

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-529507

(P2013-529507A)

(43) 公表日 平成25年7月22日 (2013.7.22)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)
A 6 1 L 31/00 (2006.01) A 6 1 L 31/00 B 4 C 0 8 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2013-516690 (P2013-516690)	(71) 出願人	512330363
(86) (22) 出願日	平成23年6月21日 (2011.6.21)		ゾリオン メディカル インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年2月21日 (2013.2.21)		アメリカ合衆国マサチューセッツ州02067, シャロン, サミット・アベニュー・33
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/041258	(74) 代理人	100087642
(87) 国際公開番号	W02011/163236		弁理士 古谷 聡
(87) 国際公開日	平成23年12月29日 (2011.12.29)	(74) 代理人	100076680
(31) 優先権主張番号	61/398,030		弁理士 溝部 孝彦
(32) 優先日	平成22年6月21日 (2010.6.21)	(74) 代理人	100121061
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 西山 清春
(31) 優先権主張番号	61/399,340		
(32) 優先日	平成22年7月12日 (2010.7.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/458,705		
(32) 優先日	平成22年12月1日 (2010.12.1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体吸収性インプラント

(57) 【要約】

希土類金属を実質的に含んでいない金属を50%以上含む細長い金属要素を含む生体吸収性インプラントであって、細長い金属は生体吸収性インプラントの少なくとも一部を特徴付ける。

【選択図】なし

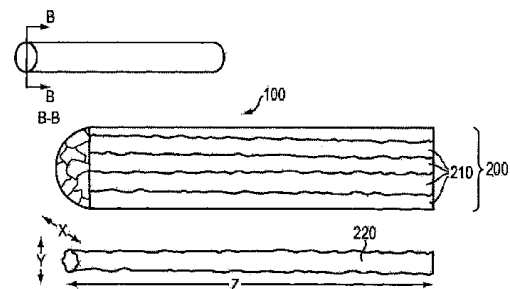


FIG. 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体吸収性インプラントであって、
マグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウムおよびマンガンならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される金属を約 50 重量%以上含み、かつ希土類金属を実質的に含まない細長い金属要素を含有し、
ここで前記細長い金属要素は生体吸収性インプラントの少なくとも一部分を画定する、
生体吸収性インプラント。

【請求項 2】

前記金属が連続単結晶粒および柱状マイクロ構造の少なくとも一つを画定する、請求項 1 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 3】

前記金属が、少なくとも約 1 mm の長さの平均粒長と約 0.2 mm 未満の平均粒径とを持つ粒を含む柱状マイクロ構造を画定する、請求項 2 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 4】

前記平均粒長が少なくとも約 10 mm である、請求項 3 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 5】

前記平均粒径が約 3 mm 未満である、請求項 3 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 6】

前記金属が、少なくとも 10 : 1 の粒長対粒径のアスペクト比を持つ連続単結晶粒を画定する、請求項 2 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 7】

前記金属が少なくとも 10 : 1 の粒長対粒径のアスペクト比を持つ粒を含む柱状マイクロ構造を画定する、請求項 2 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 8】

前記細長い金属要素がワイヤ、ロッドおよび中空管の少なくとも一つを含有する、請求項 2 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 9】

前記細長い金属要素が、約 0.2 mm 未満の径を持つワイヤを含有する、請求項 8 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 10】

前記生体吸収性インプラントが、管腔内装置、結紮クリップ、結紮クリップコンポーネント、骨固定装置、および骨と軟部組織の固定装置からなる群より選択される、請求項 1 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 11】

前記生体吸収性インプラントが、プレート、ピンおよびねじからなる群より選択される骨固定装置である、請求項 10 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 12】

前記生体吸収性インプラントが、縫合糸アンカー、干渉ねじおよびクロスピンからなる群より選択される骨と軟部組織の固定装置である、請求項 10 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 13】

生体吸収性インプラントであって、
金属を約 50 重量%以上含み、かつ希土類金属を実質的に含まない細長い金属要素を含有し、
ここで前記細長い金属要素が生体吸収性インプラントの少なくとも一部分を画定し、かつ生体吸収性連続らせんシヌソイドを形成するワイヤを含む、
生体吸収性インプラント。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記金属がマグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウム、マンガンおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1 3 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 1 5】

前記ワイヤが連続単結晶粒および柱状マイクロ構造の少なくとも一つを画定する、請求項 1 3 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 1 6】

生体吸収性インプラントであって、

金属を約 5 0 重量 % 以上含み、かつ希土類金属を実質的に含まない細長い金属要素と〔ここで前記細長い金属要素が生体吸収性インプラントの少なくとも一部分を画定し、かつ第一の生体吸収性拡張性金属リングと第二の生体吸収性拡張性金属リングとを形成するワイヤを含む〕

10

吸収性ポリマーを含有し、かつ第一の拡張性金属リングと第二の拡張性金属リングとを結合する少なくとも一つの柔軟性縦コネクタと、

第一の金属リングおよび第二の金属リングならびに縦コネクタの少なくとも一つの少なくとも一部分上に配置される薬学的に活性な薬剤を含有するコートと、を含有する生体吸収性インプラント。

【請求項 1 7】

前記金属がマグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウム、マンガンおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 1 6 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 1 8】

20

拡張性金属リングの少なくとも一つが、単結晶粒および柱状マイクロ構造の少なくとも一つを画定する、請求項 1 6 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 1 9】

少なくとも一つの拡張性金属リングが、近接する機構と結合するためのスタッド機構を含有する、請求項 1 6 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 2 0】

前記少なくとも一つの拡張性のリングが、少なくとも一つの拡張性縦コネクタを結合するのに適した開口部を形成する、請求項 1 6 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 2 1】

少なくとも一つの拡張性縦コネクタが、乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、カプロラクトン、ジオキサノン、トリメチルカーボネート、ならびにそれらのコポリマーおよびそれらの混合物からなる群より選択される、生体分解性ホモポリマーおよび脂肪族ポリエステルの中から少なくとも一つを含む、請求項 1 6 に記載の生体吸収性インプラント。

30

【請求項 2 2】

少なくとも一つの縦コネクタが、生体吸収性インプラントの長さに沿って伸長する一方に配向する吸収性繊維および吸収性ポリマーの押出チューブの少なくとも一つを含有する、請求項 1 6 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 2 3】

前記薬学的に活性な薬剤が、ヒト平滑筋細胞への強力な抗増殖剤、タキサン、m T O R 剤およびがん治療に適した化学活性薬剤からなる群より選択される、請求項 1 6 に記載の生体吸収性インプラント。

40

【請求項 2 4】

生体吸収性インプラントであって、

金属を約 5 0 重量 % 以上含み、かつ希土類金属を実質的に含まない細長い金属要素と〔ここで前記細長い金属要素が生体吸収性インプラントの少なくとも一部分を画定し、かつ個別の生体吸収性拡張性金属リングを形成するワイヤを含む〕

少なくとも 2 つの生体安定性リング要素であって、それぞれの生体安定性リングが生体安定でかつ放射線不透過性の金属合金を含有し、前記生体安定性拡張性金属リングが近接する生体安定性リングの少なくとも一つに配置される、少なくとも 2 つの生体安定性リング要素と、

50

生体吸収性ポリマーを含有し、少なくとも二つの近接するリリングの間に配置される少なくとも一つの柔軟性縦コネクタと

一つのリングの少なくとも一部分上に配置される少なくとも一つの薬学的に活性な薬剤を含有するコートと
を含有する生体吸収性インプラント。

【請求項 25】

前記金属がマグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウム、マンガンおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項 24 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 26】

少なくとも二つの生体安定性リングが、コバルト、クロム、ステンレス鋼、チタンおよび鉄の少なくとも一つを含有するレーザー加工されたハイポチューブを含有する、請求項 24 に記載の生体吸収性インプラント。

10

【請求項 27】

個別の生体安定性リングの少なくとも一つが、少なくとも一つの柔軟性縦コネクタと結合するよう画定された開口部およびスタッドの少なくとも一つを画定する、請求項 24 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 28】

少なくとも一つの柔軟性縦コネクタが、乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、カプロラクトン、ジオキサノン、トリメチルカーボナート、ならびにそれらのコポリマーおよびそれらの混合物からなる群より選択される、生体分解性ホモポリマーと脂肪族ポリエステルの少なくとも一つを含有する、請求項 24 に記載の生体吸収性インプラント。

20

【請求項 29】

少なくとも一つの柔軟性縦コネクタが、生体吸収性インプラントの長さに沿って伸長する一方向に配向する吸収性繊維および吸収性ポリマーの押出チューブの少なくとも一つを含有する、請求項 24 に記載の生体吸収性インプラント。

【請求項 30】

前記薬学的に活性な薬剤が、ヒト平滑筋細胞への強力な抗増殖剤、タキサン、mTOR 剤およびがん治療に適した化学活性薬剤からなる群より選択される、請求項 24 に記載の生体吸収性インプラント。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2010年6月21日に出願された米国仮特許出願連続番号61/398,030、2010年6月12日に出願された米国仮特許出願連続番号61/399,340、および2010年12月1日に出願された米国仮特許出願連続番号61/458,705の優先権と権益とを主張する。これらの仮出願のすべての開示は、ここでの参照によりそのすべての内容を組み入れる。

