

(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2004-505651

(P2004-505651A)

(43) 公表日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 29/02	A 6 1 M 29/02	4 C 0 6 0
A 6 1 B 17/04	A 6 1 B 17/04	4 C 0 8 1
A 6 1 B 17/12	A 6 1 B 17/12 3 2 0	4 C 1 6 7
A 6 1 B 17/56	A 6 1 B 17/56	
A 6 1 L 27/00	A 6 1 L 27/00 E	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 27 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2000-610534 (P2000-610534)
 (86) (22) 出願日 平成12年4月13日 (2000. 4. 13)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年10月12日 (2001. 10. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/NL2000/000239
 (87) 国際公開番号 W02000/061203
 (87) 国際公開日 平成12年10月19日 (2000. 10. 19)
 (31) 優先権主張番号 1011779
 (32) 優先日 平成11年4月13日 (1999. 4. 13)
 (33) 優先権主張国 オランダ (NL)

(71) 出願人 500492015
 エレファント デンタル ベー. フェー.
 Elephant Dental B. V
 .
 オランダ国 ホールン フェルレンデ ラ
 ーフェウエフ 10
 Verlengde Lageweg 1
 O, HOORN, NETHERLANDS

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物医学用の補助材または埋込材

(57) 【要約】

本発明は、合金であって、金、白金、パラジウムおよび銀からなる群から選択された1種以上の金属を、合金の重量を基準にして少なくとも60重量%含み、銀は金、白金および/またはパラジウムと必ず組合せて使用され、降伏点が少なくとも200 N/mm²であり、かつ破断伸びが少なくとも8%である合金から製造したステントに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

合金であって、金、白金、パラジウムおよび銀からなる群から選択された 1 種以上の金属を、合金の重量を基準にして少なくとも 60 重量% 含み、銀は金、白金および / またはパラジウムと必ず組合せて使用され、降伏点が少なくとも 200 N/mm^2 であり、かつ破断伸びが少なくとも 8 % である合金から製造したステント。

【請求項 2】

合金が、合金の重量に対して少なくとも 60 重量% の、金とパラジウムの組合せまたは銀とパラジウムの組合せを含むことを特徴とする請求項 1 に記載のステント。

【請求項 3】

金対パラジウムの重量比が 3 : 1 から 0.5 : 1 の間にあることを特徴とする請求項 2 に記載のステント。

【請求項 4】

銀対パラジウムの重量比が 3 : 1 から 0.3 : 1 の間にあることを特徴とする請求項 2 に記載のステント。

【請求項 5】

合金が、イリジウム、インジウム、ガリウム、スズ、チタン、銅、亜鉛およびルテニウムからなる群から選択された 1 種以上の金属を、合金の重量を基準にして少なくとも 0.5 重量% 含むことを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載のステント。

【請求項 6】

合金の降伏点が少なくとも 300 N/mm^2 であることを特徴とする先行する請求項のいずれかに記載のステント。

【請求項 7】

合金の破断伸びが少なくとも 20 % であることを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載のステント。

【請求項 8】

合金がさらに、ロジウム、レニウム、セリウム、ゲルマニウム、ホウ素、鉄、タンタル、ニッケル、コバルト、アルミニウム、ニオブ、ジルコニウム、マンガン、クロム、モリブデンおよびタングステンからなる群から選択された金属の 1 種以上を含むことを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載のステント。

【請求項 9】

合金がさらに、ケイ素および炭素からの 1 種以上の元素を含むことを特徴とする、先行する請求項のいずれかに記載のステント。

【請求項 10】

合金であって、金、白金、パラジウムおよび銀からなる群から選択された 1 種以上の金属を、合金の重量を基準にして少なくとも 60 重量% 含み、銀は金、白金および / またはパラジウムと必ず組合せて使用され、降伏点が少なくとも 200 N/mm^2 であり、かつ破断伸びが少なくとも 8 % である合金の、補助材または埋込材が外気に触れないような部位において人体に適用する生物医学用の補助材または埋込材を製造するための使用。

