

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 2 区分

【発行日】平成 27 年 7 月 2 日 (2015.7.2)

【公表番号】特表 2014-517751 (P2014-517751A)

【公表日】平成 26 年 7 月 24 日 (2014.7.24)

【年通号数】公開・登録公報 2014-039

【出願番号】特願 2014-510437 (P2014-510437)

【国際特許分類】

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

A 6 1 F 2/82 (2013.01)

【F I】

A 6 1 L 31/00 Z B P P

A 6 1 F 2/82

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 5 月 11 日 (2015.5.11)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ステントが、

4 5 k D a ~ 5 2 k D a の径方向強度喪失の開始時 (M n , T r) での数平均分子量 (M n) と；

3 ヶ月の所望の最小開通時間と；

式 $M_n(t) / M_n(0) = \exp(-kt)$ の動力学的モデルにより決定される $M_n(0)$ を超えるまたは等しい $M_n(0)$ であって、所望の開通時間 (t) において $M_n(t) = M_n, Tr$ である $M_n(0)$ とを有し；

P L L A の生体吸収性ポリマー樹脂を提供するステップであって、微量の L - ラクチドモノマー含有量を伴う、または、L - ラクチドモノマー含有量の所定量の添加を伴う、提供するステップと；

押出成形チューブ内の前記 L - ラクチドモノマー含有量を制御しながら、前記チューブを形成するために前記樹脂を押出成形するステップであって、所望の開通時間 (t) において、前記 M n , T r 範囲内またはそれを超える値に前記 M n (t) を調整するために、および、前記 M n (0) を前記 M n (t) に導く M n (0) に調整するために、前記モデルによる分解速度定数 (k) が決定されるような方法で、押出成形するステップと；

前記チューブからステントスキャフォールドを形成するステップを備え；

M n (0) は、前記スキャフォールドの分解時間 t = 0 での初期の数平均分子量であり

、
M n (t) は、時間 t での数平均分子量であり、

k は、分解速度定数である、

生体吸収性ステントを製造する方法。

【請求項 2】

前記ステントスキャフォールドが決定された前記 M n (0) を超えるまたは等しい M n (0) を有するように、前記ステントを作製するステップ中に、前記生体吸収性ポリマーの P L L A の分子量を調整するステップを更に含む、

請求項 1 の方法。

【請求項 3】

前記分子量は、前記生体吸収性ポリマーの放射線への暴露または加水分解による事前分解で調整される、

請求項 2 の方法。

【請求項 4】

前記スキャフォールドの PLLA の Mn が少なくとも約 250 kDa であり；

前記 PLLA スキャフォールドの Mn を、決定した前記 Mn (0) 未満にならない値まで減少させる 31 ~ 75 kGy の放射線量に前記 PLLA スキャフォールドを暴露するステップを含む、滅菌を実行するステップをさらに備える；

請求項 1 の方法。

【請求項 5】

前記放射線量は、前記 PLLA スキャフォールドの Mn を前記 Mn (0) まで低下させる、

請求項 4 の方法。

【請求項 6】

滅菌された前記スキャフォールドの前記モノマー L - ラクチド の含有量は、0.2 wt % 以下であり、

前記放射線量は、前記 PLLA スキャフォールドの Mn を 66 kDa まで低下させる、

請求項 5 の方法。

【請求項 7】

前記ポリマーチューブは少なくとも 250 kDa の Mn を有し；

前記ポリマーチューブを、前記スキャフォールドを形成するために、レーザーカッティングするステップと；

レーザーカッティングされた前記スキャフォールドを、Mn を減少させるために、クリンピング前に第 1 の放射線量に暴露するステップと；

暴露された前記スキャフォールドを送達バルーン上で縮小した直径にクリンピングするステップと；

クリンピングされた前記スキャフォールドを、前記 Mn を Mn (0) まで低減させる滅菌のために 20 ~ 31 kGy の第 2 の放射線量に暴露するステップであって、前記 Mn (0) は 16 ~ 20 ヶ月の分解時間と、少なくとも約 3 ヶ月の径方向強度喪失の時間とを提供する、前記曝露するステップとを備える；

