(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2007-515250
(P2007-515250A)
(43)公表日　平成19年6月14日(2007.6.14)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61F 2/84	(2006.01)	A61M 29/02		4C081
A61L 31/00	(2006.01)	A61L 31/00	P	4C167
		A61L 31/00	T	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 15 頁）

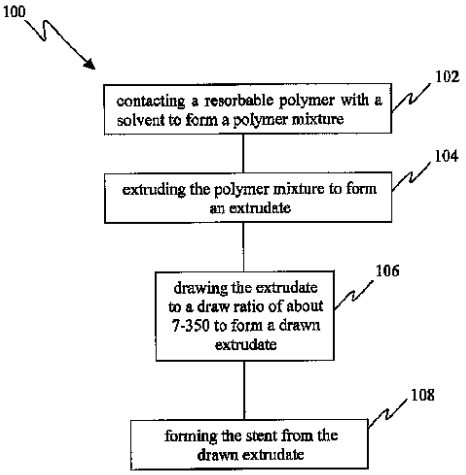
(21)出願番号　特願2006-547035 (P2006-547035)
(86)(22)出願日　平成16年12月2日 (2004.12.2)
(85)翻訳文提出日　平成18年6月22日 (2006.6.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/040369
(87)国際公開番号　WO2005/065582
(87)国際公開日　平成17年7月21日 (2005.7.21)
(31)優先権主張番号　10/740,805
(32)優先日　平成15年12月22日 (2003.12.22)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　502129357
メドトロニック　ヴァスキュラー　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９５４０３　サンタ　ローザ　アノーカル　プレイス　３５７６
(74)代理人　100082005
弁理士　熊倉　禎男
(74)代理人　100084009
弁理士　小川　信夫
(74)代理人　100084663
弁理士　箱田　篤
(74)代理人　100093300
弁理士　浅井　賢治

最終頁に続く

(54)【発明の名称】微小損傷性の再吸収性ステント

(57)【要約】
約７～350の比に延伸された配向性の再吸収性材料を含んでなる微小損傷性の再吸収性ステントを開示する。本発明の延伸材料は、約50～500MPaの引張り強さと約２～300GPaのヤング率を有する。生物再吸収性ステントは円筒形状を有し、任意に１種以上の溶剤、可塑剤、生物学的に活性な薬剤及びモディファイヤーをさらに含む。微小損傷性の再吸収性ステントの製造方法も開示する。本方法は、再吸収性ポリマーを溶剤と接触させてポリマー混合物を形成する工程、前記ポリマー混合物を押し出して押出物を形成する工程、前記押出物を約７～350の範囲の延伸比に延伸して延伸押出物を形成する工程及び前記延伸押出物から前記ステントを形成する工程を含む。本方法は、任意に、押出物を凝固させる工程及び押出物及び／又はステントをアニールする工程をさらに含む。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
約７～350の比に延伸された配向性の再吸収性材料を含んでなる微小損傷性の再吸収性ステント。
【請求項２】
前記材料が、約10～350の比に延伸された、請求項１記載のステント。
【請求項３】
前記材料が、ゲル-押し出しされた、請求項１記載のステント。
【請求項４】
前記材料が、約50～500MPaの引張り強さを有する、請求項１記載のステント。
【請求項５】
前記材料が、約75～400MPaの引張り強さを有する、請求項４記載のステント。
【請求項６】
前記材料が、約100～300MPaの引張り強さを有する、請求項５記載のステント。
【請求項７】
前記材料が、約２～300GPaのヤング率と、約50～500MPaの引張り強さを有する、請求項１記載のステント。
【請求項８】
前記材料が、ポリエステル、ポリアンヒドリド、ポリアミド、ポリウレタン、ポリウレア、ポリエーテル、ポリサッカリド、ポリアミン、ポリホスフェート、ポリホスホネート、ポリスルホネート、ポリスルホンアミド、ポリホスファゼン、ヒドロゲル、ポリラクチド、ポリグリコリド、タンパク質細胞マトリックス、又はこれらのコポリマー若しくはポリマーブレンドである、請求項１記載のステント。
【請求項９】
前記材料が、フィブリン、コラーゲン、ポリカプロラクトン、ポリ(グリコール酸)、ポリ(l-乳酸)、ポリ(3-ヒドロキシ酪酸)、ポリ(dl-乳酸)、ポリ(d-乳酸)、ポリ(ラクチド/グリコリド)コポリマー、ポリ(ヒドロキシバレレート)又はポリ(ヒドロキシ-バレレート-コ-ヒドロキシブチレート)である、請求項１０記載のステント。
【請求項１０】
生物学的に活性な薬剤をさらに含む、請求項１記載のステント。
【請求項１１】
前記薬剤が、抗血小板薬、カルシウムアゴニスト、カルシウムアンタゴニスト、抗凝血薬、抗有糸分裂薬、抗酸化剤、抗代謝薬、抗血栓薬、抗炎症薬、抗増殖薬、抗高脂血症薬、血管形成因子、グルココルチコイド、デキサメタゾン、ベータメタゾン、フィブリン、ヘパリン、ヒルジン、トコフェロール、アンギオペプチン、アスピリン、ACEインヒビター、成長因子又はオリゴヌクレオチドである、請求項１３記載のステント。
【請求項１２】
溶剤をさらに含む、請求項１記載のステント。
【請求項１３】
前記材料がポリ(l-乳酸)であり、かつ前記溶剤が酢酸エチルである、請求項１２記載のステント。
【請求項１４】
微小損傷性の再吸収性ステントの製造方法であって、以下の工程：
（ａ）再吸収性ポリマーを溶剤と接触させてポリマー混合物を形成する工程；
（ｂ）前記ポリマー混合物を押し出して押出物を形成する工程；
（ｃ）前記押出物を約７～350の延伸比に延伸して延伸押出物を形成する工程；
（ｄ）前記延伸押出物から前記ステントを形成する工程；
を含む方法。
【請求項１５】
前記延伸押出物が、約50～500MPaの引張り強さを有する、請求項１４記載の方法。