【請求項 11】

その補助材または埋込材が、ステント、動脈瘤クリップ、心臓弁、閉塞用コイル、縫合材料、人工関節および骨接合材料である、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

合金であって、金、白金、パラジウムおよび銀からなる群から選択された 1 種以上の金属を、合金の重量を基準にして少なくとも 60 重量% 含み、銀は金、白金および / またはパラジウムと必ず組合せて使用され、降伏点が少なくとも 200 N/mm^2 であり、かつ破断伸びが少なくとも 8 % である合金の、生物医学用の補助材または埋込材の核磁気共鳴 (MR) 適合性を増大させるための使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

20

30

40

50

本発明は生物医学用の補助材または埋込材に関する。さらに詳しくは、本発明は、ステント、動脈瘤クリップ、心臓弁、閉塞用コイル、縫合材料、人工関節および骨接合材料などのような生物医学用補助材に関する。

【0002】

ステントは特に、血管狭窄および閉塞の処置のための治療に使用される。特にドクター (Doctor) 処置の後に、収斂したり部分的に閉塞したりしている血管を開いておくためにステントを挿入することが多い。ステントが通常用いられる部位は、心臓の冠状動脈、腎動脈、骨盤動脈および大腿動脈などである。動脈瘤、血管閉塞もしくは狭窄、または動静脈瘻の処置の際に、ステントをプラスチックと組合せて(いわゆる、ステントグラフ)用いることが近年多くなってきた。

10

【0003】

ステントには満たさねばならない要件がいくつかある。まず第一に重要なことは、機械的特性である。典型的には、ステントは細い針金または孔を開けたチューブから構成されるが、たとえば動脈内でステントにかかる荷重はかなりのものになる可能性がある。したがって、ステントは圧力に充分耐え得るだけでなく、十分な弾性も備えていることが重要である。さらに、過敏症、さらには拒絶反応を招かないよう、ステントは生体適合性のある材料で製造しなければならない。

【0004】

現今では磁気共鳴映像法 (MRI) の重要性が増してきているので、血管内で用いるステントでは、磁気共鳴に対する適合性も重要である。現在市販されているステントは金属の合金で製造されている。最もよく使用されている金属はステンレススチール 316 およびニチノール (Nitinol) である。その他時によってタンタルが用いられることもある。機械的特性が好ましいことが理由で最も多用されている材料であるステンレススチール 316 は特に、MRI で用いられる磁場を部分的に乱し、その結果、ステント周辺の血管の画像が著しく損なわれる。MRI においてはニチノールおよびタンタルの方が好ましいが、それでも磁気共鳴に対する適合性が充分とは言えない。

20

【0005】

したがって、公知のステント特にステンレススチール 316 から製造したステントのような好適な機械的特性を有し、しかも同時に、MRI 検査法において画像アーチファクトが最小となるような、改良されたステントの登場が待望されている。また、この新しいステントは生体適合性を有するべきである。

30

【0006】

驚くべきことには、1種以上の貴金属を主体とした特定の合金から製造することによって、そのような望ましい物性をステントに付与することが可能であることが見出された。したがって、本発明は、合金であって、金、白金、パラジウムおよび銀からなる群から選択された1種以上の金属を、合金の重量を基準にして少なくとも60重量%含み、銀は金、白金および/またはパラジウムと必ず組合せて使用され、降伏点が少なくとも200 N/mm² であり、かつ破断伸びが少なくとも8%である合金から製造したステントに関する。

【0007】

本発明にしたがった合金から製造したステントは、従来から使用されてきた材料から製造したステントに比べて、MRI 画像の乱れが顕著に少ないことが判明した。X線を使用するようなより古典的な検査方法がまだ採用されている場合においても、本発明のステントの原料となっている合金ではさらにX線不透過性が高い点で有利である。

