PLLA合成中の重合条件の制御、後処理条件の制御、又はこれらの両方を含む。このような実施形態では、低及び高濃度のLLAの両方で、つまり、0.01重量%～5重量%で、均一に分散したLLAモノマーを含むステントに加工するためのPLLAペレットを用意することができる。

【0070】

従来の医用等級のPLLAポリマー材料合成では、LLAモノマー含有率が非常に少ない高純度のPLLA樹脂を得ることが、基本的な目標又は要件である。いくつかの用途で、大量のモノマーはインビボの刺激作用を引き起こし得ると一般に考えられていたので、重合は、最終生成物のLLAモノマー含有率を最少にすることを目標にして実行される。また、一般に、いかなる不純物も、用途に応じて下流の工程を悪化させ得ることが常識でもある。重合温度及び反応時間は、重合処理の2つの変数であり、LLAのPLLAへの変換率、ひいては、PLLA生成物中のLLA含有率に著しい影響を及ぼす。

【0071】

PLLA合成の一例は、バルク相においてオクタン酸第一錫（2-エチルヘキサン酸錫（II））を触媒として使用するL-ラクチドの開環重合である（S. Hyonら、Biomaterials 16（1997）、1503～1508）。Hyonらは、PLLAのモノマー変換率を、120～220の温度範囲にわたって実行される重合の時間の関数として示している。図4（Hyonらの図4）は、L-ラクチドのバルク重合に関し、異なる温度での、モノマー変換率の反応時間に対する依存性を示している（触媒は、0.05重量%）。図は、得られるPLLAへのLLAモノマー変換率は、すべての温度において重合の初期段階で時間とともに増加することを示している。この初期段階にお

10

20

30

40

50

いて、得られるポリマーの変換率は、モノマー変換率の約80%までは、ほぼ線形に増加することを表している。後半の段階、又は反応時間が長くなる場合は、モノマー変換率の緩やかな低下が見られ、例えば180 超のように、温度が高くなるほどより顕著となる。

【0072】

低LLAモノマー含有率の要件を満たすために、従来から、重合は比較的低い温度（180 未満、140～160 が好ましい）、短い反応時間（16時間未満）で実行されている。より低い温度及び短い反応時間は、モノマーを再生成する解重合を低減又は防止する。時には、解重合を排除するために、重合後期の反応温度を低めることがある。

【0073】

一般に、PLLAの重合温度は120～180 の間であり、140～160 が好ましい。生成物の分子量も、温度と反応時間の影響を受けるが、モノマー/開始剤比によっても制御される。典型的な開始剤は、ドデカノール又はヘキサノールなどのアルコールである。200～600 kg /モルの間の重量平均分子量を有するPLLA生成物を得るために、約1500：1～4000：1（モル）のモノマー/開始剤モル比を使用してもよい。さらに、1000：1～2000：1（重量）の間のモノマー/触媒重量比が使用される。重合後、最終生成物は、非常に細かいペレットに切断され、例えば1個のペレットが約0.1 gとなり得る。

【0074】

さらに、合成されたポリマーからモノマーを抽出する後処理をポリマーに施すことによって、残存モノマー含有率を削減する。溶媒抽出法、超臨界CO₂抽出法、及び真空/高温抽出法など、モノマー抽出に使用されている後処理方法がいくつか存在する。溶媒抽出法では、ポリマーの非溶媒であるモノマーの溶媒中にポリマーを浸す。CO₂抽出法では、PLLA材料からLLAモノマーを抽出する超臨界二酸化炭素に、PLLA材料を曝す。真空/高温抽出法では、0.1 atm未満の極めて低い気圧で、140～160 の間の範囲の温度にPLLAサンプルを曝す。これらの各処理には、モノマー抽出の程度に影響を与える処理変数がいくつかある。しかし、主要な変数は、処理に曝す時間である。曝露が長いほど、除去されるモノマーは多くなる。