【請求項１６】
前記延伸押出物が、約75～400MPaの引張り強さを有する、請求項１４記載の方法。
【請求項１７】
前記延伸押出物が、約100～350MPaの引張り強さを有する、請求項１４記載の方法。
【請求項１８】
前記再吸収性ポリマーが、フィブリン、コラーゲン、ポリカプロラクトン、ポリ(グリコール酸)、ポリ(l-乳酸)、ポリ(3-ヒドロキシ酪酸)、ポリ(dl-乳酸)、ポリ(d-乳酸)、ポリ(ラクチド/グリコリド)コポリマー、ポリ(ヒドロキシバレレート)又はポリ(ヒドロキシ-バレレート-コ-ヒドロキシブチレート)である、請求項１４記載の方法。
【請求項１９】
前記延伸工程が、
前記押出物を前記再吸収性ポリマーのガラス転移温度と融解温度の間の温度で延伸する工程をさらに含む、請求項１４記載の方法。
【請求項２０】
前記押出物を凝固させる工程をさらに含む、請求項１４記載の方法。
【請求項２１】
前記押出物を前記再吸収性ポリマーのガラス転移温度と融解温度の間の温度でアニールする工程をさらに含む、請求項１４記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
〔発明の分野〕
本発明は、再吸収性ステントの分野に関する。詳細には、本発明は、損傷を微小あるいは最小に抑える（微小損傷性の）再吸収性ステント及びその製造方法に関する。
【０００２】
〔関連技術〕
ステントは、弱くなった或いは閉鎖しやすい体管腔、例えば血管を支持可能な装置として医療社会で採択されている。典型的には、血管形成処置を行って、遮断／狭窄した血管を部分的に開いてステント送出し及び展開のための通路を与えた後、患者の血管にステントを挿入する。血管形成術を行うために用いたカテーテルを患者から除去した後、送出しカテーテルの遠心端に小径送出し構造で維持された管状ステントを操縦して血管の中を狭窄領域の部位まで通す。狭窄部位に位置づけしたら、ステントを送出しカテーテルから離して放射状に広げ、血管の内面に接触させる。拡大したステントは、骨格様支持構造を与えてステントが咬み合った血管の領域の開存性を維持することによって血流を促進する。医師は、前拡張手順を行うのではなく、傷害のところで直接ステントを展開するように選択することもできる。このアプローチは、高度に送出し可能、すなわち低いプロフィールと高いフレキシビリティーを有するステントが必要である。
【０００３】
再狭窄を予防する手段として種々のタイプの血管内ステントが提案され、使用されている。典型的なステントは、動脈開口の管腔を維持できる管状装置である。一例として、動脈管内で設計かつ永久的に移植されている金属ステントが挙げられる。金属ステントは高強度を併せ持った低いプロフィールを有する。しかし、金属ステントが存在するにもかかわらず、再狭窄が起こる場合があることが分かった。さらに、移植したステントが望ましくない局部的な血栓症を引き起こすことがあることも分かった。このことを取り扱うため、抗凝血薬及び抗血小板薬を受けて局部的な血栓症又は再狭窄を阻止する患者もいるが、これは血管形成術治療を延長し、そのコストを高める。
【０００４】
永久的に移植される金属ステントの使用に関連する懸念を取り扱うため、多くの非金属ステントが設計されている。Ryanらに対する米国特許第5,984,963号は、患者内で経時的に分解する再吸収性ポリマー製のポリマーステントを開示している。Wolffらに対する米

国特許第5,545,208号は、管腔に挿入して再狭窄を制限するためのポリマープロステーシスを開示している。このプロステーシスは、該プロステーシスが再吸収されるときに放出される再狭窄制限薬を輸送する。しかし、再吸収性ポリマーを使用すると、バルーン血管形成術に付随する術後問題の解決におけるポリマーステントの有効性を制限するという欠点がある。

【０００５】

ポリマーステントは、典型的に生物再吸収性ポリマーから製造される。再吸収性ステントを製造するために典型的に用いられる材料と方法は、同様の寸法の金属ステントに比べて低い引張り強さと低いモジュラスを有するステントをもたらす。再吸収性ステントの機械的強度の限界のため、ステントを挿入した後にステントが反跳しうる。このことが管腔領域、ひいては血流の減少につながりうる。厳しい場合には、血管が完全に再閉塞するかもしれない。反跳を阻止するため、より厚い支材で設計するか（より高いプロフィールにつながる）又は複合材として設計して機械的性質を改善している。相対的に厚い支材を使用するとポリマーステントが堅くなり、その反跳する傾向は減少するが、動脈の管腔の有意な部分がステントで占有されうる。このことはステント送出しをさらに困難にし、管腔の中を通って流れる領域の減少をもたらしうる。より大きい支材面積は血管壁への損傷のレベルを高め、これが高率の再狭窄、すなわち血管の閉塞につながりうる。

金属ステントの満足できる代替品である再吸収性ステントを開発するため、かなりの研究が行われており、血管形成術の補助として使用可能である。しかし、高い引張り強さ、高いモジュラス及び低いプロフィールを備えた再吸収性ステントを製造するための材料と方法が要望されている。

【０００６】

〔発明の概要〕

ステント製造で用いる再吸収性材料に高レベルの分子アラインメント又は配向を導入することによって、向上した特性を有する微小損傷性の再吸収性ステントを製造できることが分かった。従って、本発明は、配向性の再吸収性材料のモルフォロジーを制御する方法、及び配向性の再吸収性材料を含む低プロフィールステントを製造する方法に関する。