40

【0008】

さらに、本発明のステントは、公知のステントが有する機械的特性に比べても同等以上の機械的特性を有している。その上、本発明のステントを製造するための合金は、濡れ特性に優れ、また極めて簡単な方法で加工することが可能である。良好な濡れ特性を有するために、環境からの物質の付着が極めてわずかしか起きない。ここで注目すべきは、それらに加えて、合金物体の表面には酸化物膜が実質的に形成されないことで、これも有利な点

50

と考えられる。その上、本発明のステントは極めて良好な生体適合性を有している。また、ニッケルを使用せずにステントを製造することが可能なことも見出された。ニッケルは、生体内で使用した場合に、多くの人でアレルギー反応を引き起こすという疑いをもたれている金属である。

【0009】

既に述べたように、本発明のステントを製造するための合金は貴金属合金である。合金の重量を基準にして、少なくとも60重量%、好ましくは少なくとも75重量%の貴金属を含んでいる。この文脈においては、貴金属とは、金、白金、パラジウムおよび銀の金属を意味する。さらに重要なことは、合金中の貴金属が銀のみという状態はないということである。もし銀が存在するとすれば、金、白金およびパラジウムからなる群から選択された少なくとも1種の他の元素も合金中に共存させる。好ましくは少なくとも5重量%、さらに好ましくは少なくとも10重量%の金、白金および/またはパラジウムを共存させる。以上のような条件が満たされれば、ステントおよびその他の生物医学用補助材に用いるに十分な機械的特性を有する合金を製造できることが明らかになった。

10

【0010】

好ましい実施態様においては、この合金には金とパラジウムの組合せまたは銀とパラジウムの組合せが含まれる。このような組合せとすることによって、その合金は磁氣的性質および電気伝導性の面において最適なものとなる。MRIで良好な画像を得るためには、合金の磁化率が低く、電気抵抗が大きいことが望ましいことが判っている。

20

【0011】

金およびパラジウムを主体とした合金の場合には、金対パラジウムの相対的な重量比は、好ましくは、3:1から0.5:1の間であり、さらに好ましくは、1.6:1から1:1の間である。銀およびパラジウムを主体とした合金の場合には、銀対パラジウムの相対的な重量比は、好ましくは、3:1から0.3:1の間であり、さらに好ましくは、1.3:1から0.4:1の間である。

30

【0012】

これまでに述べた貴金属に加えて、合金は、好ましくは、数種類のドーピング剤を含む。ドーピング剤の全量は、好ましくは、共存する貴金属の量を基準にして、0.5から40重量%の間であり、さらに好ましくは、4から40重量%の間である。合金は金属だけを含んでいることが好ましく、したがって、ドーピング剤の全量は、好ましくは、共存する貴金属の量に対して調製される。そのため、場合によっては、ドーピング剤の上限は25重量%としてもよい。

40

【0013】

好ましいことではないが、非常に少量の不純物の存在を排除することが不可能であることは明らかである。たとえば、非常に少量のケイ素または炭素が存在したとしても、そのために、克服できないような障害が起きるわけではない。これらの物質は、好ましくは、ケイ素の場合で1.5重量%をこえる量、炭素の場合で1重量%をこえる量では存在しない。

【0014】

ドーピング剤は好ましくは、イリジウム、インジウム、ガリウム、スズ、チタン、銅、亜鉛、およびルテニウムからなる群から選択される。ここに挙げたドーピング剤は個別に使用しても、相互に組合せて使用してもよい。これらのドーピング剤は合金の性質、特に機械的特性に特に好ましい影響を与えることが見出されている。前掲のドーピング剤は好ましくは、以下の量で存在する：

40

イリジウムは30重量%まで、より好ましくは0.1から10重量%まで、

インジウムは20重量%まで、より好ましくは1から10重量%まで、

ガリウムは20重量%まで、より好ましくは1から10重量%まで、

スズは20重量%まで、より好ましくは1から10重量%まで、

チタンは40重量%まで、好ましくは15重量%まで、より好ましくは0.5から5重量%まで、

50

銅は20重量%まで、好ましくは15重量%まで、より好ましくは1から5重量%まで、亜鉛は20重量%まで、好ましくは10重量%まで、より好ましくは1から6重量%まで、そして、ルテニウムは20重量%まで、好ましくは10重量%まで、より好ましくは0.1から1重量%まで、である。