請求項 1 の方法。

【請求項 8】

滅菌された前記スキャフォールドの L - ラクチド のモノマー含有量は、0 ~ 0.1 wt %、0.1 ~ 0.2 wt %、0.2 ~ 0.5 wt %、0.5 ~ 1 wt % であり、かつ最終滅菌後の前記 Mn は、55 ~ 110 kDa である、

請求項 7 の方法。

【請求項 9】

前記第 1 の放射線量は、6 ~ 50 kGy である、

請求項 7 の方法。

【請求項 10】

前記スキャフォールドの PLLA の Mn は少なくとも約 250 kDa であり；

前記スキャフォールドを、滅菌のために放射線に暴露するステップであって、放射線は前記スキャフォールドの Mn を 70 kDa 以下に低下させ、暴露された前記スキャフォールドの Mn は、18 ヶ月未満の暴露されたスキャフォールドの分解時間と、径方向強度喪失までの時間を少なくとも 3 ヶ月提供する、前記曝露するステップをさらに備える；

請求項 1 の方法。

【請求項 11】

前記スキャフォールドの前記モノマー L - ラクチド 濃度は、0.2 wt % 以下である、

請求項 10 の方法。

【請求項 1 2】

前記生体吸収性ポリマーの PLLA 樹脂は、150～200 kDa の Mn を有し；

前記 PLLA スキャフォールド上に 80～100 kDa の Mn を有する PDLA を含む被膜を形成するステップと；

被膜を形成された前記スキャフォールドを滅菌のために放射線に暴露するステップであって、放射線暴露により前記 PLLA スキャフォールドの Mn を 70 kDa またはそれ未満まで減少させる、前記曝露するステップとをさらに備える；

請求項 1 の方法。

【請求項 1 3】

前記ポリマーチューブが径方向に拡張され；

前記スキャフォールドを放射線滅菌するステップを備え；

前記樹脂、前記押出成形チューブおよび径方向に拡張された前記チューブのうちの少なくとも 1 つが、Mn を減少させるために加水分解により事前に分解処理される；

請求項 1 の方法。

【請求項 1 4】

前記 PLLA ステントスキャフォールドの Mn は 250 kDa を超え；

前記スキャフォールドの Mn を 100 kDa またはそれ未満に減少させるために、放射線滅菌の前に前記 PLLA ステントスキャフォールドを加水分解で事前に分解処理するステップであって、前記事前の分解処理は、18ヶ月未満の前記スキャフォールドの分解時間を提供する、前記分解処理するステップをさらに備える；

請求項 1 の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0142

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0142】

本発明の特定の実施の形態を示し、説明してきたが、当業者には言うまでもなく、本発明から逸脱することなくより広い態様で変更および改変が可能である。従って、このような全ての変更および改変が本発明の真の精神および範囲内に入るように、特許請求の範囲内に含まれるべきである。

[第1の局面]

生体吸収性ポリマーを提供するステップと；

埋込み後に完全に吸収されるよう、生体吸収性埋込みステントスキャフォールドの所望の分解時間の範囲を選択するステップと；

完成したステントが前記分解時間の範囲を提供する、前記生体吸収性ポリマーから作製されたステントの Mn (0) の範囲を決定するステップであって、前記完成したステントの決定された前記 Mn (0) の範囲は、前記生体吸収性ポリマーの動力学的分解モデルから決定される、前記決定するステップと；

前記生体吸収性ポリマーからステントスキャフォールドを作製するステップであって、前記ステントスキャフォールドは決定された前記 Mn (0) の範囲内の Mn (0) を有する、前記作製するステップとを備える；

生体吸収性ステントを製造する方法。

[第2の局面]

前記ステントスキャフォールドが決定された前記 Mn (0) の範囲内の前記 Mn (0) を有するように、前記ステントスキャフォールドを作製するステップ中に、前記生体吸収性ポリマーの分子量を調整するステップを更に含む；