【0002】

本出願は、一般的にはインプラントに関し、より詳細には生体吸収性の腔内のインプラントに関する。

40

【背景技術】

【0003】

冠動脈血管形成術およびステント留置術の分野では、製品技術の少なくとも三代における冠状動脈性心臓病の治療での劇的な進歩が得られた。しかしながら、それぞれの世代の進歩は治療における新しい挑戦や失敗モードによって達成される。バルーン血管形成療法は急性の管腔流動を改善したが、血管の反動や再形成は高い再狭窄率をもたらした。ベアメタルのステント留置術は再狭窄率を低下させ、そして突然閉鎖イベントを最小化した。ステントによる機械的損傷及び内腔に生じる平滑筋細胞(SMC)の遊走および増殖に起因して、再狭窄率がまだ高かった。薬剤溶出ステントはまた、薬剤によってSMC増

50

殖に対処することにより、大幅に再治療率を下げたが、再び新たな合併症である遅発性ステント血栓症（LST）を伴い、抗凝固剤の長期間の使用を必要とした。LSTは、発生率が比較的低いが、高死亡率と関連している。重篤な合併症を促す明らかな要因は、血管運動の喪失と機能的な内皮の治癒の遅延であるらしい。

【0004】

マグネシウムおよびその合金を、心血管ステントを含む一時的なインプラント生体材料として使用する試みは、局所の組織における金属の分解（金属腐食率）、断片化および吸収の速度と均一性とを制御しづらいうことによって妨げられた。分解と腐食とを制御しようとするこれまでの試みは、未知の生体適合性である希土類および他の重金属元素との合金化に焦点が絞られ、より少ない金属の腐食速度が得られたが、臨床性能における利点が証明されていない。これらの試みは、商業目的または航空宇宙鑄造のような非医療的な用途においては利点があったが、生体適合性が未知の合金の元素を放出し、最終的には完全に宿主組織で代謝されるような吸収性のインプラントのための品質を求められる物質としては次善のものであった。さらに、マグネシウム合金の腐食を制御する従来の試みは、表面不動態化層または合金の局所的な分解可能性を変化させることのいずれかによって分解プロセスを遅らせることにより、もたらされる製品の最初の機械的な損傷を避けることにのみ焦点を絞っていた。最初の機械的な損傷に続く断片化、崩壊および吸収の過程を制御することについてはまったく考慮されていなかった。多くのインプラントの用途にとって、インプラントされた金属の製品から合金の塊とその解剖学的部位からの分解物の最終的なクリアランスへと至る完全な崩壊プロセスの時期および性質は、医療機器の性能に関して非常に重要である。

【0005】

多くの吸収性の金属インプラントにとって、腐食プロセスおよび究極的な機械的性質は、金属の結晶粒構造によって強く影響を受ける。腐食は、Mgと、融液からの凝固時の結晶格子から排出されるより多くの貴金属との間の局所的なガルバニック反応のために、粒界に沿って進む。キャビテーションやひび割れは、動脈内の拍動負荷からの繰り返しの疲労によって粒界で起こり、その結果、Mgの非常に大きな容量の断片が腐食を起こすよりもかなり以前に、インプラント全体の機械的な損傷が発生する。これは、インプラントの機能的な寿命（すなわち、インプラントが機械的に無償であり不可に耐えることができる期間）を大幅に減少させ、そして、大きな金属フラグメントがインプラント部位における損傷や炎症を引き起こすことのできる期間を延ばす。

【0006】

そのようなインプラントの用途の一つは、冠動脈疾患の治療のためのステントなどの血管や管腔の足場用の吸収性金属ステントである。このような用途においてステントは、狭窄または部分的にブロックされた動脈を開くために使用される高圧血管形成術用バルーンによる局所傷害に関連する治癒過程を通して一時的な足場を提供する。金属的な足場は典型的に、痙攣から血管の突然閉鎖を防ぎ、弾性の収縮を最小限にするためとして、ならびに損傷部位に対して、薬剤-ポリマー配合物を制御しつつ放出するための基体として、数日から数週間の期間のみ必要とされる。この期間を過ぎると、合金もしくはその分解物の残骸は炎症反応を長引かせ、かつ治癒を遅らせる異物として作用し得るために不利益となり得る。さらに、もしステントの残骸が細胞外マトリックスの沈着期間および瘢痕形成期間中に管腔において固体として残存すると、ステントの残骸それ自身が内腔閉塞の源となり、そして、従来の永久ステントにおいて未知である新たな形の再狭窄に参与する。

【0007】

吸収性ステントの代替的な設計の試みは、ステントの足場の構造的要素として、PLLAのような高結晶性の吸収性ポリマーを用いることである。この試みは、より制御された分解プロセスを得るが、動脈を開く（すなわちいわゆる急性ゲイン）ために必要なラジアル剛性が低いという問題を持ち、そして限られた延性がステント-動脈サイジングに問題をもたらす。

【0008】

ほとんどの新規冠動脈病変の治療のための現在の標準的なケアは、薬剤を溶出するステント、すなわちDESとして知られている永久的なインプラントの移植である。DESは、第三世代の冠動脈狭窄を治療するための血管形成術用装置であり、ベアメタルステントもしくはバルーン血管形成術のいずれよりも有意に低い再介入率である。この世代の技術は、永久的なインプラントであり、典型的には制御放出ポリマー中の抗増殖薬の配合物によってコートされた、コバルトクロムもしくはプラチナに富むステンレス鋼などの高強度で高放射線不透過性の金属を含有する。

【0009】

次世代の技術は、完全に吸収性のDESであり、すなわち全体の機械的な足場（ステント）と薬剤の配合物が生体内で崩壊し、そして吸収される。これはその部位における任意の永久的な異物は、炎症を長引かせ、そして治癒及び自然状態への復元を遅らせるという作業仮説に基づく。薬剤溶出ステントに関連する主要な合併症は、遅発性ステント血栓症であり、これはこの遅らされた治癒の結果であると考えられている。

10

【0010】

完全に吸収性のステントの主要な焦点は、冠状動脈の高い機械的応力に耐えるために必要なフープ強度と剛性を達成することであるが、次に必要とされる大事な点は、医師が移植後にステントを視覚化するために放射線不透過性であることである。それゆえ、実験的な吸収性ステントの2つの主要な物質である、L-ポリ乳酸（PLLA）およびマグネシウム合金はいずれも本質的に放射線透過性であり、白金、白金-イリジウムまたはタンタルからなる小さな円盤状の放射性マーカーが、典型的にはレーザーカットされたステント本体の末端部に組み入れられている。ステントの両端に2～3個の放射性マーカーがある場合、ステントの大部分が放射線不透過性であったとしても、ステントの配置の場所とレベルが処置中に血管造影によって可視化することができる。これは放射線不透過性の低いニッケル-チタン永久ステントに対してよく確立された手段である。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

マグネシウム合金系のような金属性の吸収性ステントにおける従来型の試みの問題点は、断片化が数週間以内に起こり、比較的大きな放射性マーカー（125マイクロメートルの厚さでおおよそ1.0ミリメートルの直径）が移植部位より移行し、遠位冠状血管の重大な梗塞を生じる可能性のある塞栓となるということである。理想的には、吸収性マグネシウムステントのための放射性マーカーは、自立的に移行を防御し、その安全性がマグネシウムの断片化のプロセスにおいて損なわれない。

30

【課題を解決するための手段】

【0012】

一時インプラントの吸収性生体材料としてのマグネシウムおよびその合金、ならびに鉄、亜鉛、カルシウムおよびマンガンの合金は、金属の強度や質量損失の速度および均一性を制御しづらいことによって悩まされている。ここに記載される新しい試みは、単結晶もしくは多柱状結晶マイクロ構造の一方凝固および形成による加工を通じてこれらの性質を向上させる。生じる構造は最初は表面侵食によって分解する一方で、従来の多結晶金属は粒界に沿って急速に分解して初期の機械的損傷が生じ、ゆっくりと完全な吸収が続く。

40

【0013】

特に、本発明の実施形態では、長期のインプラントのためのマグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウム、およびマンガンの多結晶金属系合金の不備を、インプラントやインプラントのサブコンポーネントの長さのために継続的に伸長する単結晶や柱状結晶の構造を得るためのマイクロ構造の制御を通じて解決する。この構造は粒界に沿う腐食により強度を失うが、その後、個々の粒子内の合金のバルクの腐食速度が遅いために長い吸収時間を有し、従来の他結晶構造と比べ、より制御された単一の強さと分解プロファイルを得る。一実施形態様において、本発明のインプラントは、断面積が表面侵食により低減されるのに並行して強度と質量を失う。

50

【 0 0 1 4 】

さらに、心臓血管インプラントの第四世代が記載される。これらのインプラントは、移植の後3～24ヶ月の期間で完全に吸収することにより血管運動と異物の問題の両方を解決できる生体吸収性のステントの足場に基づく。