【0015】

これらの量のドーピング剤を含有する合金からステントを製造すれば、優れた機械的特性とともに、MRIにおける画像の人為的な影響も非常に小さなものとなる。

【0016】

上に述べたドーピング剤に加えてさらに、ロジウム、レニウム、セリウム、ゲルマニウム、ホウ素、鉄、タンタル、ニッケル、コバルト、アルミニウム、ニオブ、ジルコニウム、マンガン、クロム、モリブデンおよびタングステンからなる群から選択した金属を共存させてもよい。これらの金属もまた、個別に使用しても、組合せて使用してもよい。これらの金属を次に規定する量で使用した場合には特に、これらのドーピング剤によって、本発明に関わる合金の物性に好ましい影響を与えることが可能となる。しかしながら、ここでのドーピング剤による効果は一般的に、先に述べたドーピング剤による効果よりは幾分低いものとなるであろう。この第2の群のドーピング剤の好ましい量は、次の通りである：ロジウムは30重量%まで、好ましくは10重量%まで、より好ましくは0.1から1重量%まで、

レニウムは5重量%まで、より好ましくは0.1から1重量%まで、

セリウムは5重量%まで、より好ましくは0.1から1重量%まで、

ゲルマニウムは5重量%まで、より好ましくは0.1から3重量%まで、

ホウ素は3重量%まで、より好ましくは0.1から0.5重量%まで、

鉄は5重量%まで、より好ましくは0.1から3重量%まで、

タンタルは5重量%まで、より好ましくは0.1から2重量%まで、

ニッケルは30重量%まで、より好ましくは1から10重量%までであるが、さらに好ましくは全く含有しない、

コバルトは30重量%まで、より好ましくは1から10重量%まで、

アルミニウムは3重量%まで、より好ましくは0.1から1重量%まで、

ニオブは15重量%まで、より好ましくは1から5重量%まで、

ジルコニウムは5重量%まで、より好ましくは0.1から2重量%まで、

マンガンは5重量%まで、より好ましくは0.1から2重量%まで、

クロム、モリブデンおよびタングステンはその合計が5重量%まで、より好ましくは0.1から1重量%まで、である。

【0017】

本発明では、ステントを製造するための合金は、その降伏点が少なくとも200 N/mm²、そして破断伸びが少なくとも8%でなければならない。好ましくは、その降伏点が少なくとも300 N/mm²、そして破断伸びが少なくとも20%である。合金の組成を適切に選択すれば、その降伏点が400 N/mm²以上で、かつ破断伸びが約30%のものを得ることができることが判った。

【0018】

本発明の枠組みにおいては、降伏点とは、硬焼鈍し(hard-anneal)された合金についてISO6892にしたがって測定したものと定義する。本発明では、破断伸びとは、軟焼鈍し(soft-annealing)した合金について、同じくISO6892に従って測定したものと定義する。硬焼鈍しまたは軟焼鈍しがかかる条件は、合金組成物の硬焼鈍しまたは軟焼鈍しそれぞれが最適となる条件である。当業技術者ならば、当業通常の技量によってこれらの条件を選択することが可能であろう。降伏点と破断伸びを測定するには、測定すべき合金から作成した試験片を引張試験機にかけて徐々に荷重をかけて、破断に至らしめる。試験片にかかった力をグラフ表示し、破断伸びは試験前後における試験片の平行部分の長さを測定して求める。さらに詳しくは、この試験の結果から次

10

20

30

40

50

の方法で以下の量を計算することができる：

・引張強度 = F_{max} / A (N / mm^2)、ここで F_{max} はかかった最大引張力 (ニュートンで表現) であり、 A は破断前の試験片の平行部分の断面積 (mm^2 で表現) であり、