第1の局面のステントを製造する方法。

[第3の局面]

前記分子量は、前記生体吸収性ポリマーの放射線への暴露または加水分解による事前分

解で調整される、

第 2 の局面のステントを製造する方法。

[第 4 の局面]

前記生体吸収性ポリマーは、P L L Aである、

第 1 の局面のステントを製造する方法。

[第 5 の局面]

前記生体吸収性ポリマーは、P L L Aであり、

前記動力学的モデルは、形式 $M_n(t) / M_n(0) = \exp(-kt)$ を有し、ここで t は分解時間、 $M_n(t)$ は時間関数としての M_n 、および k は分解速度定数である、

第 1 の局面のステントを製造する方法。

[第 6 の局面]

前記分解時間の範囲は、13 ~ 16 ヶ月、16 ~ 20 ヶ月、または 20 ~ 24 ヶ月である、

第 1 の局面のステントを製造する方法。

[第 7 の局面]

生体吸収性ポリマーを提供するステップと；

埋込み部位に提供するために生体吸収性埋込みステントスキャフォールドの所望の最小開通時間を選択するステップと；

前記生体吸収性ポリマーから作製された生体吸収性ステントスキャフォールドの径方向強度喪失時の M_n を決定するステップと；

前記径方向強度喪失時の M_n に等しい、所望の最小開通時間における M_n を提供する、前記生体吸収性ポリマーから作製されたステントスキャフォールドの $M_n(0)$ を決定するステップであって、決定された前記 $M_n(0)$ は、前記生体吸収性ポリマーの動力学的分解モデルから決定される、前記決定するステップと；

前記生体吸収性ポリマーから前記ステントスキャフォールドを作製するステップであって、前記ステントスキャフォールドは決定された前記 $M_n(0)$ 以上の $M_n(0)$ を有する、前記作製するステップとを備える；

生体吸収性ステントを製造する方法。

[第 8 の局面]

前記ステントスキャフォールドが決定された前記 $M_n(0)$ を超えるまたは等しい $M_n(0)$ を有するように、前記ステントスキャフォールドを作製するステップ中に前記生体吸収性ポリマーの分子量を調整するステップを更に含む、

第 7 の局面のステントを製造する方法。

[第 9 の局面]

前記分子量は、前記生体吸収性ポリマーの放射線への暴露または加水分解による事前分解で調整される、

第 8 の局面のステントを製造する方法。

[第 10 の局面]

前記生体吸収性ポリマーは、P L L Aであり、

前記径方向強度喪失における前記 M_n は、約 47 kDa である、

第 7 の局面のステントを製造する方法。

[第 11 の局面]

前記生体吸収性ポリマーは、P L L Aであり、

前記動力学的モデルは、形式 $M_n(t) / M_n(0) = \exp(-kt)$ を有し、ここで t は分解時間、 $M_n(t)$ は時間関数としての M_n 、および k は分解速度定数である、

第 7 の局面のステントを製造する方法。

[第 12 の局面]

前記所望の最小開通時間は、3 ヶ月である、

第 7 の局面のステントを製造する方法。

[第 13 の局面]

生体吸収性ポリマーを提供するステップであって、前記生体吸収性ポリマーはモノマーの重合反応により形成され繰返し単位でできている、前記提供するステップと；

埋込み後に完全に吸収されるように生体吸収性埋込みステントスキャフォールドの所望の分解時間の範囲を選択するステップと；

前記ステントスキャフォールドの前記分解時間の範囲を提供するために、前記生体吸収性ポリマー内のモノマー含有量の範囲を決定するステップであって、決定される前記モノマー含有量の範囲は、前記生体吸収性ポリマーの動力学的分解モデルから決定される、前記決定するステップと；

前記生体吸収性ポリマーから前記ステントスキャフォールドを作製するステップであって、前記ステントスキャフォールドは決定された範囲内の前記モノマー含有量を有する、前記作製するステップとを備える；

生体吸収性ステントを製造する方法。

[第 1 4 の局面]