【 0 0 1 5 】

本発明の実施態様は、吸収性金属と吸収性ポリマーとの技術を活用した複合設計による従前の局所薬剤送達のための吸収性の腔内のインプラントの不備も解決する。この設計はマグネシウム、亜鉛もしくは鉄ならびにそれらの対応する合金のような吸収性金属で形成された複数の離散リングやリング状構造の連続らせんを含み、血管の反動を防止するために必要な高い半径方向力と剛性とを達成する。従来の金属ステントと異なり、構造リングは金属要素によって相互接続されておらず、代わりに柔軟な吸収性ポリマーのコネクタによって相互接続され、金属のリング要素とは異なる吸収時間を持つ。最終的にデバイスは、数週間から数カ月わたって制御された速度で溶出される、好ましくは平滑筋細胞への抗増殖剤のような活性薬剤を含む薬剤送達の基盤として機能する。

【 0 0 1 6 】

本発明の実施態様は、生体吸収性と生体安定性（永久的、非分解性）の材料の交互のセグメントを伴う、円筒状のもしくはリング状のセグメントの複数からなるハイブリッドの腔内インプラントを含む。「末端」のセグメント（近位および遠位）は、コバルトクロム合金もしくはステンレス鋼のような生体安定性で放射線不透過性の材料を含み、そして、少なくとも一つの内部のリングセグメントは、マグネシウムもしくはその合金のような生体吸収性の材料からなるか、または主にそれらからなる。リングセグメントは、塩化物を含む生理液（生理食塩水）の存在下で恒久的な金属と吸収性の金属との間の制御不能なガルバニック反応を避けるためにポリマーコネクタによって結合される。インプラントの有用性は、徐放性の抗増殖剤を組み込むことによって向上した。

【 0 0 1 7 】

ハイブリッドステントの急性の性質は急性管腔ゲインに関連する従来のDESインプラントと類似している。生体分解性セグメントは、6ヶ月内に完全に吸収され、内皮治癒と血管運動の回復をもたらす。生体安定性のリングセグメントは、自律して移行や塞栓を防ぐ永久的な放射性マーカーである。生体安定性セグメントはまた、ポリマーのコネクタを介して近接する吸収性の金属セグメントに負荷の共有を提供し、吸収性セグメントの断片化時期における内腔損失を減ずることができる。

【 0 0 1 8 】

ある面において、本発明の実施態様は、約50重量%以上の金属マグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウムもしくはマンガン、ならびに/またはそれらの組み合わせもしくはそれらの合金を持つ細長い金属の要素を含み、かつ希土類金属、すなわち15ランタノイド元素、51から71までの陽子数の元素、スカンジウム及びイットリウムを実質的に含まない生体吸収性のインプラントを含む。

【 0 0 1 9 】

以下の特徴の1つもしくはそれ以上を含む。金属は連続的な単結晶粒および/もしくは柱状マイクロ構造を画定してもよい。金属は、少なくとも約1mmの平均粒長、および、少なくとも約0.2mmの平均粒径の粒を含む柱状マイクロ構造を画定してもよい。連続単結晶粒は、少なくとも10:1の粒長対粒径のアスペクト比を持つ粒を有してもよい。柱状マイクロ構造は、少なくとも10:1の粒長対粒径のアスペクト比を持つ粒を有してもよい。

【 0 0 2 0 】

細長い金属の要素は、ワイヤ、ロッドおよび/もしくは中空管であってよい。ワイヤは約0.2mm未満の径を有していてもよい。

【 0 0 2 1 】

生体吸収性インプラントは、管腔内装置、結紮クリップ、結紮クリップコンポーネント、骨固定装置（例えばプレート、ピン、もしくはねじ）、もしくは骨と軟部組織の固定装

10

20

30

40

50

置（例えば縫合系アンカー、干渉ねじおよびクロスピン）であってよい。

【0022】

本発明の他の面の実施態様の要素の記載は、本発明のこの面へと同じように適用できる。

【0023】

他の面において、本発明の実施態様は、約50重量%以上の金属を含み、かつ希土類元素を実質的に含まない細長い金属の要素を含む生体吸収性のインプラントを含み、ここで該細長い金属の要素は生体吸収性インプラントの少なくとも一部分を画定し、そして生体吸収性の連続のらせん状シヌソイドを形成するワイヤを含む。

【0024】

以下の一つもしくはそれ以上の特徴を含んでもよい。金属はマグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウム、マンガンおよび/もしくはそれらの組み合わせもしくはそれらの合金であってよい。ワイヤは少なくとも一つの連続単結晶粒および柱状マイクロ構造を画定してよい。

【0025】

本発明の他の面の実施態様の要素の記載は、本発明のこの面へと同じように適用できる。

【0026】

さらに他の面において、本発明の実施態様は、約50重量%以上の金属を含み、かつ希土類元素を実質的に含まない細長い金属の要素を含む生体吸収性のインプラントを含む。細長い金属の要素は生体吸収性のインプラントの少なくとも一部分を画定し、そして第一の生体吸収性拡張性金属リングと第二の生体吸収性拡張性金属リングとへと形成されるワイヤを含んでもよい。生体吸収性インプラントはまた、生体吸収性ポリマーを含み、かつ第一の拡張性金属リングと第二の拡張性金属リングとを結合する柔軟性の縦コネクタを少なくとも一つ含んでもよい。薬学的に活性な薬剤を含むコートは、第一の金属リングおよび第二の金属リングならびに縦コネクタの少なくとも一部分上に沈着していてもよい。

【0027】

以下の一つもしくはそれ以上の特徴を含み得る。金属はマグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウムもしくはマンガンならびに/またはそれらの組み合わせもしくはそれらの合金であってよい。拡張性金属リングの少なくとも一つは、ワイヤを含み、単結晶粒および/もしくは柱状マイクロ構造を画定し得る。拡張性金属リングの少なくとも一つは、隣接する機能と結合するために画定されるスタッドを含み得る。

【0028】

少なくとも一つの柔軟性縦コネクタは、乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、カプロラクトン、ジオキサノン、トリメチルカーボナート、ならびにそれらのコポリマーおよびそれらの混合物のような生体分解性ホモポリマーおよび/もしくは脂肪族ポリエステルを含んでもよい。

【0029】

少なくとも一つの柔軟性縦コネクタは、生体吸収性インプラントおよび/もしくは吸収性ポリマーの押出管の長さに沿って延びる一方向に配向する吸収性繊維を含み得る。少なくとも一つの拡張性リングは、少なくとも一つの柔軟性縦コネクタと結合するのに適した開口部を形成し得る。

【0030】

薬学的に活性な薬剤は、例えばヒト平滑筋細胞への強力な抗増殖剤、タキサン、mTOR剤および/もしくはがん治療に適した化学活性薬剤を含むかまたは本質的にそれらからなる。

【0031】

本発明の他の面の実施態様の要素の記載は、本発明のこの面へと同じように適用できる。

【0032】

10

20

30

40

50

他の面において、本発明の実施態様は、約 50 重量 % 以上の金属を含み、かつ希土類元素を実質的に含まない細長い金属の要素を含む生体吸収性のインプラントを含む。細長い金属の要素は生体吸収性のインプラントの少なくとも一部分を画定し、個別の生体吸収性の拡張性金属リングへと形成されるワイヤを含んでもよい。生体吸収性のインプラントは少なくとも 2 つの生体安定性リング要素を含んでもよく、それぞれの生体安定性リングは、生体安定性で放射線不透過性の金属合金を含み、生体吸収性の拡張性金属リングは生体安定性リングの少なくとも一つの近接へと配置される。少なくとも一つの生体吸収性ポリマーを含む柔軟性縦コネクタは、少なくとも 2 つの近接リングの間に配置されてもよい。少なくとも一つの薬学的に活性な薬剤を含むコートは一つのリングの少なくとも一部分へと配置されていてよい。

10

【0033】

以下の一つもしくはそれ以上の特徴が含まれ得る。金属はマグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウムもしくはマンガン、ならびに / またはそれらの組み合わせもしくはそれらの合金であり得る。少なくとも 2 つの生体安定性リングは例えばコバルト、クロム、ステンレス鋼、チタンもしくは鉄ならびに / またはそれらの合金より作製されるレーザー加工されたハイポチューブを含んでもよい。

【0034】

個別の生体安定性リングの少なくとも一つは、少なくとも一つの柔軟性縦コネクタと連結するように構成される開口部および / もしくはスタッドを画定してもよい。

20

【0035】

少なくとも一つの柔軟性縦コネクタは、乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、カプロラクトン、ジオキサノン、トリメチルカーボネート、ならびにそれらのコポリマーおよびそれらの混合物のような生体分解性ホモポリマーおよび / もしくは脂肪族ポリエステルを含み得る。少なくとも一つの柔軟性縦コネクタは、生体吸収性インプラントおよび / もしくは吸収性ポリマーの押出管の長さに沿って延びる一方向に配向する吸収性繊維を含み得る。

【0036】

薬学的に活性な薬剤は、例えばヒト平滑筋細胞への強力な抗増殖剤、タキサン、mTOR 剤および / もしくはがん治療に適した化学活性薬剤を含むかまたは本質的にそれらからなる。

30

【0037】

本発明の他の面の実施態様の要素の記載は、本発明のこの面へと同じように適用できる。

【図面の簡単な説明】

【0038】

以下の図面は必ずしも縮尺通りではなく、代わりに本発明の原理を説明することを強調して一般的に置かれている。本発明の上述の特徴および他の特徴ならびに利点、そして本発明そのものは、以下の例示的で好ましい実施態様の以下の記載を添付する図面と共に参照することにより、より完全に理解できるであろう、