・降伏点 = F_1 / A (N / mm^2)、ここで F_1 は 0.2% 永久伸びにおける引張力 (ニュートンで表現) であり、

・破断伸び = $[(L_1 - L_0) / L_0] * 100\%$ 、ここで L_1 は試験後の試験片の平行部分の長さであり、 L_0 は試験前のそれと同じ部分の長さである。

【0019】

機械的特性に関わる上記の要件を満たす目的で、合金の組成、特にそれに共存させるドーピング剤の種類と量を選択することは、当業通常の技量を用いることによって、当業技術者ならば可能であろう。 10

【0020】

合金の調製は、偶然にもたとえば歯科的な応用においても公知であるが、欧州特許出願第 0 598 431 号に記載されている方法で実施できる。ここで重要なのは、均一な組成の合金を得ることである。

【0021】

参照される公知の調製法は、目的の金属を目的の量で含む熔融物を作り、その熔融物を鑄造してインゴットを作成し、焼戻し (tempering) によって均質化させ、冷却、硬化させる (hardening) 工程を含む。焼戻しは 650 から 1200 の間の温度で実施することができる。焼戻しは好ましくは温度約 900 で実施される。冷却は、好ましくは、焼戻した合金を水中で冷却することによって行われる。最適な物性を得るためには、冷却は好ましくは、急速に行われる (焼戻し処理の直後に)。好ましくは、この冷却した合金を次いで、ロールにかけて薄物にしたり、延伸によって針金状にしたりする。好ましくは圧延は、温度 650 ~ 1200、好ましくは約 900 における焼戻しと交互に、複数の工程で行われる。その結果として生じる合金の硬化処理 (hardening)、好ましくは温度 400 ~ 700、より好ましくは温度 500 ~ 650 で行われる。 20

【0022】

この合金からステントを通常の方法によって形成することが可能である。本発明においてはこの合金から、すべての公知の種類ステントを製造することができる。例を挙げれば、動脈用ステントで、たとえば、腹部動脈、骨盤動脈、大腿動脈、上行頸動脈、腎動脈および冠状動脈に用いるステント、静脈用のステントでこれには大静脈用および TIPS (経頸静脈性肝内門脈体循環短絡) 用のステントが含まれ、バルーン拡張性または自己拡張性のステント、被覆ステント、ステントグラフトおよびエンドグラフト (すなわち、動脈瘤および狭窄性血管疾患の治療のために血管補綴材料と組合せたステントで、腹部大動脈瘤への応用を含む) からなる群、および、非血管用ステントで、たとえば、胆管用、胃腸管用、泌尿器用、気管支用のステントなどである。各種のステント、その形状および応用例などについては、以下の書物が参考となる。ベッカー (Becker) G. J. 「血管用ステント (Vascular stents)」およびデイク (Dake) M. D. 「胸部大動脈瘤治療のための血管内ステントグラフトの経腔的配置 (Transluminal Placement of Endovascular Stent-Grafts for the Treatment of Thoracic Aortic Aneurysms)」、いずれもバウム (Baum) S. およびペンテコスト (Pentecost) M. J. 編『アブラムズ血管造影法 (Abrams' Angiography)』のそれぞれ第 85 ~ 118 ページおよび第 356 ~ 365 ページ (リトル・ブラウン & Co. (Little, Brown & Co.)、ボストン、1997) およびホプキンソン (Hopkinson) B. ら、『大動脈瘤のための血管外科 (Endovascular Surgery for Aortic Aneurysms)』(サウンダース (Saunders) W. B.、ロンドン、1997)。 30 40 50