【0075】

PLLAからLLAを抽出する抽出溶媒には、メタノール、エタノールなどが挙げられ、これらは、LLAに対しては溶媒だが、PLLAに対しては貧溶媒又は非溶媒である。抽出される量は、溶媒中に浸す時間の関数である。浸す時間が異なると、最終生成物に含まれるモノマー含有率が異なってくる。浸す時間が長くなるほど、除去されるモノマーがそれだけ多くなり、且つ、得られる生成物のモノマー含有率もそれだけ少なくなる。ペレットサイズが小さいため、抽出によってペレット内のモノマー含有率は均一となる。例として、5重量%濃度の開始LLAモノマーに関して、0.1重量%未満の目標モノマー濃度を得るために必要とされる、メタノールなどの溶媒への曝露時間は、少なくとも24時間であることがある。

【0076】

したがって、従来から、生成物のモノマー含有率を可能な限り少なくするように、重合が実行されている。さらに、従来から、すべての又は実際に可能な限り多くのモノマーをポリマーから除去するために、モノマー抽出を適用している。

【0077】

開示される様々な態様では、重合を単独で又は後処理の抽出と組み合わせて実行して、PLLA材料から作製されたステントの分解速度を実現するか制御することを目的として、従来から必要とされている以上のLLAモノマー含有率を含むPLLAポリマー材料を意図的に生成している。さらに、後処理のモノマー抽出は、単独若しくは重合と組み合わせて適用することができ、そのようなモノマー含有率を含むPLLA生成物を得ることができる。いくつかの実施形態では、重合、後処理、又は両方から得られる目標LLAモノマー濃度は、0.01～2重量%の間、0.05～5重量%、0.05～2重量%、0.

10

20

30

40

50

0.5 ~ 1重量%、又は0.5 ~ 2重量%である。

【0078】

他の実施形態では、目標LLAモノマー濃度は、2重量%未満、1重量%未満、0.9重量%未満、0.7重量%未満、0.5重量%未満、0.4重量%未満、0.3重量%未満、0.2重量%未満、又は0.1重量%未満のLLAモノマーである。さらなる実施形態では、目標LLAモノマー濃度は、0及び1重量%LLA、1~2重量%LLA、2~3重量%LLAである。

【0079】

本発明の特定の実施形態では、PLLA生成物の目標LLA含有率は、後処理の制御によって制御される。特に、LLAモノマー含有率は、溶媒抽出法、超臨界CO₂抽出法、又は真空/高温抽出法などの処理における、PLLAペレットの曝露時間によって制御される。溶媒抽出法では、曝露時間は、PLLAペレットを抽出溶媒に浸す時間に相当する。超臨界CO₂抽出法では、曝露時間は、PLLAペレットを超臨界CO₂に抽出条件において曝露する時間に相当する。真空/高温抽出法では、曝露時間は、PLLAペレットを真空/高温抽出条件に曝露する時間に相当する。

10

【0080】

これらの実施形態では、比較的多いLLAモノマー含有率を有するPLLAポリマー材料が得られる。LLA含有率は、例えば、3重量%超、4重量%超、5重量%超LLAであり得る。PLLAは、目標曝露時間の間、抽出条件に曝露され、その間にPLLAからLLAが抽出されて、抽出が終了する。抽出を終了することは、PLLAを溶媒若しくは抽出チャンバーから取り出すこと、又は抽出チャンバーの条件を、LLAを抽出しない条件に変更することに相当し得る。他の実施形態では、目標LLA含有率に達する前に抽出を終了し、次に、目標LLA含有率に達するまで曝露を1回又は複数回追加する各段階で、抽出を行うことができる。

20

【0081】

抽出完了後には、曝露によるLLAの抽出により、PLLAは目標LLA含有率を有する。目標曝露時間は、PLLAポリマー材料内の、上記した範囲の目標LLAモノマー含有率をもたらす曝露時間である。目標曝露時間は、複数のPLLAサンプルを異なる曝露時間で曝露することから求めることができる。例えば、最初の曝露時間のあるサンプルに対して選択することができ、次に、曝露時間が目標LLAモノマー含有率をもたらす曝露時間に到達するまで、追加のサンプルを漸次増やした曝露時間で曝露することができる。