40

【0039】

【図 1】図 1 は、従来の多結晶粒構造を持つ細長いインプラントまたはワイヤもしくはピンのようなサブコンポーネントのセグメントの模式図である。

【図 2】図 2 は、本発明の実施態様による、複数の柱状結晶を得る方向性凝固によって加工される細長いインプラントもしくはサブコンポーネントのセグメントの模式図である。

【図 3】図 3 は、本発明の実施態様による、本質的に粒界を持たない単結晶により形成される細長いインプラントもしくはサブコンポーネントのセグメントの模式図である。

【図 4】図 4 は、本発明の実施態様による、インプラントのサブコンポーネントを形成する方向性凝固のセグメントの模式図である。

【図 5】図 5 は、本発明の実施態様による、結紮クリップを形成する方向性凝固合金のセグメントの模式図である。

50

【図 6】図 6 は、本発明の実施態様による、骨固定装置を形成する方向性凝固合金の模式図である。

【図 7】図 7 は、本発明の実施態様による、骨アンカーを形成する方向性凝固合金ブランクのセグメントの模式図である。

【図 8 a】図 8 a は、本発明の実施態様による、連続性シヌソイド様ウェーブ形状を形成するワイヤの模式図である。

【図 8 b】図 8 b は、本発明の実施態様による、心金の周りを包む図 8 a の連続性シヌソイド様ウェーブ形を図示する模式図である。

【図 8 c】図 8 c は、本発明の実施態様による、生体吸収性の連続性らせんシヌソイドの模式図である。

【図 9】図 9 は、本発明の実施態様による、機械的に形成され、溶接された、吸収性のマグネシウム合金ワイヤより作製される単一の拡張性のリングの模式図である。

【図 10】図 10 は、本発明の実施態様による、吸収性のポリマーの個別のループによって結合される複数の拡張性金属リングの模式図である。

【図 11】図 11 は、本発明の実施態様による、全長のインプラントを継続的に伸長するコネクタを持つ、吸収性ポリマーより作製される織り込まれたフィラメントによって縦に結合された、複数の拡張性金属リングの模式図である。

【図 12 a】図 12 a は、本発明の実施態様による、スタッド機構を持つ拡張性金属リングのセグメントと長さに切断された柔軟性吸収性ポリマーの小半径の押し出しチューブとの模式図である。

【図 12 b】図 12 b は、本発明の実施態様による、近接するセグメント上のスタッド機構を結合するチューブを持つ組み立てられた複合インプラントの模式図である。

【図 13】図 13 は、本発明の実施態様による、柔軟性吸収性ポリマーの射出成型縦コネクタによって結合される複数の拡張性金属リングの縦断面図である。

【図 14】図 14 は、本発明の実施態様による、拡張性金属リングの中間層をカプセル化する、外側と内側の層上の編組吸収性ポリマーフィラメントの三層サンドイッチ構造の縦断面図である。

【図 15】図 15 は、本発明の実施態様による、生体安定性でかつ放射線不透明性材料より作製される薄いリングセグメント、吸収性マグネシウム合金より作製されるより大きな中心リング、ならびに吸収性ポリマーで作製されるセグメントの間の繊維コネクタを含むハイブリッドステントの模式図である。

【図 16】図 16 は、本発明の実施態様による、連続性繊維コネクタによるリングセグメントのインターレースを促す、小穴のデザイン設計の模式図である。

【図 17】図 17 は、本発明の実施態様による、生体安定性と生体吸収性の交互のリングセグメントと、吸収性のポリマーコネクタとの複数を持つハイブリッドステントの模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0040】

図 1 を参照すると、従来の多結晶粒構造を持つ細長いインプラントまたはワイヤもしくはピンのようなサブコンポーネントのセグメントの、A - A の断面は、粒界 120 によって分離された複数の粒 110 を持つ。一次荷重軸へと垂直に配置される粒界 120' は、加速した腐食または疲労からクラック形成による早期損傷の開始点となり得る。

【0041】

対して、本発明の実施態様による結晶構造は、インプラントもしくはインプラントのサブコンポーネントの長さを継続的に伸長する、単結晶（すなわち連続結晶粒）もしくは柱状結晶構造（すなわち柱状マイクロ構造）のいずれかであり得る。図 2 を参照すると、生体安定性インプラントは、インプラント 100 の機能性の実質的に全長へと伸長する複数の柱状結晶 210 を持つ柱状マイクロ構造 200 を得る方向性凝固によって形成される細長い金属要素もしくはサブコンポーネントを含み得る。粒界を本質的に含まない単結晶 220 が明確性のために示されている（ $z \gg x$ 、 $z \gg y$ の次元である）。

【 0 0 4 2 】

金属が柱状マイクロ構造 200 を画定するとき、柱状マイクロ構造は、好ましくは少なくとも約 1 mm の平均粒長と、好ましくは少なくとも約 0.1 mm より小さい平均粒径を持つ粒を含み得る。一実施態様において、平均粒長は少なくとも約 10 mm である。平均粒径は少なくとも約 5 mm である。金属は、少なくとも 10 : 1、好ましくは 100 : 1 もしくはそれ以上の粒長対粒径のアスペクト比を持つ一つもしくはそれ以上の粒を含み得る。

【 0 0 4 3 】

そのような制御されたマイクロ構造を達成するために、インプラントもしくはインプラントのサブコンポーネントは、凝固の方向をその細長い軸に沿うように制御するプロセスによって融液より加工されてもよい。結晶核形成および伝播がその長さ（図 2 における z 軸）に進むようにする細長い構造の一端からの制御された熱除去（冷却で）によって達成できる一方で、細長い軸に垂直の方向の結晶形成は核形成のための冷却が不十分であるような高温にそれらの表面を維持することによって遅らされている。熱処理が構造を多結晶へと転換する再結晶を生じないなら、追加の機械的形成プロセスが最終的なインプラント形状を達成するために方向性凝固に続いて実施される。

【 0 0 4 4 】

融液からインプラントの少なくとも一部分を形成する好適なプロセスは大野プロセスである。大野プロセスは典型的には銅のワイヤを形成するために使用され、文献に記載される。たとえば以下の文献：

1. A. Ohno Casting of Near Net Shape Products, Y. Bahai 編、The Metallurgical Society (1988) 177

2. X. Fan, Y. Cai, Y. P. Wei, J. Li および H. Fu, Continuous casting technology of single crystal metals, Chinese Journal of Materials Research (1996 年 6 月) 10 巻 3 号 264 - 266 ページ

3. Z. M. Zhang, T. Lu, C. J. Xu および X. F. Guo, Microstructure of binary Mg-Al eutectic alloy wires produced by Ohno continuous casting process, ACTA Metall. Sin. (Engl. Lett.) 21 巻 4 号 (2008 年 8 月) 275 - 281 ページ

4. M. H. Kim, H. H. Jo および H. Y. Cho Operating parameters for the continuous unidirectional solidification of the Al-1w.% Si Alloy drawn to fine wire, Metals and Materials 6 巻 6 号 (2000) 491 - 495 ページ

5. Y. J. Kim および S. Kou, An Experimental Study on Process Variables in Crystal Growth by Ohno Continuous Casting, Metallurgical Transactions A, 19A 巻 (1988 年 7 月) pp. 1849

を参照できる。これらの引用のそれぞれは参照によりそのすべてをここに組み入れる。

【 0 0 4 5 】

特に、大野プロセスは、冷やされた金型よりも加熱した金型を用いる連続鑄造法である。金型は凝固される金属の融点よりもわずかに高く加熱される。こらは、新しい粒が金型の壁部においてまったく核化しないという結果を持つ。凝固は金型と、融液から引き上げられるダミーロッドもしくは単結晶種との間の接触領域に制限される。金型は垂直の上向き、垂直の下向きもしくは水平に配置し得る。金型が垂直上向きに配置されないときであっても、金型の径が小さいために融液は金型にとどまり、グリップやピンチローラーがワイヤを金型の外へと引っ張り出すために必要とされる。

【 0 0 4 6 】

大野プロセスの利点は、それを方向性凝固もしくは結晶形成のために使用できることと、無制限の長さのインゴットもしくは結晶を製造できることである。不純物が境界へと移動して純粋な結晶を生じるために、生じる物質は平滑な表面と内部の品質を持つ。さらに、生じる方向性凝固されたマイクロ構造のために、優れた機械的性能が達成される。

【 0 0 4 7 】

大野プロセスを用いてワイヤを作製する一つの方法は、溶解のレベル調整を持つつぼ炉、小さい径チャンネルを持つ加熱した金型、ワイヤを金型から出したあとに冷却するための冷却装置、ならびにワイヤを金型から引き出すためのピンチロールを使用することである。

10

【 0 0 4 8 】

ワイヤ/バー伸長は当業者に知られる金属加工プロセスであり、連続的により小さい径の金型を通してワイヤ/バーを引っ張ることによってバー/ワイヤの径の連続的な減少を可能にするものである。径の連続的な減少はワイヤの長さの伸長を生じる。金型は典型的にはドロベンチに取り付けられ、ワイヤの末端は、金型を通してワイヤの残りの部分を引き出すことができるように、グリップ中に配置される。伸長のプロセスは加工硬化によってワイヤの機械的性能を向上させる。