本発明の実施態様は、約７～350の比に延伸された配向性の再吸収性材料を含む微小損傷性の再吸収性ステントに関する。或いは、該材料が約10～300の比に延伸される。本発明の延伸された材料は、約50～500MPaの引張り強さと、約２～300GPaのヤング率を有する。この生物再吸収性ステントは円筒形状でよく、任意に、さらに１種以上の溶剤、可塑剤、生物学的に活性な薬剤及びモディファイヤーを含む。

【０００７】

本発明の別の実施態様は、微小損傷性の再吸収性ステントの製造方法に関する。本方法は、再吸収性ポリマーを溶剤と接触させてポリマー混合物を形成し、前記ポリマー混合物を押し出して押出物を形成する工程、この押出物を約７～350の範囲の延伸比に延伸して延伸押出物を形成する工程、及び前記延伸押出物から前記ステントを形成する工程を含む。本方法は、約50～500MPaの引張り強さと約２～300GPaのヤング率を有する延伸材料を製造する。本方法は、任意に、前記押出物を凝固させる工程及び該押出及び／又はステントをアニールする工程をさらに含む。

【０００８】

上記一般的記述と以下の詳細な記述は、両方とも典型的かつ説明的であり、クレームした本発明をさらに説明することを意図していることを理解すべきである。

本発明の典型的実施態様を説明するために含まれ、この明細書の一部に組み込まれ、かつこの発明の一部を構成する添付図面は、本発明の実施態様を説明し、かつ詳細な説明と共に本発明の原理を説明するために役立つ。

以下、添付図面を参照して本発明について述べる。図中、同様の参照番号は同一又は機能的に類似の要素を示す。さらに、参照番号の最左桁は、該参照番号が最初に現れる図面を特定する。

【０００９】

〔発明の詳細な説明〕

以下、添付図面に示される実施例である本発明の実施態様に詳細に言及する。

通常の溶融押出によって押し出された再吸収性ポリマーは比較的高い絡み合い密度を示し、これが働いて最終的な延伸比（典型的に10未満）、ひいてはこのポリマーで達成しうる引張り強さを制限する。鎖配向を達成するための伝統的な方法は、そのガラス転移温度より高い温度で多くは半結晶性の固体状態の溶融押出ポリマー又は溶融成形ポリマーを延伸することに基づいている。この場合、鎖の移動度は、おそらく絡み合いのみならず鎖の相互作用及び結晶化度によって制限される。従って、絡み合い、鎖の折りたたみ、及び結晶のフラグメントが延伸プロセスを生き抜いて（限定された延伸だけを許容する）、強度を制限するために働く欠点として延伸ポリマー中に存続することも考えられる。絡み合い及び鎖の相互作用によって課される制限は、非晶質ポリマーにも当てはまるだろう。

【００１０】

本発明は、再吸収性ステントの製造に適した再吸収性ポリマーの引張り強さとモジュラスを高めるための分子アラインメントの使用を含む。高分子量の再吸収性ポリマーの絡み合い密度は、適切な溶剤又は希釈剤という手段によって実質的に下げることができる。絡み合いが減少すると超延伸(superdrawing)及び高延伸比が可能になる。詳細には、本発明は、再吸収性ポリマーの最終的な延伸比、ひいては引張り強さを有意に高めるためのゲル（又は溶液）押出及び延伸の使用に関する。この技法によって約７～350の延伸比を達成することができる。延伸比の増加は、非配向性ポリマーのフラクションと分子アラインメントの‘不完全’を両方とも減らす。より高い延伸比は、共有結合の理論強度に近い強度を有する‘超配向性’ポリマーの生成を助ける。より高い引張り強さは、ステントの支材面積を減らすのに役立ち、血管損傷を最小限にするのを助けるので処置の結果を向上させるために役立つ。

【００１１】

一実施態様では、本発明は、高延伸比に延伸された配向性の再吸収性材料を含む微小損傷性の再吸収性ステントに関する。本発明の材料は、約７～350、或いは10～300の比に延伸される。本明細書では、再吸収性という用語は、経時的に溶解する材料を意味するために使用する。溶解プロセスは、分解、融解によって、或いは体の中にステント材料を溶かす他の何らかの手段によってでよい。本発明の再吸収性ステントは、生物再吸収性、或いは生分解性である。本発明の再吸収性ステントは、約50～500MPa、75～400MPa又は100～300MPaの引張り強さを有する材料を含む。或いは、本ステントは、約50～500MPaの引張り強さと約２～300GPaのヤング率を有する材料を含む。

【００１２】

引張り強さは、ポリマーが引張り応力又は膨張応力に耐える能力の尺度である。引張り強さは、本技術の当業者に既知のいずれの方法によっても測定することができる。一例は、試験法ASTM-D638-72（ASTM International, West Conshohocken, PA, 19428から入手可能）である。本明細書では、ヤング率としても知られる、用語モジュラスは、単位歪み当たりの応力である。モジュラスは物質の剛性の尺度である。本技術の当業者に既知のいずれの方法を用いてもモジュラスを測定することができる。例えば、技術的に周知の方法に準拠して引張り試験機を用いてモジュラスを測定できる。或いは、関連技術の当業者に周知なように、動的機械的アナライザー（DMA）を用いて剪断モジュラスを測定し、ヤング率に変換することができる。

【００１３】

本発明の再吸収性ステントは、低プロフィールを有する。低プロフィールは、医師が種々の体管腔内でステントを使用できるようにする。例えば、本発明のステントは、動脈及び静脈のような血液輸送血管内で使用できる。さらに詳しくは、本ステントを使用可能な血管として、心臓血管、神経血管及び末梢血輸送血管が挙げられる。