30

【0082】

さらなる実施形態では、目標LLA含有率を含むPLLA材料は、重合の制御と組み合わせ、後処理モノマー抽出の条件を制御することにより得られる。このような実施形態では、重合条件を制御することにより、比較的高いモノマー含有率のPLLAポリマー材料が先ず調製される。PLLAポリマー材料とは、PLLAポリマー、LLAモノマー、及び他の任意の不純物又は残渣を指す。

【0083】

そのようなLLAモノマー含有率との重合によるPLLAポリマー材料の生成は、反応時間と温度の様々な組み合わせによって達成できる。例えば、3重量%超、4重量%超、又は5重量%超LLAのLLAモノマー含有率でPLLAポリマー材料を生成することができる。ある実施形態では、比較的多いLLAモノマー含有率は、比較的低い反応温度及び短い反応時間で達成できる。さらなる実施形態では、比較的多いLLAモノマー含有率は、高い反応温度及び比較的長い反応時間で達成できる。第三の実施形態では、比較的多いLLAモノマー含有率は、2ステップで達成できる。第1段階の間、ここでは、LLAの高消費が比較的低い反応温度と十分に長い反応時間で達成され、次に、後半の重合段階で、反応温度を高く且つ反応時間を十分に長くして、望ましいLLAモノマー含有率を得る。例えば、第1段階の間は、反応温度を160 未満、反応時間を20時間未満とすることができる。この第1段階終了時でのLLAモノマー含有率は、1%未満、0.5%未満、又は0.1%未満になり得る。次いで、第1段階に続く第2段階では、温度は180

40

50

超又は180～200 であり、反応時間は4時間を超える。第2段階終了時での、PLLAポリマー材料のLLAモノマー含有率は、4重量%超、5重量%超、5～7重量%、7～10重量%、又は10重量%超であり得る。

【0084】

第2段階終了時の、比較的多いモノマー含有率を含むPLLAポリマー材料は、次いで後処理抽出を施して、目標LLAモノマー含有率になるまでLLA含有率を削減し得る。LLAモノマー含有率は、開示された、目標LLA含有率範囲の任意の値、又は100ppm～5重量%の間の任意の値まで後処理抽出により削減することができる。

【0085】

さらなる実施形態では、目標LLA含有率を含むPLLAポリマー材料は、2段階を含む重合反応スキームによって生成することができる。第1段階では、重合は、比較的高い変換率を有し、比較的低いLLAモノマー含有率のPLLA材料を生じる。比較的低いLLAモノマー含有率は、開示される目標LLAモノマー含有率未満、又はその範囲内に行うことができる。第2段階では、反応温度を上げて解重合を引き起こし、目標LLAモノマー含有率になるまでLLAモノマー含有率を増やす。

【0086】

例えば、第1段階の重合の変換率は、98%、99%、又は99.5%を超えることができる。第1段階終了時のLLAモノマー含有率は、2%、1%、又は0.5%より少ないことがある。第2段階では、解重合によって、LLAモノマー含有率は、目標LLAモノマー含有率の開示範囲における任意の範囲又は任意の値まで増加する。

【0087】

解重合段階から得られたPLLA材料は、次いで、LLAモノマー含有率を削減するための後処理抽出プロセスが全くなしに、ステントの作製に使用することができる。場合によっては、PLLA材料に対して後処理抽出を実行し、LLAモノマー含有率を、より少ない目標LLAモノマー含有率まで、さらに削減することができる。

【0088】

第1段階では、温度と反応時間の様々な組み合わせを使用して、高い変換率を達成する重合を実施することができる。重合は、120～160、125～150、又は140～150の間の温度(複数可)で実行することができる。この反応時間は、望ましい高い変換率をもたらすのに十分なものであり、例えば、反応時間は10時間、15時間、20時間より長い、又は20超の時間より長くてもよい。これらの反応時間範囲は、上述した任意の温度範囲に相当してもよい。第2段階の反応温度は、180超、180～200、又は200を超えることもあり得る。反応時間は、LLAモノマー含有率を目標LLAモノマー含有率まで増加させるに十分な長さである。例えば、反応時間は、6時間未満、1時間未満、1～2時間、2～3時間、3～4時間、又は4～6時間でもよい。