作製される前記ステントスキャフォールドが決定された範囲内の前記モノマー含有量を有するように、前記作製するステップ中の前記モノマー含有量を調整するステップを更に含む、

第 1 3 の局面のステントを製造する方法。

[第 1 5 の局面]

前記モノマー含有量は、押出成形ステップ前のモノマー追加、前記押出成形ステップの温度管理、またはそれらの組合せにより調整される、

第 1 4 の局面のステントを製造する方法。

[第 1 6 の局面]

前記生体吸収性ポリマーは、P L L Aである、

第 1 3 の局面のステントを製造する方法。

[第 1 7 の局面]

前記分解時間の範囲は、1 3 ~ 1 6 ヶ月、1 6 ~ 2 0 ヶ月、または2 0 ~ 2 4 ヶ月である、

第 1 3 の局面のステントを製造する方法。

[第 1 8 の局面]

生体吸収性ポリマーを提供するステップであって、前記生体吸収性ポリマーはモノマーの重合反応により形成される繰返し単位でできている、前記提供するステップと；

生体吸収性埋込みステントスキャフォールドの所望の最小開通時間を選択するステップと；

前記生体吸収性ポリマーから作製された前記生体吸収性ステントスキャフォールドの径方向強度喪失時のM nを決定するステップと；

前記径方向強度喪失時のM nに等しい所望の最小開通時間におけるM nを提供する完成したステントの、前記生体吸収性ポリマーのモノマー含有量を決定するステップであって、決定された前記モノマー含有量は、前記生体吸収性ポリマーの分解特性対モノマー含有量のモデルから決定される、前記決定するステップと；

前記生体吸収性ポリマーから前記ステントスキャフォールドを作製するステップであって、前記ステントスキャフォールドの前記生体吸収性ポリマーは決定された前記モノマー含有量未満またはそれに等しいモノマー含有量を有する、前記作製するステップとを備える；

生体吸収性ステントを製造する方法。

[第 1 9 の局面]

放射線暴露ステップの前に、P L L Aでできている生体吸収性ポリマースキャフォールドを提供するステップであって、前記スキャフォールドのP L L AのM nが少なくとも約2 5 0 k D aである、前記提供するステップと；

埋込み部位に提供するために、前記P L L Aスキャフォールドの所望の最小開通時間を選択するステップと；

前記 P L L A スキャフォールド分解中の径方向強度喪失時の M n を提供するステップと
;

前記径方向強度喪失時の M n に等しい前記所望の最小開通時間における前記 P L L A ス
キャフォールドの M n を提供する、前記 P L L A スキャフォールドの M n (0) を決定す
るステップと;

前記 P L L A スキャフォールドの M n を M n (0) 未満にならない値まで減少させる 3
1 ~ 7 5 k G y の放射線量に前記 P L L A スキャフォールドを暴露するステップを含む、
滅菌を実行するステップとを備える;

生体吸収性ステントを製造する方法。

[第 2 0 の局面]

決定された前記 M n (0) は、前記生体吸収性ポリマーの動力学的分解モデルから決定
される、

第 1 9 の局面の方法。

[第 2 1 の局面]

前記径方向強度喪失における M n は、約 4 7 k D a である、

第 1 9 の局面の方法。

[第 2 2 の局面]

提供された前記スキャフォールドの径方向強度喪失までの時間は、約 1 2 ヶ月から 3 ヶ
月に短縮される、

第 1 9 の局面の方法。

[第 2 3 の局面]

前記放射線量は、前記 P L L A スキャフォールドの M n を前記 M n (0) まで低下させ
る、

第 1 9 の局面の方法。

[第 2 4 の局面]

滅菌された前記スキャフォールドの前記モノマー含有量は、 0 . 2 w t % 以下であり、
前記放射線量は、前記 P L L A スキャフォールドの M n を 6 6 k D a まで低下させる、

第 2 3 の局面の方法。

[第 2 5 の局面]

P L L A ポリマースキャフォールドを提供するステップであって、 P L L A ポリマーチ
ューブは少なくとも 2 5 0 k D a の M n を有する、前記提供するステップと;