【0023】

本発明のステントを製造するための合金はその他の生物医学用補助材または埋込材を製造する際にも適していることが判明した。本発明の枠組みにおいては、「生物医学用補助材または埋込材」とは、体内に永久的または一時的に設置する、身体にとって異物となるような対象物すべてを含むと理解されたい。これらの対象物はしばしば、全面的あるいは部分的に障害のある身体の機能を維持・置換したり、身体のある種の機能または身体の一部の回復を支援したりするために用いられる。本明細書に含まれる補助材・埋込材は特に、機械的な物性もMRI的な性質も共に重要な用途において、外気には触れない部位で人体内で使用されるものであり、実際のところ、歯科領域に属さないすべての用途が含まれると理解されたい。

10

【0024】

したがって、本発明はさらに、そのような生物医学用補助材または埋込材を製造するために上記の合金を使用することに関するものでもある。そのような補助材・埋込材の例を挙げれば、動脈瘤クリップ、心臓弁、閉塞用コイル（動脈、静脈および動脈瘤の治療のための閉塞用）、縫合材料、人工関節および骨接合材料、たとえば、骨構造を外科的に再構築するためのネジ、ピンそれに平板などがある。

【0025】

例とともに、上記の補助材の応用および可能な形状に関する記述は以下の参考文献に見出される。ポラック (Pollak) J. S.、ホワイト (White) R. I.、「機械的閉栓剤 (Mechanical Embolic Agents) (バウム (Baum) S. およびペンテコスト (Pentecost) M. J. 編『アブラムズ血管造影法 (Abrams' Angiography)』第55~79ページ (リトル・ブラウン & Co. (Little, Brown & Co.)、ボストン、1997) (閉塞用コイル)、ヤサルギル (Yasargil) M. G.『ミクロ神経外科』第212~213および第245~271ページ (ジョージ・ティーム・フェルラーク (George Thieme Verlag)、ニューヨーク、1984) (動脈瘤クリップ)、カーリン (Kirilin) J. W.、バラット=ボイエス (Barratt-Boyes) B. G.『心臓外科第2版』第1巻、第11章、第474~476ページ (チャーチル・リビングストーン・Inc. (Churchill Livingstone Inc.)、ニューヨーク、1993) (心臓弁および縫合材)、ムラー (Muller) M. E.、アルゴウアー (Allgower) M.、シュナイダー (Schneider) R.、ウィリネガー (Willenegger) H.『骨接合マニュアル』(スプリングァー・フェルラーク (Springer Verlag)、1979)、およびブラウナー (Browner) B. D.、エドワーズ (Edwards) C. C.『髄内釘固定法の科学と実技 (The Science and Practice of Intramedullary Nailing)』(リー&フェビガー (Lee & Febiger)、1987) (いずれも、骨用ネジ、骨用ピン、骨用平板)、および、レモンズ (Lemons) J. E.「金属合金 (Metallic Alloys)」およびランド (Rand) J. A.ら「セメント化膝関節全形成 (Cemented Total Knee Arthroplasty)」(モレイ (Morrey) B. F. 編、『関節置換形成術 (Joint Replacement Arthroplasty)』、それぞれ第13~22および第1007~1021ページ、チャーチル・リビングストーン (Churchill Livingstone)、ニューヨーク、1991)、および同本第147~240、第275~329および第419~436ページ (人工関節)。