【 0 0 4 9 】

例示的なプロセスにおいて、鏡面平滑表面を持つ 5 mm の径の共晶 Mg - Al ワイヤは、10 mm / 分の鑄造速度によって、450 の金型取り出し温度において、5 mm の融液の静圧ヘッドで、冷却水の流量が 30 L / h であり、そして金型冷却水の距離が 20 mm の条件で、連続的に凝固され得る。このような鑄造条件において、ワイヤは金型から取り出されてすぐに凝固する。

20

【 0 0 5 0 】

マグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウム、マンガンおよび/もしくはそれらの組み合わせの金属合金を含むさまざまな金属が本発明の実施態様に好適である。特に、細長い金属要素は、約 50 重量%以上の、マグネシウム、鉄、亜鉛、カルシウムおよび/もしくはマンガン、ならびに/またはそれらの組み合わせもしくはそれらの合金のような金属を含んでもよく、かつ好ましくは希土類金属を実質的に含まない。ここで用いられるとき、希土類金属を実質的に含まないは、0.1%未満(重量%)の金属合金が希土類金属を含むことを意味する。0.1%未満であるものはいずれも100万あたり100部の範囲であり、薬剤の個々の不純物の安全性プロファイルにおけるFDAの閾値よりも低い。このようなレベルでは、希土類金属もまた、腐食性能に対し重要な影響を与えない。希土類および多くの高い原子番号の金属ならびにそれらの化合物は、それらは生理液に対して大部分が不溶性であり、局所組織による吸収を大きく遅らせるためインプラントにおいて望ましくない。

30

【 0 0 5 1 】

ある実施態様において、金属合金は少なくとも80%Mgであり、残量のCa、Mn、ZnFeおよび痕跡量の元素などの元素を含む。希土類金属をまったく含まない純粋なMgを合金の基盤として使用することは好ましい。

40

【 0 0 5 2 】

図3を参照すると、ある実施態様において、方向性凝固によって加工される細長いインプラントもしくはサブコンポーネントのセグメントは、インプラントの実質的に機能的な全長に伸長する単柱状結晶300をもたらす。

【 0 0 5 3 】

細長い金属要素は、生体吸収性インプラントの少なくとも一部分を画定できる。細長い金属要素はワイヤを含み得る。ワイヤは約0.2mm未満の径を持ち得る。ステントのような管腔内装置にとって、約0.2mm以上の径は、血管壁に対しておあまりに大きな外傷を形成する。一方で、結紮クリップもしくは縫合系アンカーのような実施態様において、数mmまでの径が好ましいであろう。

50

【 0 0 5 4 】

下に論じられるように、細長い金属要素は、少なくとも一つの個別の生体吸収性拡張性金属リングへと形成されるワイヤ、または生体吸収性の連続らせんシヌソイドへと形成されるワイヤを含み得る。金属リングは溶接ワイヤー形成や金属配管のレーザーマイクロマシニングによって形成される。

【 0 0 5 5 】

生体吸収性のインプラントは、管腔内装置のようなさまざまな装置の任意の一つであり得る。図 4 を参照すると、方向性凝固合金のセグメントは、インプラントのサブコンポーネント、すなわちバルーン拡張性冠動脈ステント 4 1 0 のリング要素 4 0 0 へと形成されてもよい。

【 0 0 5 6 】

生体吸収性インプラントは結紮クリップもしくは結紮クリップコンポーネントであり得る。特に、図 5 を参照すると、方向性凝固合金のセグメントは、管状の解剖学的構造のための結紮クリップ 5 0 0 へと形成される。

【 0 0 5 7 】

図 6 を参照すると、ある実施態様において、生体吸収性インプラントは、例えばプレート 6 1 0、ピンもしくはスクリュー 6 2 0 のような骨折固定のための骨固定装置 6 0 0 である。

【 0 0 5 8 】

他の実施態様において、生体吸収性のインプラントは、例えば縫合系アンカー、干渉ねじもしくはクロスピンのような骨 - 軟部組織固定装置である。例えば、図 7 を参照すると、上述のようにブランク 7 0 0 の形態で製造される方向性融合形成合金のセグメントは、縫合系 2 0 によって再付着される軟部組織のための骨アンカー 7 1 0 (縫合系アンカーとも呼ばれる) へと形成される。

【 0 0 5 9 】

方向性融合構造のいくつかの主要な特徴は、同じ合金組成物と形状を持つ多結晶合金とは性能において異なる(断面領域)。第一に、それらは Mg と共にミニガルバニックセルを生じるような Fg および他の不純物を含む脆弱な粒界を排除しているため、腐食条件(生体内)においてもその強度および物理的完全性をより長い期間保つ。多くのインプラントの用途にとって、初期の治癒期間において強度および完全性を保つことは軟部組織および硬部組織への使用にとって重要である。

【 0 0 6 0 】

第二に、機械的な損傷(腐食の非存在下において)は、ほとんどの場合、引張または圧縮荷重下の 2 つの粒の界面に形成する微細亀裂からしばしば始まるため、それらは本質的に優れた延性および耐疲労性を有している。この方向性融合合金の特徴は、現在ではタービンのローターのような臨界荷重ベアリングのインプラントではない用途において利用されている。

【 0 0 6 1 】

第三に、強度および質量の損失は表面腐食および浸食を通じてであるのでそれらは生体内でより「優雅に」分解する、すなわち、断片化はより遅く開始し、より小さくそしてより有害性の少ない中間断片を経る。

【 0 0 6 2 】

生体吸収性インプラントの好ましい実施態様は、生体吸収性らせんの連続シヌソイドである。この構造はシヌソイドへと形成されるワイヤを含んでもよく、ワイヤは連続的な単結晶もしくは柱状マイクロ構造を画定し得る。図 8 a および 8 b を参照すると、らせんの連続シヌソイドは、最初に連続シヌソイド様のウェーブ形状 8 0 0 へと形成され、第二に円筒形マンドレル 8 1 0 の周りをらせん構造で覆って管状であるがしかしながら機械的に不安定な構造を形成するようなワイヤより作製されるワイヤ形状のチューブ構造として画定される。図 8 c を参照すると、第三に、ワイヤのウェーブ形状 8 0 0 のリング様構造 8 2 0 の近接する並びは、縦の吸収性ポリマーコネクタまたはらせんの連続シヌソイド 8 4

10

20

30

40

50

0を画定する既知の金属溶接技術のいずれかによって個別の接点830へと結合され、機械的完全性を提供する。

【0063】

薬学的に活性な薬剤は、らせん状の連続シヌソイド840の少なくとも一部分上に配置される。薬学的に活性な薬剤は、多くの好適な物質のいずれかであってよい。例えば、ヒト平滑筋細胞への強力な抗増殖剤であってよく、がん治療に好適な化学活性薬剤であってよい。薬剤は、パクリタキセルのようなタキサン、それらの誘導体およびそれらのプロドラッグであってよい。ある実施態様において、薬剤はシロリムスもしくはエベロリムスのような公知のmTOR薬剤、それらの誘導体およびそれらのプロドラッグであってよい。インプラントはタキサンおよびmTOR薬剤を局所に送達できる。活性な薬剤は生体分解性ポリマーの配合物によって制御された速度で溶出され得る。

10

【0064】

本発明の実施態様による一つの設計の一つの重要な面は、完全に吸収性の金属ステント設計のものよりもより制御された、優雅な分解プロセスである。吸収性の金属ステントを形成するための従来を試みにおいては、複合金属の縦の結合要素が、構造的なリング要素と同じ速度で分解していた。中間の断片化ステージにおいては、長くそして広いステントの断片が複数のリング断片および無傷の金属コネクタからなって形成される。これらの断片の形およびサイズは、血管内腔を閉塞することに関してそれらを問題あるものとする。一実施態様において、断片のサイズは、金属リングよりも十分に早い分解カイネティクスを持つ吸収性のポリマーからなる縦コネクタを使用することによって減ずることができる。他の実施態様において、ポリマーの縦コネクタの高い表面積および好適な表面化学が、迅速な組織のカバーとインプラントの血管への組み込みに貢献する。

20

【0065】

図9を参照すると、単一の個別の生体吸収性拡張性金属リング900が、機械的に形成され溶接された吸収性マグネシウム合金ワイヤから作製できる。リング900はまた、鉄、亜鉛、カルシウムおよび/もしくはマンガン金属または合金、または生体吸収性インプラントを形成するのに好適な任意の他の材料を含む上述の他の合金のいずれからでも形成できる。

【0066】

図10を参照すると、ワイヤから形成される複数の拡張性金属リング9000は吸収性のポリマーの個別のループ、すなわち、柔軟性縦コネクタ1000によって結合され、そしてバルーンカテーテル1010上に配置される。複数のリングは第一の個別の生体吸収性拡張性金属リングおよび第二の個別の生体吸収性拡張性金属リングを含み得、そして吸収性ポリマーを含んで第一の個別の拡張性金属リングと第二の個別の拡張性金属リングとを結合する少なくとも一つの拡張性縦コネクタを含む。薬学的に活性な薬剤を含むコートは、第一および第二の金属リングならびに縦コネクタの少なくとも一つの少なくとも一部分上に配置されてもよい。拡張性金属リングの少なくとも一つは、単一の粒もしくは柱状マイクロ構造を画定するワイヤを含み得る。