本発明の再吸収性ステントは、配向性の再吸収性材料を含む。用語“配向性”は当業者に周知であり、本明細書では、該材料中に分子アラインメントが導入されていることを意味する。分子の配向又はアラインメントは、該材料の結晶相及び非晶質相に導入すること

ができる。分子の配向又はアラインメントは、該材料の機械的性質を増強する。例えば、材料に分子アラインメントを導入すると、該材料のヤング率と引張り強さを高める。従って、本発明の一局面は、再吸収性材料に分子アラインメントを誘導して配向性材料を製造する方法に関し、該材料は、非配向性材料より高いヤング率と引張り強さを有する。本発明の材料は、該材料が非配向性材料に比べて高いモジュラスと引張り強さを有する限り、いずれのレベルの配向又は分子アラインメントを有してもよい。機械的性質が向上した配向性の再吸収性材料は、高い反跳抵抗性と低いプロフィールを有するステントの製造を可能にする。関連技術の当業者に既知のいずれの方法を用いても分子アラインメントを測定することができる。例えば、Ｘ線解析を用いて材料中の分子アラインメントの度合又は量を決定することができる。或いは、関連技術の当業者に周知なように、フーリエ変換赤外線(FTIR)分光法が用いられる。

【００１４】

本発明で使う材料には、いずれの再吸収性材料も含まれる。一例では、本材料は再吸収性ポリマーを含む。本発明で使う再吸収性ポリマーとして、限定するものではないが、ポリエステル、ポリアンヒドリド、ポリアミド、ポリウレタン、ポリウレア、ポリエーテル、ポリサッカリド、ポリアミン、ポリホスフェート、ポリホスホネート、ポリスルホネート、ポリスルホンアミド、ポリホスファゼン、ヒドロゲル、ポリラクチド又はポリグリコリドが挙げられる。再吸収性ポリマーの具体例として、限定するものではないが、フィブリン、コラーゲン、ポリカプロラクトン、ポリ(グリコール酸)、ポリ(3-ヒドロキシ酪酸)、ポリ(d-乳酸)、ポリ(dl-乳酸)、ポリ(l-乳酸)(PLLA)、ポリ(ラクチド/グリコリド)コポリマー、ポリ(ヒドロキシバレレート)、ポリ(ヒドロキシ-バレレート-コ-ヒドロキシブチレート)、又は他のPHA、或いは他の再吸収性材料、例えば、タンパク質細胞マトリックス、植物及びカルボキシレート誘導体（糖）が挙げられる。本発明の再吸収性ポリマーは、ホモポリマー、コポリマー又は２種以上のホモポリマー若しくはコポリマーのブレンドでよい。本発明の再吸収性ポリマーは、いずれの分子構造でもよく、線状、分岐、超分岐又は樹状でよく、好ましくは線状又は分岐している。好ましい再吸収性ポリマーとして、約50,000KJ/Kmol未満の凝集エネルギーを示す線状の再吸収性ポリマーが挙げられる。

【００１５】

ポリマーの分子量は、結果のステントの機械的性質に影響する。本発明で使う再吸収性ポリマーは、いずれの分子量を有してもよい。例えば単一の繰返し単位～約1000万の繰返し単位の範囲でよい。より詳しくは、再吸収性ポリマーは約10ダルトン～約100,000,000ダルトンの分子量を有しうる。好ましくは、本ポリマーは、0.8dl/gより大きい固有粘度（I.V.）を有する。固有粘度は、関連技術の当業者に既知のいずれの方法によっても測定できる。例えば、技術的に周知の方法に準拠して粘度計を使用する。例としてCambridge Applied Systems, Inc. (Medford, MA, 02155 U.S.A.)から入手可能なVISCOLAB粘度計を使用できる。再吸収性ステントは、ある範囲の分子量又は一連の分子量の特有の組合せを有するポリマー組成物を含む。本発明の再吸収性ステントは、単一のポリマーを含み、或いは２種以上の異なるポリマーのブレンドを含む。

【００１６】

本発明のステントは、任意に溶剤を含んでよい。いずれの溶剤又は流体も使用しうる。溶剤の溶解度パラメーターは、好ましくは再吸収性ポリマーの溶解度パラメーターにほぼ等しい。溶解度パラメーターは、特定溶剤の相対的な溶解挙動を示す数値である。多くの溶剤の溶解パラメーターが技術的に周知である。再吸収性ポリマーの絡み合いを減らすように溶剤を選択する。例えば、ポリ(l-乳酸)を含むステントは、酢酸エチルを含むポリマー混合物から製造できる。酢酸エチルは、ポリ(l-乳酸)ポリマー鎖中の絡み合いの減少に使われる。

【００１７】

溶剤は、任意に可塑剤を含んでよい。或いは、溶剤が可塑剤である。本明細書では、“可塑剤”を用いてポリマーの曲げモジュラスを低減しうるいずれの材料をも意味する。可塑剤は、ポリマーのモルフォロジーに影響を与え、かつ融解温度及びガラス転移温度に影

響しうる。可塑剤の例として、限定するものではないが、小さい有機及び無機分子、アルコール、アルキルエステル、脂肪族ジオール、ポリ(エチレングリコール)のオリゴマー、アルコールのリン酸エステル、オリゴマー及び小分子量ポリマー（約50,000未満の分子量を有するポリマー）、高度に分岐したポリマー及びデンドリマーが挙げられる。具体例として、酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸n-ブチル、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、2-エチルヘキサノール、イソノニルアルコール、イソデシルアルコール、ソルビトール、マンニトール、オリゴマーエーテル、例えばポリエチレングリコールのオリゴマー（PEG-500、PEG-1000又はPEG-2000を含む）及び他の生体適合性可塑剤が挙げられる。