20

30

40

【0026】

これまでの記述および以下の実施例においては、特に記さない限り、百分率はすべて合金の重量を基準とした重量%である。

【0027】

実施例

欧州特許出願 A 第 0 5 9 8 4 3 1 に記載された手順にならって、以下の組成の合金を

50

調製した。

【0028】

合金A： 金 0.1重量%

白金 0.5重量%

パラジウム 60.6重量%

銀 28.0重量%

スズ 7.3重量%

インジウム 2.0重量%

ガリウム 1.2重量%

亜鉛 0.2重量%

ルテニウム 0.1重量%

合金B： 金 2.0重量%

パラジウム 78.9重量%

銅 10.0重量%

ガリウム 9.0重量%

イリジウム 0.1重量%

合金C： 金 52.0重量%

パラジウム 38.0重量%

インジウム 8.2重量%

ガリウム 1.6重量%

銀 0.1重量%

レニウム 0.1重量%

合金D： 金 77.1重量%

白金 7.7重量%

パラジウム 9.5重量%

銀 2.0重量%

インジウム 3.5重量%

イリジウム 0.2重量%

10

20

【0029】

これらの合金について、降伏点と破断伸びをISO6892にしたがって測定した。さらに、これらの合金から製造したステントについて、生体適合性、アレルギー性、X線不透過性、MRI画像、および濡れの様子を調べた。生体適合性を調べるためには、EN10993標準(1996)を利用したが、特に細胞毒性および変異原性に注目した。本発明によるステントはこの標準に適合することが判った。濡れを調べるために、試験片を研磨し、その上に等量の水、生理食塩液、それに血液を連続して滴下した。液滴の形状から濡れの様子を判断した(液滴が扁平になっているほど濡れ性が大きく、したがって物質の付着も多くなる)。

30

【0030】

硫酸銅溶液を満たしたプラスチック容器にステントを入れてMRI画像を計測したが、これは生体外でのMR試験としては好適な方法である。この硫酸銅溶液の濃度は約1g/リットルであった。標準の1.5テスラのMRスキャナーとグラジエント・エコー・シークエンス(gradient echo sequence)(フィリップス(Philips)ACS-NT)を利用して、ステントの画像を測定し、信号損失を求めた。

40

【0031】

前記の物性について、本発明による上記の合金からのステントを、市販のステントと比較した。これら市販のステントの物性は、物性表から引用した。ステンレススチール316(RVS316)については、『シュタールシュリュッセル(Stahlschlues sel)』(フェルラク・シュタールシュリュッセル・ヴェークスト(Verlag Stahlschlues sel Wegst) GmbH、1983)を用いた。ニチノールについてのデータは、『ダス・デンタル・ヴァデメクム(Das dental V

50

a demecum)』(ドイチェ・エルツテ・フェルラーク(D e u t s c h e A e r z t e V e r l a g)、No. 5、1989)から引用した。タンタルについてのデータはISO 6892による引張試験を実施して得た実験値である。結果を以下の表に示した。

【0032】

【表1】

本発明によるステントのデータ

	合金A	合金B	合金C	合金D
降伏点 (N/mm ²)	560	900	600	600
破断伸び (%)	28	14	18	8
生体適合性	良	良	良	良
アレルギー性	なし	なし	なし	なし
X線不透過性	良	良	良	良
MR I 画像	非常に良	良	良	良
濡れの様子	良	良	良	良

10

【0033】

【表2】


市販ステントのデータ

	RVS316*	ニチノール**	タンタル***
降伏点 (N/mm ²)	約205	約300	約200
破断伸び (%)	約45	約40	約35
生体適合性	可	可	良
アレルギー性	ニッケル含有	ニッケル含有	なし
X線不透過性	可	中程度	不可
MR I 画像	不可	可	可
濡れの様子	良	中程度	不可

30

*Wallstent (商標)、**Memotherm (商標)、***Strecker (商標)