30

【0067】

柔軟性の縦コネクタの一つもしくはそれ以上は、乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、カプロラクトン、ジオキサノン、トリメチルカーボナート、ならびにそれらのコポリマーおよびそれらの混合物のような脂肪族ポリエステルの生体分解性のホモポリマーを含み得る。

40

【0068】

薬学的に活性な薬剤は多くの好適な物質の一つであり得る。例えば、それはヒト平滑筋細胞に対する抗増殖剤、ならびにがん治療に好適な化学活性剤であり得る。薬剤は、パクリタキセルのようなタキサン、それらの誘導体およびそれらのプロドラッグであってよい。ある実施態様において、薬剤はシロリムスもしくはエベロリムスのような公知のmTOR薬剤、それらの誘導体およびそれらのプロドラッグであってよい。インプラントはタキサンおよびmTOR薬剤を局所に送達できる。活性な薬剤は生体分解性ポリマーの配合物

50

によって制御された速度で溶出され得る。

【0069】

図11を参照すると、複数の拡張性の金属リング900もしくはらせん状の連続シヌソイドは、吸収性ポリマーで作製されたおりこみ繊維によって縦に結合され得る。縦の断面図は、金属リング900およびおりこみ繊維1100を示す。らせん状の連続シヌソイド840は、おりこみ繊維1100（図示されない）によって同様に縦に結合されていてもよい。

【0070】

少なくとも一つの柔軟性縦コネクタは、生体吸収性インプラントの長さに沿って伸長する一方向に配向した繊維を含み得る。

10

【0071】

図12aおよび12bを参照すると、拡張性金属リング900の少なくとも一つはスタッド機構1200を画定し得る。スタッドは近接するリングセグメントとの機械的結合可能のように画定される。例えば、PLGAの柔軟性吸収性ポリマーの中空の、小径の押し出しチューブは、長さ1210へと切断され、対抗するスタッド機構1200へと渡して縦コネクタ1220を形成するように締めりばめとなり得る。

【0072】

図13を参照すると、複数の拡張性金属リング900もしくはらせん状の連続シヌソイド840は、柔軟性吸収性ポリマーの射出成型の縦コネクタ1300によって結合され得る。従って、ある実施態様においては、柔軟性縦コネクタは吸収性ポリマーの押し出しチューブを含み得る。

20

【0073】

図14を参照すると、三層サンドイッチ構造は、外側層1400および内側層1410上の編組吸収性ポリマー繊維を含み得、拡張性金属リング900の中間層をカプセル化する。

【0074】

ある実施態様において、少なくとも一つの拡張性リングは、少なくとも一つの柔軟性縦コネクタと結合するのに適合した小穴を形成する（図14の小穴5を参照）。

【0075】

図15を参照すると、ハイブリッドステントは、生体安定性でかつ放射線不透過性の材料から作製される薄い近位のおよび遠位のリングセグメント1500、1500'、例えば、生体吸収性のマグネシウム合金より作製される複数のリング900もしくはらせん状の連続シヌソイド840を含むより大きい中心リングセグメント1510、ならびに例えばPLGAのような生体吸収性ポリマーより作製される縦コネクタ1000のような繊維コネクタを含み得る。図示されるように、生体吸収性拡張性金属リング900は、少なくとも一つの生体安定性リング1500、1500'の近接に配置され得、そして少なくとも一つの柔軟性縦コネクタ1000が少なくとも二つの近接するリングの間に配置される。少なくとも一つの薬学的に活性な薬剤を含むコートは一つのリングの少なくとも一部分上に配置されてよい。

30

【0076】

少なくとも一つの生体安定性リングは、コバルト、クロム、ステンレス鋼、チタンおよび/もしくは鉄を含むレーザー加工されたハイポチューブであってよい。

40

【0077】

少なくとも一つの柔軟性縦コネクタは、乳酸、ラクチド、グリコール酸、グリコリド、カプロラクトン、ジオキサノン、トリメチルカーボネート、ならびに/またはそれらのコポリマーおよびそれらの混合物のような生物分解性ホモポリマーおよび/もしくは脂肪族ポリエステルを含み得る。

【0078】

少なくとも一つの柔軟性縦コネクタは、生体吸収性インプラントの長さによって伸長する一方向に配向した吸収性繊維および/もしくはPLGAのような吸収性のポリマーの押

50

し出しチューブを含み得る。

【0079】

ここに記載される他の実施態様におけるように、薬学的に活性な薬剤は多くの好適な物質の一つであり得る。例えば、それはヒト平滑筋細胞に対する抗増殖剤、ならびにがん治療に好適な化学活性剤であり得る。薬剤は、パクリタキセルのようなタキサン、それらの誘導体およびそれらのプロドラッグであってよい。ある実施態様において、薬剤はシロリムスもしくはエベロリムスのような公知のmTOR薬剤、それらの誘導体およびそれらのプロドラッグであってよい。インプラントはタキサンおよびmTOR薬剤を局所に送達できる。活性な薬剤は生体分解性ポリマーの配合物によって制御された速度で溶出され得る。

10

【0080】

図16を参照すると、少なくとも一つの個別の生体安定性リング1500、1500'は小穴1600および/もしくは、例えばおりこみ繊維1100のような少なくとも一つの柔軟性縦コネクタと結合するように画定されたスタッドを画定し得る。小穴設計機構1600は、レーザー切断された生体安定性の近位のリングセグメントおよび遠位のリングセグメント1500、1500'のインターレースを、複数の生体吸収性リング900もしくはらせん連続シヌソイド840を含む中心の生体吸収性セグメント1510を横断する連続繊維コネクタ1100によって促す。

【0081】

図17を参照すると、ハイブリッドステントは、生体安定リングセグメント1500と生体吸収性リングセグメント1510を交互に複数と、生体吸収性ポリマーコネクタ1000とを含み得る。

20

【実施例】

【0082】

実施例1

例えばNew YorkのScottsvilleを本拠とするAmerithermより入手可能なEasyheat0112システムのような、片端から急速冷却する手段を備えた誘導加熱されたグラファイト鋳型において、20cmの長さで5mmの径の99.99%の純粋なマグネシウムロッドが融液より方向性凝固された。ロッドの中心部分は、1.5mmの径へと機械的に減らされ、ロッドは、高温で125マイクロメートルの径のワイヤへと伸長された。ワイヤは一定の長さへと切断され、1.25mmの山から谷までの高さのシヌソイド形状へのワイヤ形成マシンへと置かれてもよい。6個のクラウンリングが直線のワイヤの切断長を円形のマンドレルの周りを形成するように折り曲げ、ワイヤの反対の端と直接接触して重なるような場所にそれを締め付けて、重ね継手を形成するためのレーザー溶接が後に続くことによって形成され得た。金属ステントリングは、溶接継手を平滑化しつつ最終的な120マイクロメートルの径へと電解研磨された。連続した12個のリングは、リング当たり3箇所溶接され、15mm長の管状ステントが形成された。ステントのプラットフォームは、主に外部もしくは管外面において200マイクログラムのコート重(乾燥)の5%の薬物負荷でのD,L PLA-パクリタキセルによってコートされた。薬剤コートされたステントは血管形成術用バルーンカテーテル上に圧着され、電子ビーム滅菌で滅菌された。

30

40

【0083】

実施例2

100%マグネシウムを含む金属は、結晶微細ワイヤを調製するのに使用された大野連続鋳造プロセスによって連続的に鋳造され、110マイクロメートルの径で数マイルの長さへと延伸された。ワイヤは一つの個別のリングを画定するのに十分な長さへと切断され、ワイヤ形成マシンで1.0mmの山から谷までの高さのシヌソイド形状へと曲げられた。6個のクラウンリングが直線のワイヤの切断長を円形のマンドレルの周りを形成するように折り曲げ、ワイヤの反対の端と直接接触して重なるような場所にそれを締め付けて、重ね継手を形成するためのレーザー溶接が後に続くことによって形成され得た。金属ステン

50

トリングは、溶接継手を平滑化しつつ最終的な100マイクロメートルの径へと電解研磨された。おおよそ1マイクロメートルの安定した緻密なMgO層がインプラント表面を不動態化する電気化学的な技術によって形成され得る。連続した15個のリングは、10%ラクチド-90%グリコリドの吸収性コポリマーのフィラメントによって相互接続され、管状のステントを形成し得る。ステントのプラットフォームは、200マイクログラムのコート重(乾燥)の7.5%の薬物負荷でのD, L P L A - パクリタキセルによってコートされた。薬剤コートされたステントは血管形成術用バルーンカテーテル上に圧着され、酸化エチレン滅菌で滅菌された。

【0084】

実施例3

結紮クリップは、1.5mm×1.5mmの正方形のマグネシウム系方向性凝固合金のストックより作製された。その正方形のブランクは片端から急速冷却する手段を備えた加熱ツール中で鑄造され、その全体の長さへと伸長する柱状粒のマイクロ構造を生じる。正方形のブランクは特定の長さで切断され、電解研磨され、そして緻密なMgO層の形成によって不動態化された。ブランクは熱間加工により開いた「V」クリップへと形成されヒンジ点を形成し、そして外面の冷鑄造によってクリップアブライヤーの顎部分におけるかみあわせと保持のための細部を形成する。クリップのカートリッジは、包装され、3.0Mラッドの最低線量の従来のガンマ滅菌を実施された。クリップは4週間生体内で完全性を保持し、そして小血管の血管結紮に使用され得るかまたは再生滅菌された。