【００１８】

本再吸収性ステントは、任意にモディファイヤーをさらに含んでよい。本明細書では、モディファイヤーは、ポリマーの性質とステントの性質に作用するためにポリマーに添加されるいずれの材料をも指す。本発明で使うモディファイヤーの例として、再吸収性フィラー、抗酸化剤、着色剤、架橋剤及び衝撃強さモディファイヤーが挙げられる。これら薬物は、生物学的に活性な化合物及び分子である。

【００１９】

再吸収性ステントは、任意に、生物学的に活性な薬剤又は薬物をさらに含んでよい。この薬剤又は薬物は、ステントが再吸収されるときに体管腔内に導入される。本発明で使う薬剤又は薬物として、限定するものではないが、抗血小板薬、カルシウムアゴニスト、カルシウムアンタゴニスト、抗凝血薬、抗有糸分裂薬、抗酸化剤、抗代謝薬、抗血栓薬、抗炎症薬、抗増殖薬、抗高脂血症薬及び血管形成因子が挙げられる。具体例として、限定するものではないが、グルココルチコイド（例えば、デキサメタゾン、ベータメタゾン）、フィブリン、ヘパリン、ヒルジン、トコフェロール、アンギオペプチン、アスピリン、ACEインヒビター、成長因子及びオリゴヌクレオチドが挙げられる。

【００２０】

分子の配向又はアラインメントは、該材料の分解速度にも影響するので、生物薬剤又は薬物の溶出速度又は放出に影響を及ぼしうる。材料に分子アラインメントを導入することによって、薬物の溶出速度を改良し、患者の制御された投薬を可能にする。

本発明の再吸収性ステントは、いずれの形状、幾何学又は構成をも有しうる。本発明は、いずれかの１タイプのステントに限定されず、本発明は、種々のステントデザインに適用できることが本技術の当業者には分かる。例として、本発明は、米国特許第6,613,079号；米国特許第6,331,189号；米国特許第6,287,336号；米国特許第6,156,062号；米国特許第6,113,621号；米国特許第5,984,963号；米国特許第5,843,168号（これら特許は、参照によって本明細書に取り込まれる）に開示されているステントデザインに適用できる。

【００２１】

別の実施態様では、本発明は、微小損傷性の再吸収性ステントの製造方法に関する。本方法は、再吸収性ポリマーを溶剤と接触させてポリマー混合物を形成する工程、前記ポリマー混合物を押し出して押出物を形成する工程、前記押出物を約７～350の範囲の延伸比に延伸して延伸押出物を形成する工程、及び前記延伸押出物から前記ステントを形成する工程を含む。

【００２２】

図１は、本発明の方法の工程を描くフローチャート100を示す。フローチャート100は工程102で始まる。工程102では、再吸収性ポリマーを溶剤と接触させてポリマー混合物を形成する。溶剤は可塑剤を含むことができ、或いは溶剤が可塑剤である。溶剤は、ポリマー鎖の絡み合いを減じるように選択される。いずれの溶剤も使用できる。好ましくは、溶剤又は可塑剤は、再吸収性ポリマーの溶解度パラメーターにほぼ等しい溶解度パラメーターを有する。押出しの間にポリマー鎖の絡み合い密度を減少させることになる限り、いずれのポリマー濃度も使用できる。好ましくは、ポリマー濃度は約10～99wt%である。ポリマー混合物は、任意に、添加剤及びモディファイヤーをさらに含むことができ、生物学的に活性な薬剤及び薬物が挙げられる。

図１に戻って、工程104が工程102に続く。工程104では、ポリマー混合物を押し出して押出物を形成する。混合物を押し出して押出物を形成する方法は、関連技術の当業者に周知である。いずれの押出し法を用いて押出物としてもよい。押出物はいずれの幾何学、形状又は大きさでもよく、特有の例として、限定するものではないが、シート及びチューブが挙げられる。

【００２３】

シート形態の押出物は、関連技術の当業者に既知のいずれの押出し法によっても製造できる。例えば、キャスティングロール上フラットダイを通して、サイジングマンドレル上に管状ダイを通して、カレンダー法にて２つ以上のロール間で、或いは他の何らかの押出し法によってポリマー混合物を押し出すことができる。ダイ及びロールの温度は、他と関係なく変え、かつ制御することができ、好ましくは、押出し温度は、再吸収性ポリマーの鎖の絡み合いの減少をもたらすような温度である。例えば、ポリ(l-乳酸)混合物を含むポリマー混合物は、約75～250℃の温度でダイを通して押し出し、或いはロール間をカレンダー加工することができる。別の例では、ポリ(グリコール酸)混合物を含むポリマー混合物は、約75～250℃の温度でダイを通して押し出し、或いはロール間をカレンダー加工することができる。押出しシートは、水のような適切な流体の浴内又は空気中で冷却することができる。このプロセスはシート形態の押出物を提供する。関連技術の当業者には、押出しプロセスの際に使用する特定の押出し方法及びパラメーターが明かだろう。

【００２４】

チューブの形態の押出物は、関連技術の当業者に既知のいずれの押出し法によっても製造できる。本発明で使う押出機の例として、チューブ形押出物を製造する一軸スクリュー及び二軸スクリュー押出機が挙げられる。再吸収性ポリマーの鎖の絡み合いが減じるように、押出し温度を制御する。例えば、ポリ(l-乳酸)を含むポリマー混合物は、約75～250℃の温度で押し出す。別の例では、ポリ(グリコール酸)を含むポリマー混合物は、約75～250℃の温度で押し出す。管状押出物は、水のような適切な流体の浴内又は空気中で冷却することができる。管状押出物は、縦軸を有する中空の円筒形チューブである。