【0089】

さらなる実施形態では、目標LLAモノマー含有率を含むPLLA材料は、選択した反応時間に対して選択した反応温度で実行されて、目標LLA含有率を含むPLLA材料を結果としてもたらす重合反応によって生成することができる。この実施形態では、重合反応は、LLAモノマーのさらなる後処理抽出を使用せずにPLLA材料を生成する。場合により、PLLA材料に対して後処理抽出を実行し、LLAモノマー含有率を、より少ない目標LLAモノマー含有率までさらに削減することができる。実施形態は、120～180の間の任意の温度及び1時間～100時間の間の任意の反応時間、並びに、開示された目標LLAモノマー含有率のそのような範囲にある任意の範囲及び任意の値を有するPLLAポリマー材料をもたらす、これらの温度と反応時間の任意の組み合わせを含む。

【0090】

目標LLAモノマー含有率をもたらす、選択される反応温度及び反応時間は、少なくとも2つの方法によって求めることができる。1つの方法では、反応温度を固定して異なる反応時間で重合反応を実行し、選択した反応温度で目標LLAモノマー含有率をもたらす反応時間を求めることである。例えば、目標LLAモノマー含有率は0.5重量%及び選択

10

20

30

40

50

される反応温度は140としてもよい。この時の重合反応は少なくとも6時間～30時間の間の反応時間で実行され得る。選択される反応時間は、0.5重量%の目標LLAモノマー含有率をもたらす反応時間に相当する時間である。

【0091】

目標LLAモノマー含有率をもたらす選択される反応温度及び反応時間を求める別の方法では、反応時間を固定して異なる反応温度で重合反応を実行し、選択した反応時間で目標LLAモノマー含有率をもたらす反応温度を求めることである。例えば、目標LLAモノマー含有率を0.5重量%、及び選択する反応時間を約20時間とすることができる。この時の重合反応は少なくとも120～170の間の反応温度で実行され得る。選択される反応温度は、0.5重量%の目標LLAモノマー含有率をもたらす反応温度に相当する温度である。反応時間が短すぎる場合は、目標LLAモノマー含有率が得られないことがある(図4参照)。さらに、より高温では、解重合によりLLA含有率の下限が存在する(図4参照)。

10

【0092】

本発明の特定の実施形態を示し、説明してきたが、本発明のより広い態様において、本発明から逸脱することなく変更及び修正を行い得ることは、当業者にとって明らかであろう。したがって、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の趣旨と範囲に入るそのような変更や修正をすべてその範囲内に包含するはずである。