レーザーカッティングされた前記スキャフォールドを、 M n を減少させるために、クリ
ンピング前に第 1 の放射線量に暴露するステップと;

暴露された前記スキャフォールドを送達バルーン上で縮小した直径にクリンピングする
ステップと;

クリンピングされた前記スキャフォールドを、前記 M n を M n (0) まで低減させる滅
菌のために 2 0 ~ 3 1 k G y の第 2 の放射線量に暴露するステップであって、前記 M n (
0) は 1 6 ~ 2 0 ヶ月の分解時間と、少なくとも約 3 ヶ月の径方向強度喪失の時間とを提
供する、前記曝露するステップとを備える;

生体吸収性ステントを製造する方法。

[第 2 6 の局面]

滅菌された前記スキャフォールドのモノマー含有量は、 0 ~ 0 . 1 w t % 、 0 . 1 ~ 0
. 2 w t % 、 0 . 2 ~ 0 . 5 w t % 、 0 . 5 ~ 1 w t % であり、かつ最終滅菌後の前記 M
n は、 5 5 ~ 1 1 0 k D a である、

第 1 9 の局面の方法。

[第 2 7 の局面]

前記第 1 の放射線量は、 6 ~ 5 0 k G y である、

第 1 9 の局面の方法。

[第 2 8 の局面]

放射線暴露ステップの前に、 P L L A でできている生体吸収性ポリマースキャフォール

ドを提供するステップであって、前記スキャフォールドの P L L A の M n は少なくとも約 2 5 0 k D a である、前記提供するステップと；

前記スキャフォールドを、滅菌のために放射線に暴露するステップであって、放射線は前記スキャフォールドの M n を 7 0 k D a 以下に低下させ、暴露された前記スキャフォールドの M n は、1 8 ヶ月未満の暴露されたスキャフォールドの分解時間と、径方向強度喪失までの少なくとも 3 ヶ月に時間を提供する、前記曝露するステップとを備える；

生体吸収性ステントを製造する方法。

[第 2 9 の局面]

前記スキャフォールドの前記モノマー濃度は、0 . 2 w t % 以下である、

第 2 8 の局面の方法。

[第 3 0 の局面]

1 5 0 ~ 2 0 0 k D a の M n を有する P L L A 樹脂を提供するステップと；

P L L A スキャフォールドを形成するために前記 P L L A を処理するステップと；

前記 P L L A スキャフォールド上に 8 0 ~ 1 0 0 k D a の M n を有する P D L L A を含む被膜を形成するステップと；

被膜を形成された前記スキャフォールドを滅菌のために放射線に暴露するステップであって、放射線暴露により前記 P L L A スキャフォールドの M n を 7 0 k D a またはそれ未満まで減少させる、前記曝露するステップとを備える；

ステントを製造する方法。

[第 3 1 の局面]

生体吸収性ポリマー樹脂を提供するステップと；

チューブを形成するために前記ポリマー樹脂を押出成形するステップと；

前記ポリマーチューブを径方向に拡張させるステップと；

拡張された前記チューブからステントスキャフォールドを作製するステップと；

前記スキャフォールドを放射線滅菌するステップと；

前記樹脂、前記押出成形チューブおよび径方向に拡張された前記チューブのうちの少なくとも 1 つを、M n を減少させるために加水分解により事前に分解処理するステップとを備える；

ステントを製造する方法。

[第 3 2 の局面]

生分解性ステントスキャフォールドでできている P L L A ステントスキャフォールドを作製するステップであって、前記 P L L A ステントスキャフォールドの M n は 2 5 0 k D a を超える、前記作製するステップと；

前記スキャフォールドの M n を 1 0 0 k D a またはそれ未満に減少させるために、放射線滅菌の前に前記 P L L A ステントスキャフォールドを加水分解で事前に分解処理するステップであって、前記事前の分解処理は、1 8 ヶ月未満の前記スキャフォールドの分解時間を提供する、前記分解処理するステップとを備える；

ステントを製造する方法。