【００２５】

図１に戻って、工程106が工程104に続く。工程106では、押出物を約７～350の延伸比に延伸して延伸押出物を形成する。或いは、押出物を約10～300の延伸比に延伸する。延伸工程106は、押出物中に分子のアラインメント又は配向を導入する。押出物を延伸するため、いずれの延伸法も使用しうる。

【００２６】

シート形態の押出物を延伸するための１つの特定例は、制御された温度と制御された速度で押出しシートを引き伸ばす工程を含む。温度及び速度は、押出しシートに分子アラインメントを導入することになるいずれの温度及び速度でもよい。好ましくは、温度は、再吸収性ポリマーを含むポリマー混合物のガラス転移温度と融解温度の間である。例えば、ポリ(l-乳酸)を含む押出しシートは、約75～250℃の温度で引き伸ばす。いずれの方法を用いてシートを引き伸ばしてもよい。例えば、Bruckner, in Schweinbach, Germanyから入手可能なLab Stretcher Karo IV(登録商標)のような機械を用いてシートを引き伸ばすことができる。延伸プロセスは、一軸又は二軸で行うことができる。一軸延伸は本質的に一軸の分子配向を生じさせ、二軸延伸は二軸の分子配向を生じさせる。二軸延伸は逐次的或いは同時に行うことができる。延伸プロセスの間に、シート厚のようなシートのかさ特性も制御する。好ましくは、シートを一軸延伸して、引張り強さ及び延伸方向のモジュラスの最高の増加を生じさせる。延伸比は、延伸シートと非延伸シートの間の延伸の相対的な度合を計る。本発明では、延伸比は約７～約350、或いは約10～300の範囲でよい。延伸比が高いほど、分子アラインメントの量が多いので、再吸収性材料の引張り強さとモジュラスの増加が大きい。分子アラインメントの量は、延伸前、延伸中、及び延伸後にモニターすることができる。配向のレベルのいずれのモニタリング方法も使用できる。例えば、関連技術の当業者に周知なように、FTIRを使用する。このプロセスはシート形態の延伸押出物を提供する。

【００２７】
延伸工程106の際、分子アラインメントを管状押出物に導入することもできる。当業者に既知のいずれの方法を用いても管状押出物に分子アラインメントを引き出し、又は導入することができる。１つの特定例は、再吸収性ポリマーを含むポリマー混合物のほぼガラス転移温度と融解温度の間の温度でチューブをブロー成形することによって、放射状の分子アラインメントを導入する工程を含む。例えば、約75～250℃の温度で、ポリ(l-乳酸)を含む管状押出物を放射状に膨張させ、又はブロー成形する。管状押出物をブロー成形するいずれの方法を用いて分子アラインメントを生じさせてもよい。一例では、管状押出物をブロー成形機に入れて放射状に膨張させる。適切な媒体を用いて押出物を膨張させる。適切な媒体は気体又は液体でよく、或いは媒体なしで機械的に膨張を達成する。押出物内の分子アラインメントは、膨張の量又は延伸比に関係する。本発明では、延伸比は約７～約350、或いは約10～300の範囲でよい。膨張の量が多いほど、配向の量が多く、かつ引張り強さとモジュラスの増加が大きい。配向レベルのいずれのモニタリング方法も使用できる。例えば、関連技術の当業者に周知なように、FTIRを使用する。

【００２８】
図１に戻って、工程108が工程106に続く。工程108では、延伸押出物からステントを形成する。当業者に既知のいずれの方法を用いてもステントを製造できる。例えば、延伸押出物を用いてラチェット機構を含むステントを設計しうる。いずれのタイプのラチェット機構も使用しうる。本発明で使うラチェット機構の一例は、米国特許第5,984,963号に開示されている。別の例では、延伸押出物を用いてらせん形態のステントを設計しうる。本発明で使うらせん形ステントの一例は、米国特許第6,156,062号に開示されている。レーザー加工プロセスを用いて、前成形ダイを用いて、或いは当業者に既知のいずれかの他の方法でラチェット機構を延伸押出物に導入することができる。ラチェット機構を導入するための上記と同じ方法を用いて、ロッキング機構をステントに導入することもできる。ラチェット機構及びロッキング機構が働いて低プロフィールの再吸収性ステントの反跳抵抗性をさらに高める。さらなる例では、低プロフィールの再吸収性ステントを管状延伸押出物から形成する。当業者に既知のいずれの方法を用いてもステントを形成でき、例えば、チューブを所望の幾何学的形状、例えば上述した形状にレーザー加工する。

【００２９】
別の実施態様では、本発明の方法で追加の任意工程を行う。図２のフローチャート200に示されるように、工程106で押出物を延伸後、工程202を実施しうる。工程202では、延伸押出物を凝固させる。関連技術の当業者に既知のいずれの方法を用いて延伸押出物を凝固させてもよい。例えば、真空乾燥器を用いて溶剤を除去する。或いは、適切な流体中で延伸押出物を凝固させる。適切な流体として、押出物を溶解せずに押出物から溶剤を除去する当該流体、例えばC_1～C_6アルコールが挙げられる。

図２に戻って、任意的に工程204が工程202に続く。工程204では、延伸かつ凝固した押出物を、再吸収性ポリマーのほぼガラス転移温度と融解温度の間の温度でアニールする。関連技術の当業者に既知のいずれの方法を用いて押出物をアニールしてもよい。例えば、乾燥器内で押出物をアニールする。任意に、制御した条件下、乾燥器内で押出物をアニールすることができる。例えば、窒素下、真空下、又は大気圧より高い正圧下にて、乾燥器内で押出物をアニールする。押出物のアニーリングは、再吸収性材料の強度をさらに高めるのに役立ち、かつその特性の安定化を助ける。工程204で押出物をアニールした後、工程108において上述したように、押出物を用いてステントを形成することができる。