【0085】

実施例4

骨固定装置は2.5mmの円筒形のブランクへと方向性凝固され、続いて二次粉砕プロセスにおいて先細にされた高純度の98%Mg-2%Caの合金より作製された。ピンは、表面の不純物を除去するために電解研磨され、緻密な酸化マグネシウムの層を形成する電気化学的手段によって処理された。ピンは、好ましくは2つの骨片中のあらかじめ開けられた穴に挿入するための締めりばめのために必要な機械的強度と延性を持つ。ピンは、好ましくは12週間の間、物理的完全性を保持し、断片間の微細運動を防ぎ、そして、続けて完全に吸収された。

【0086】

実施例5

10~90PLGA繊維縦コネクタとスプレーコートされたパクリタキセル-PLAコートを持つ純粋なMgの方向性凝固されたワイヤは以下のように作製された。高純度マグネシウムは方向性凝固され、125マイクロメートルの径の円形ワイヤへと延伸された。ワイヤは125MPaの最大引っ張り強度と25%以上の破断時伸びを有し得た。ワイヤは4スライドワイヤー形成マシン上で従来のシヌソイド形状もしくはクリンプ状態で1.0mmのリング高を持つレーストラック形状へと形成された。6個のクラウンリングが直線のワイヤの切断長を円形のマンドレルの周りを形成するように折り曲げ、ワイヤの反対の端と直接接触して重なるような場所にそれを締め付けて、重ね継手を形成するためのレーザー溶接が後に続くことによって形成され得た。金属ステントリングは、溶接継手を平滑化しつつ最終的な120マイクロメートルの径へと電解研磨された。縦コネクタが、12のリングを取り、それらを一緒に5-0ピクリル縫合に相当する3つの繊維束と共にリング円周の周りにおおよそ120度離して軸方向へ結ぶか織るかして10~90PLGAより作製された。最終の複合体組立品は60で15mmの最終長へと加熱された。組立品は、主に外部もしくは管外面において200マイクログラムのコート重(乾燥)の5%の薬物負荷でのD, L P L A - パクリタキセルによってコートされた。薬剤コートされたステントは血管形成術用バルーンカテーテル上に圧着され、電子ビームで滅菌された。

【0087】

実施例6

押出チューブ5050PLGAポリマーの縦コネクタと、10%パクリタキセルを含む8020PLGAポリマーコートを持つマグネシウム合金レーザーカットリングは以下の

ように作製され得る。マグネシウム合金は2.0 mm (外側径) のハイボチューブへと形成され得る。ハイボチューブはリングセグメントにリング当たり8つのクラウンでレーザー切断された。それぞれのリングセグメントは少なくとも2つの0.4 mm長に伸長し、かつ反対側のリングの対応するスタッドと向かい合うスタッド機構を持つ。リングはそれぞれのスタッド状に配置される1.0 mm長の50-50 PLGAの管状押出の柔軟性縦コネクタによって結合され得る。13セットのコネクタを持つ14のリングが20 mmのステントへと組み立てられ、3.0 mm径へと拡張し得る。組立品は、250マイクログラムのコート重 (乾燥) の10重量%のパクリタキセルを予め配合された8020 PLGAポリマーによってスプレーコートされた。薬剤コートされたステントは血管形成術用バルーンカテーテル上に圧着され、電子ビームで滅菌された。

10

【0088】

実施例7

ポリジオキサノンポリマーの縦コネクタとD, L-PLAシロリムス薬剤コーティングを持つ超微細粒のMg-Ca合金ワイヤは以下のように作製された。5マイクロメートル未満の粒径を持つ高純度のマグネシウム-1%Caが延伸され焼きなまされて100マイクロメートルのワイヤにされた。ワイヤは5クラウン設計へと形成され、リングへと溶接された。12個のリングが鋼製金型の空洞に等間隔に配置され、溶媒溶液中のポリジオキサノン (PDO) が空洞中へと真空注入された。溶媒除去と焼きなましのための第二プロセスの後、構造は12個の金属リングセグメントを持つ15 mm長となった。組立品は、200マイクログラムのコート重 (乾燥) の50% D, L-PLAと50%シロリムスと

20

【0089】

実施例8

高充填量の化学活性剤が編組されたMg合金ワイヤ-PLGA繊維が以下のように作製された。マグネシウムの合金が溶解され、160マイクロメートルのワイヤへと加工された。ワイヤは連続シヌソイドウェーブの形状へと形成され、4.0 mmの円状マンドレルの周りをらせん形状で包んだ。チューブ上らせん構造リングは、ビクリル6-0縫合 (Somerville NJのEthicon Inc. より入手可能) の縦ポリマーコネクタによって結合された。最終的な管状ステント様インプラントは12 mm長であり、手動ピペットシステムによって120マイクログラムのコート重 (乾燥) の95% PLA-5

30

【0090】

実施例9

15 mm x 3.5 mm径の冠状動脈ステントは、縦の吸収性ポリマー要素によって結合された3つの円筒形もしくはリングセグメントを含み得る。近位および遠位のリングセグメントは、マンドレルの周りを包み、2.5 mm長のセグメントを形成するシヌソイドのウェーブ形状へと形成された75マイクロメートルの316Lのステンレス鋼合金ワイヤより作製された。中央のリングセグメントは、100マイクロメートル径のワイヤへと鑄造され、延伸されたMg高純度合金より形成された。Mgワイヤは連続シヌソイドウェーブ形状へとマルチスライドマシン上で形成され、マンドレル上に巻かれ、リングの列の間の選択された結合点においてレーザー溶接され、8.0 mm長のセグメントを形成した。3つのセグメントは、おのおの0.5 mmの長さの効果的なコネクタで6-0ビクリル吸収性PLGA縫合のインターレースによって結合された。全長は、2.5 + 0.5 + 9 + 0.5 + 2.5 = 15 mmと等しくなるであろう。全体の組立品は、90-10 PLGA中におおよそ6%のパクリタキセルの配合物によってコートされ、血管形成術用カテーテル上に圧着され、包装され、滅菌された。

40

【0091】

実施例10

50

20 mm × 3.5 mm 径の冠状動脈ステントは、縦の吸収性ポリマー要素によって結合される3つの円筒形もしくはリングセグメントを含み得る。近位のリングセグメントおよび遠位のリングセグメントは、コバルトクロムのハイボチューブをレーザー切断してオープンセルステント形状へと作製され、80マイクロメートルのツッパリ厚へと電解研磨された。拡張時の効果的な長さは4 mmであり得、設計は近接するセグメントとのインターレースを促すため小穴機構を含み得る。中心セグメントは、円形のマンドレル状で包まれ連続シヌソイドウェーブ形状へと形成され、所定の間隔でレーザー溶接され、柔軟性12 mm長のセグメントを形成する単結晶マグネシウムワイヤによって作製し得る。遠位、中央および近位のリングは、6-0 PDS 吸収性単繊維縫合によるインターレースによって同じように結合され、約20 mm長の腔内インプラントを形成する。全体の組立品は、シリコンとDL-PLAの50-50配合物によって、およそステントの1 mm長当たり10マイクログラム薬剤でコートされ得る。ステント組立品は血管形成術用バルーンカテーテル上に圧着され、包装され、滅菌された。

10

【0092】**実施例 11**

30 mm × 3.0 mm バルーン拡張性ステントは、組立品中央における第3の生体安定性セグメントの例外を除いて実施例10に記載される例と同様の手段で製造された。ステントは近位の4 mmにレーザー切断されたコバルトクロムセグメント、10 mmのマグネシウムワイヤ形状のセグメント、中央の2 mmのコバルトクロムセグメント、他の10 mmマグネシウムセグメント、および遠位の4 mmのコバルトクロムリングセグメントを含み、すべては6-0 PDS 吸収性単繊維縫合によって一緒にインターレースされている。全体の組立品は、90-10 PLGA 中およそ6%のPTxの配合物によってコートされ、血管形成術用カテーテル上に圧着され、包装され、滅菌された。

20

【0093】

当業者なら、ここに列挙されるすべてのパラメータが例示を意味し、実際のパラメータは本発明の方法および物質が使用される特定の用途によるということを理解するであろう。すなわち、上述の実施態様は例示のためのみに提示され、本発明は具体的に記載されるものと異なっても添付する請求項およびそれらの等価物の範囲内において実施し得ると理解すべきである。さまざまな材料、形状、サイズおよび要素の相互関係はさまざまな組み合わせおよび順列において実施可能であり、そのようなすべての変形および等価物は本発明の一部であるとみなすべきである。