【図1】

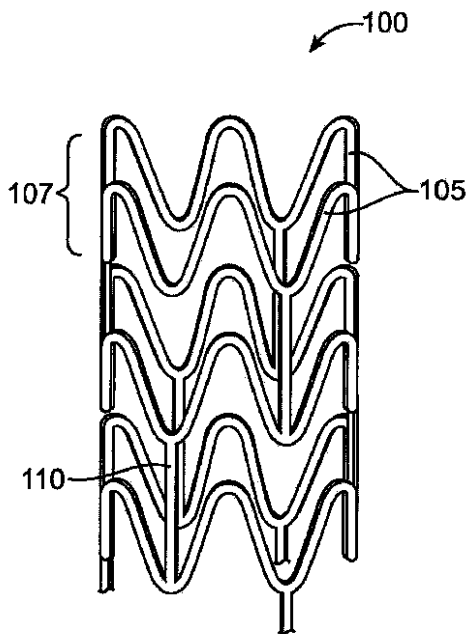
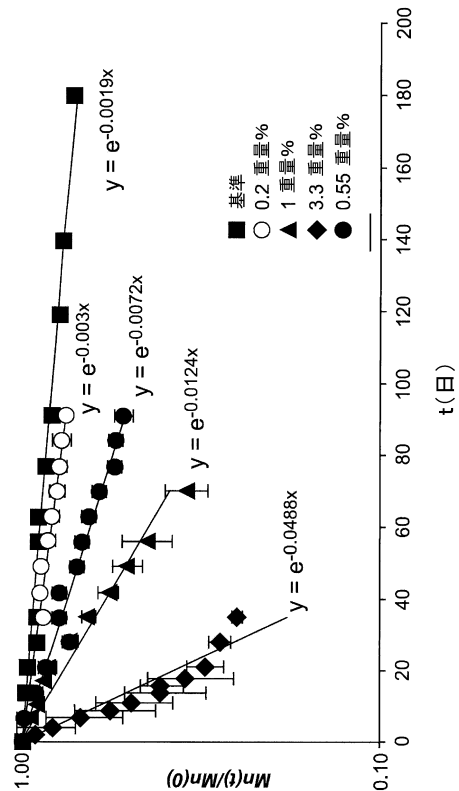
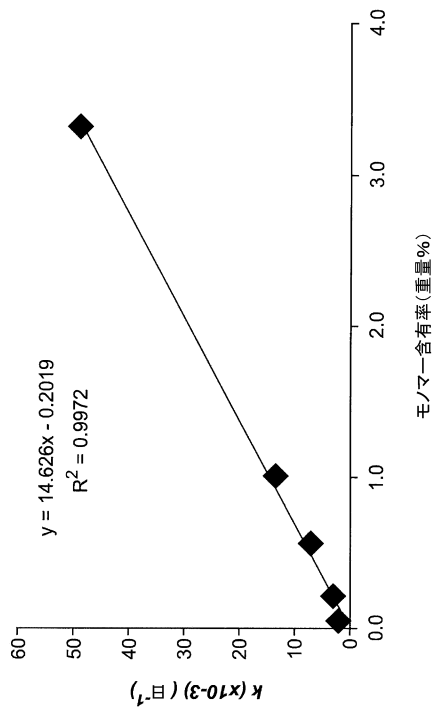


FIG. 1

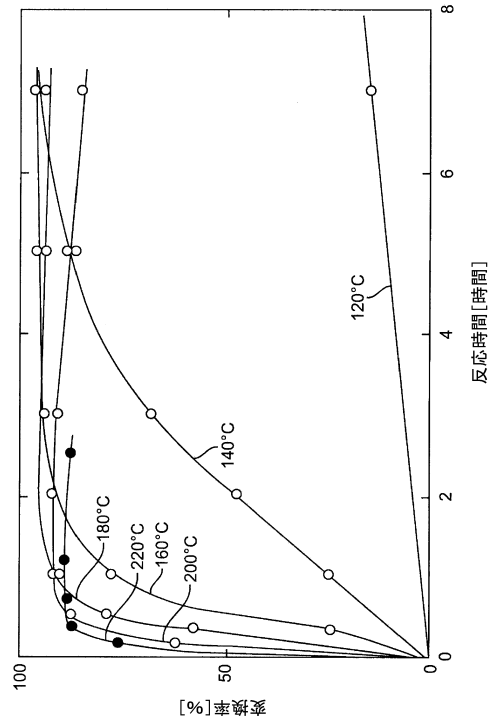
【図2】



【 図 3 】



【 図 4 】



フロントページの続き

(72)発明者 ワン, ユンビン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, サニーヴェール, クラマス ドライヴ 1565

(72)発明者 マ, シャオ

アメリカ合衆国, カリフォルニア州, サン ノゼ, アpartment 9, サニー コート
1283

審査官 小森 潔

(56)参考文献 国際公開第01/067990(WO, A1)

特開平08-089567(JP, A)

特開平04-229208(JP, A)

特表2009-501559(JP, A)

特開平04-166165(JP, A)

特開平04-283227(JP, A)

国際公開第2010/010685(WO, A1)

Polymer Degradation and Stability, 1998年, Vol
.59, No.1-3, p129-135

Journal of Biomedical Materials Research. P
art B, Applied Biomaterials, 2005年, Vol.74, No
.2, p792-799

BJU International, 2003年, Vol.92, No.8, p843-85
0

高分子, 2008年, Vol.57, No.5, p358-361

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 31/00-31/18

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)