【００３０】
別の実施態様では、本発明の方法で他の任意工程を行うことができる。図３のフローチャート300に示されるように、工程104でポリマー混合物を押し出した後、工程302を行うことができる。任意工程302では、押出物を凝固させる。工程302を果たすために用いる方法は、工程202で前述した方法と同一、或いは任意に、類似又は異なってよい。

【００３１】
別の実施態様において、図４は、任意工程402を有するフローチャート400を示す。工程

402では、再吸収性ポリマーのほぼガラス転移温度と融解温度の間の温度でステントをアニールする。アニーリング工程402は、同様の方法を用いてアニーリングを果たすことができるという点で上記工程204と同様である。アニーリング工程204及び402は同一でよく、或いは類似又は異なってよい。

関連技術の当業者には、本発明の方法を実施する際に、任意工程及び追加工程のいずれの組合せも使用しうることが分かる。例えば、任意工程を行わない。或いは、図１～４に示したすべての工程を行う。

【００３２】

本発明の方法を用いて、向上した特性を有するステントを製造することができる。本発明の方法は、有意に向上した引張り強さとモジュラスを有する再吸収性ポリマー材料を提供する。これら材料を用いて、患者内に配置するときに最小の損傷を生じさせるであろう低プロフィールを有する再吸収性ステントを製造することができる。例えば、ポリ(l-乳酸)製の再吸収性ステントは、従来、たった50～60MPaの引張り強さのポリ(l-乳酸)ポリマーから製造されていた。本発明によれば、酢酸エチルを含む高分子量のポリ(l-乳酸)（平均Ｍw＞70,000ｇ/モル）混合物は約７～350の延伸比に延伸することができ、かつ300MPaより大きい引張り強さを有しうる。この引張り強さの増加が、血管壁と接触するステント支材面積の等価な減少をもたらしうるので、血管損傷のレベルを下げるのに役立ちうる。高レベルの分子アラインメントは、分解プロセスを遅らせるのにも役立ちうる。このことは、生物学的に活性な薬物を含む微小損傷性の再吸収性ステントは、より制御された速度でステントが再吸収されるとき、より制御され、かつ改良された投薬プロフィールを有しうるので、重要である。

【００３３】

当業者には、添付の特許請求の範囲で定義したとおりの本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、形態及び細部に種々の変更を為しうることが分かるだろう。従って、本発明の幅及び範囲は、上述したいずれの典型的実施態様によっても限定されないが、請求項及びその均等物によってのみ定義されるものとする。

【図面の簡単な説明】

【００３４】

【図１】本発明の方法の工程を示すフローチャート100である。

【図２】本発明の方法の任意的な追加工程を示すフローチャート200である。

【図３】本発明の方法の任意的な追加工程を示すフローチャート300である。

【図４】本発明の方法の任意的な追加工程を示すフローチャート400である。

【図１】

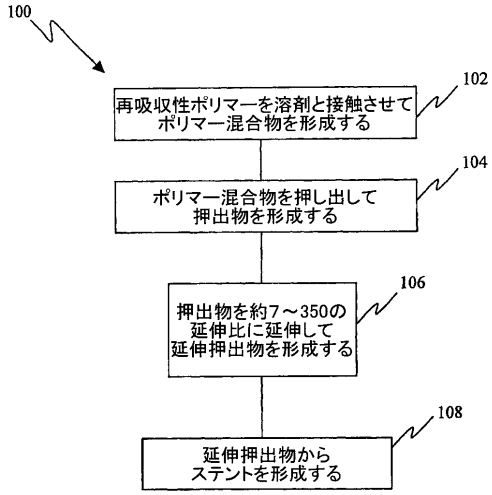


FIG. 1

【図２】

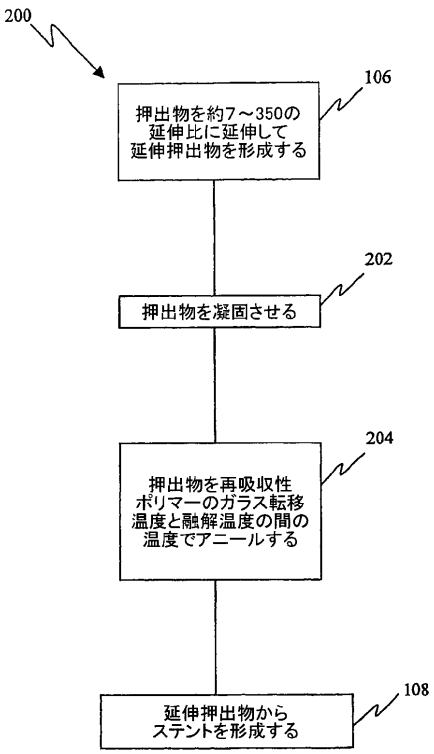


FIG. 2

【図３】

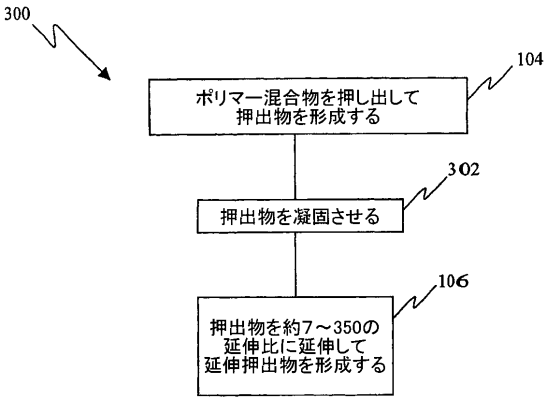


FIG. 3

【図４】

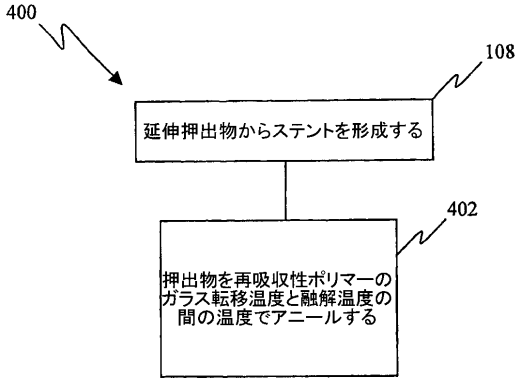


FIG. 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Ii ional Application No
PCT/US2004/040369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61F2/06