30

【 図 1 】

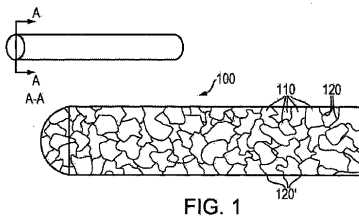


FIG. 1

【 図 2 】

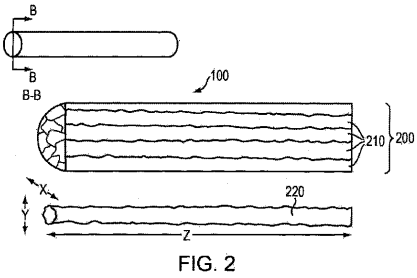


FIG. 2

【 図 3 】

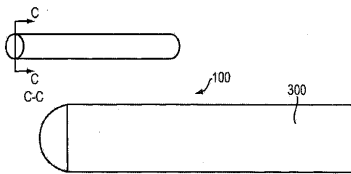


FIG. 3

【 図 5 】

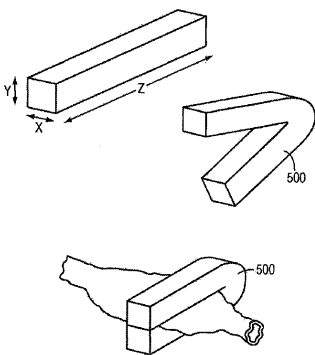


FIG. 5

【 図 6 】

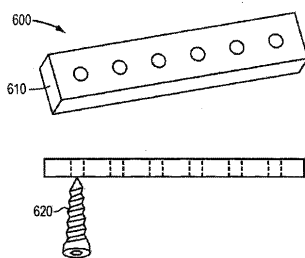


FIG. 6

【 図 4 】

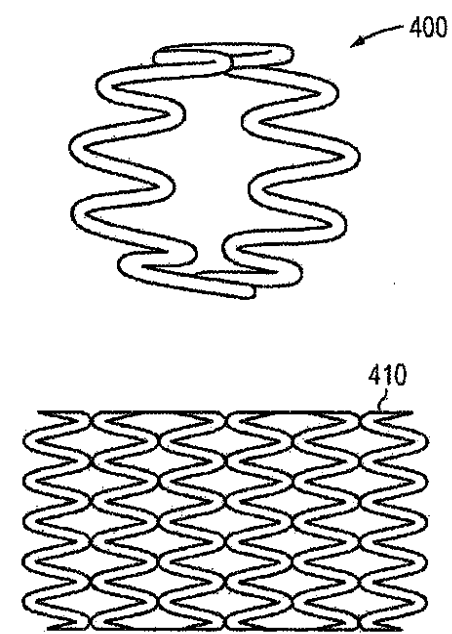


FIG. 4

【 図 7 】

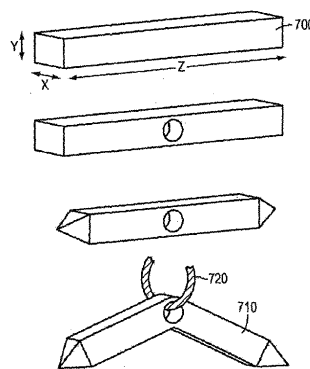


FIG. 7

【 図 8 A 】



FIG. 8A

【図 8 B】

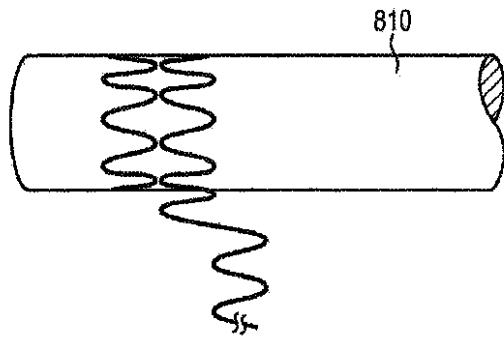


FIG. 8B

【図 8 C】

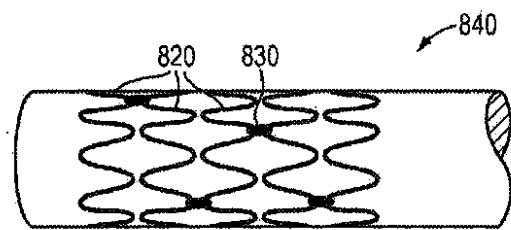


FIG. 8C

【図 1 1】

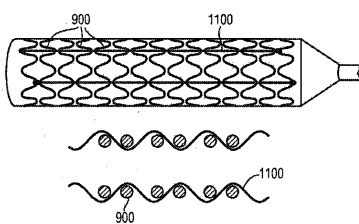


FIG. 11

【図 1 2 A】

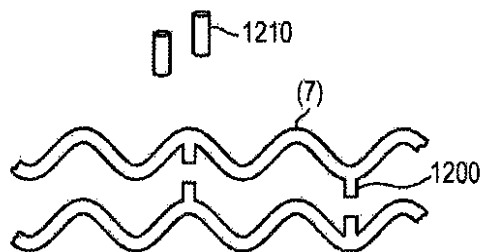


FIG. 12A

【図 9】

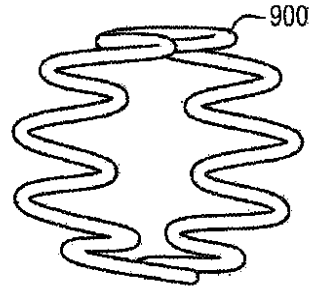


FIG. 9

【図 1 0】

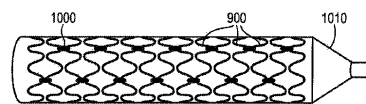


FIG. 10

【図 1 2 B】

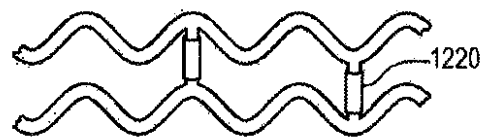


FIG. 12B

【図 1 3】

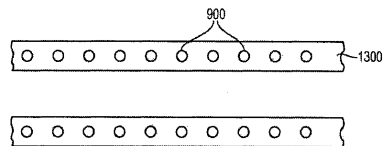


FIG. 13

【図 1 4】

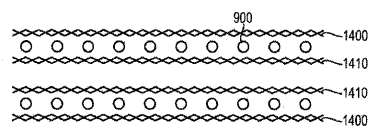


FIG. 14

【 図 1 5 】

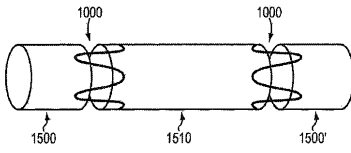


FIG. 15

【 図 1 6 】

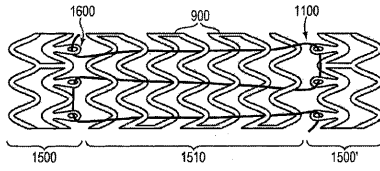


FIG. 16

【 図 1 7 】

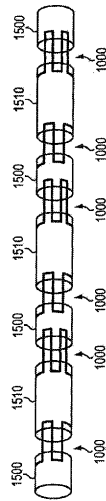


FIG. 17

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/041258

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61L27/04 A61L27/54 A61L27/58 A61L31/02 A61L31/14
 A61L31/16 A61L31/18 C22C1/00 C22C23/00 C22F1/06
 C30B11/00

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)

A61L C22C C22F C30B

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 practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/081313 A1 (AGHION ERNEST ELIYAHU [IL] ET AL) 26 March 2009 (2009-03-26) paragraphs [0063], [0064], [0085], [0086], [0095] - [0099], [0185]; claims; examples	1,10-14, 16-23
X	EP 1 959 025 A1 (NAT INST FOR MATERIALS SCIENCE [JP]) 20 August 2008 (2008-08-20) paragraphs [0020] - [0023], [0042] - [0054], [0071], [0078], [0084], [0091] - [0100]; claims; examples	1,2,7-15
	-/-	

☒ 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

3 October 2011

Date of mailing of the international search report

31/01/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Derrien, Anne-Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2011/041258

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>OHNO A: "MAGNESIUM INGOT BY OHNO CONTINUOUS CASTING PROCESS", LIGHT METAL AGE, FELLOW, SAN FRANCISCO, CA, US, vol. 46, no. 5/06, 1 June 1988 (1988-06-01), page 6/07, XP009013130, ISSN: 0024-3345 the whole document -----</p>	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2011/041258**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-23

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2011/041258

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-23

A bioabsorbable implant comprising a metallic biodegradable element wherein the structure is one continuous single grain or a columnar microstructure.

2. claims: 24-30

A bioabsorbable implant comprising a metallic biodegradable element and a radioopaque element wherein the implant is radioopaque.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/041258

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009081313	A1	26-03-2009	
		AU 2007245256 A1	08-11-2007
		BR P10710355 A2	09-08-2011
		CA 2645737 A1	08-11-2007
		CN 101484599 A	15-07-2009
		EP 2021522 A2	11-02-2009
		JP 2009535504 A	01-10-2009
		KR 20080113280 A	29-12-2008
		US 2009081313 A1	26-03-2009
		WO 2007125532 A2	08-11-2007

EP 1959025	A1	20-08-2008	
		EP 1959025 A1	20-08-2008
		US 2009171452 A1	02-07-2009
		WO 2007058276 A1	24-05-2007

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 パンデリディス, イオアニス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 0 6 7, シャロン, サミット・アベニュー・ 3 3

(72)発明者 ステッケル, マルク

スイス連邦ツェーハー - 8 1 2 5・ゾリケルベルク, ルーテルヴィーズシュトラッセ・ 7 アー

F ターム(参考) 4C081 AC09 BA16 CA16 CA17 CA20 CE02 CE11 CG02 CG08 DA03

DA16 DB08 DC15