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)
IPC 7 A61F A61L D01F

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 2001/021871 A1 (STINSON JONATHAN S) 13 September 2001 (2001-09-13) paragraph '0011! - paragraph '0013! paragraph '0018! - paragraph '0019! paragraph '0021! - paragraph '0022!	1-9,12, 13
X	US 5 792 400 A (TALJA ET AL) 11 August 1998 (1998-08-11) column 4, line 12 - line 19 column 4, line 33 - line 41 column 5, line 12 - line 31 column 5, line 66 - column 6, line 17 column 9, line 6 - line 13 column 8, line 5 - line 47	1-5,7-11

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in 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	Date of mailing of the international search report
2 May 2005	19/05/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Amaro, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/040369

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 303 697 B1 (YUAN J. JENNY ET AL) 16 October 2001 (2001-10-16) column 3, line 61 - line 65 column 7, line 19 - line 34	1,2,8,9, 12,13
X	US 3 797 499 A (SCHNEIDER A,US) 19 March 1974 (1974-03-19) column 2, line 29 - line 43 column 2, line 53 - line 59 column 5, line 25 - line 30 column 6, line 2 - line 67 column 7, line 6 - line 8	1-6,9, 12, 14-19,21
X	US 5 110 852 A (GOGOLEWSKI ET AL) 5 May 1992 (1992-05-05) column 1, line 52 - column 2, line 63 column 2, line 51 - line 53 column 3, line 18 - line 29	1-5,8,9, 14,15, 18-21
X	EP 0 923 912 A (SCHNEIDER INC) 23 June 1999 (1999-06-23) paragraph '0019!	1,2,4-7, 9
A	US 4 475 972 A (WONG ET AL) 9 October 1984 (1984-10-09) column 3, line 27 - line 47	14

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/JS2004/040369

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001021871 A1	13-09-2001	US 6245103 B1	12-06-2001
		US 2004193241 A1	30-09-2004
		CA 2238781 A1	01-02-1999
		EP 0894505 A2	03-02-1999
		JP 11057018 A	02-03-1999
US 5792400 A	11-08-1998	FI 885164 A	11-05-1990
		US 6171338 B1	09-01-2001
		AT 136796 T	15-05-1996
		AU 636311 B2	29-04-1993
		AU 4503289 A	28-05-1990
		CA 2010274 A1	16-08-1991
		DE 68926305 D1	23-05-1996
		DE 68926305 T2	05-12-1996
		EP 0442911 A1	28-08-1991
		WO 9004982 A1	17-05-1990
		JP 2931004 B2	09-08-1999
		JP 4502715 T	21-05-1992
		US 2003014127 A1	16-01-2003
US 6303697 B1	16-10-2001	US 6147135 A	14-11-2000
US 3797499 A	19-03-1974	BE 758156 A4	28-04-1971
		CA 982007 A1	20-01-1976
		CH 573752 A5	31-03-1976
		DE 2062604 A1	25-11-1971
		FI 52523 B	30-06-1977
		FR 2088548 A5	07-01-1972
		JP 49036597 B	02-10-1974
		NL 7103263 A	16-11-1971
		NO 132784 B	29-09-1975
		SE 361599 B	12-11-1973
		US 3636956 A	25-01-1972
		ZA 7100808 A	24-11-1971
US 5110852 A	05-05-1992	NL 8202894 A	16-02-1984
		AU 568813 B2	14-01-1988
		AU 1770183 A	08-02-1984
		BR 8307449 A	17-07-1984
		DE 3371283 D1	11-06-1987
		DK 133384 A ,B,	29-02-1984
		EP 0113739 A1	25-07-1984
		FI 841051 A ,B,	15-03-1984
		WO 8400303 A1	02-02-1984
		NO 841009 A ,B,	15-03-1984
		US 4915893 A	10-04-1990
EP 0923912 A	23-06-1999	US 6626939 B1	30-09-2003
		DE 69821878 D1	01-04-2004
		DE 69821878 T2	29-07-2004
		EP 1400218 A1	24-03-2004
		EP 0923912 A2	23-06-1999
		JP 11197252 A	27-07-1999
		US 2004098095 A1	20-05-2004
US 4475972 A	09-10-1984	GB 2115776 A	14-09-1983

フロントページの続き

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

(74)代理人 100114007
弁理士 平山 孝二
(72)発明者 ヴァーマ アシッシュ
アイルランド ゴルウェイ キンヴァーラ ドゥーラス

Ｆターム(参考) 4C081 AC06 BA16 BB06 BB07 BB08 BC01 CA171 CA231 CC01 CD121
CE02 CE03 CE07 DA03 DA04 EA02 EA03 EA12
4C167 AA46 AA50 BB02 BB03 BB05 BB06 BB11 BB12 BB13 BB14
BB15 BB17 BB18 BB19 BB20 BB26 BB27 BB28 BB30 BB40
CC04 GG03 GG05 GG06 GG07 GG08 GG09 GG12 GG16 GG37
GG43