【国際公開パンフレット】

PCT		WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION International Bureau		
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)				
(51) International Patent Classification 7 : A61L 27/04, 31/14, 27/50, 31/02	AI	(11) International Publication Number: WO 00/61203		
		(43) International Publication Date: 19 October 2000 (19.10.00)		
(21) International Application Number: PCT/NL00/00239		(81) Designated States: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).		
(22) International Filing Date: 13 April 2000 (13.04.00)				
(30) Priority Data: 1011779 13 April 1999 (13.04.99) NL				
(71) Applicants (for all designated States except US): ELEPHANT DENTAL B.V. [NL/NL]; Verlegde Lageweg 10, NL-1628 PM Hoom (NL). ACADEMISCH ZIEKENHUIS ROTTERDAM DIJKZIGT [NL/NL]; Dr. Molewaterplein 40, NL-3015 GD Rotterdam (NL).				
(72) Inventors; and		Published		
(73) Inventors/Applicants (for US only): VAN DIJK, Bastiaan, Philip [NL/NL]; Slochterwaard 116, NL-1824 KS Alkmaar (NL). VAN DIJK, Lukas, Carolus [NL/NL]; Mathenesserlaan 485, NL-3023 GL Rotterdam (NL).		<i>With international search report.</i>		
(74) Agent: PRINS, A., W.; Verenigde, Nieuwe Parklaan 97, NL-2587 BN The Hague (NL).				
(54) Title: BIOMEDICAL AID OR IMPLANT				
(57) Abstract				
The invention relates to a stent manufactured from an alloy which contains at least 60 % by weight, based on the weight of the alloy, of one or more metals selected from the group of gold, platinum, palladium and silver, silver being used only in combination with gold, platinum and/or palladium, and the alloy having a yield point of at least 200 N/mm ² and an elongation at break of at least 8 %.				

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BV	Bolivia	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

Title: Biomedical aid or implant

This invention relates to a biomedical aid or implant. This invention relates in particular to biomedical aids such as stents, aneurysm clips, cardiac valves, occlusion coils, suture materials, artificial joints and osteosynthesis materials.

Stents are used in medicine inter alia for treating vascular stenoses and occlusions. In particular after Dotter treatments, stents are introduced into, often constricted or locally occluded, blood vessels to hold them open. Conventional areas of stent application are the coronary arteries in the heart, renal arteries, pelvic arteries and femoral arteries. Since a few years, stents have been used in combination with plastic (so-called stent-grafts) for the treatment of aneurysms, vascular occlusions or constrictions or arteriovenous fistulas.

A stent must satisfy a number of requirements. Important, first of all, are the mechanical properties. A stent is typically built up from thin wires or from a tube in which holes are provided, whilst the forces a stent is subject to in, for instance, an artery, can be considerable. Therefore it is important that the stent can resist sufficient pressure, but also that the stent is sufficiently elastic. Further, a stent must be made of biocompatible material, so as not to give rise to hypersensitivity phenomena or even rejection phenomena.

For intravascularly used stents, at present, with the growing importance of Magnetic Resonance Imaging (MRI), MR compatibility is important. The stents commercially available at present are manufactured from a metal alloy. The alloys used most are 'Stainless Steel 316' and Nitinol. Another material that is sometimes used is tantalum. Particularly Stainless Steel 316, the material used most because of its favorable mechanical properties, induces a local disturbance of the magnetic field used in MRI, to the extent that imaging the blood vessel adjacent the stent is seriously impeded. Although Nitinol and tantalum behave more favorably in MRI, their MR compatibility is not considered to be sufficiently good.

Accordingly, there is a need for an improved stent which has the favorable mechanical properties of the known stents, in particular of the stents manufactured of Stainless Steel 316, while at the same time exhibiting minor image artifact in MRI examination. Also, the new stent should be biocompatible.

Surprisingly, it has presently been found that the desired properties can be given to a stent by manufacturing it from a specific alloy based on one or more precious metals. Accordingly, the invention relates to a stent manufactured from

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

2

an alloy which contains at least 60% by weight, based on the weight of the alloy, of one or more metals selected from the group of gold, platinum, palladium and silver, silver being used only in combination with gold, platinum and/or palladium, and the alloy having a yield point of at least 200 N/mm² and an elongation at break of at least 8%.

5 A stent manufactured from an alloy according to the invention has been found to yield significantly less disturbance of MRI images than does a stent manufactured from the materials conventionally used heretofore. In those cases where the more classic examination methods based on the use of X-rays are still employed, it is of advantage that the alloy of which the present stent is made
10 further has a high radiopacity.

Further, the present stent possesses mechanical properties which are at least as good as those of the known stents. Furthermore, the alloy of which the present stent is manufactured has excellent wetting properties and can be
15 processed in a very simple manner. By virtue of the favorable wetting properties, adhesion of substances from the environment takes place to a very minor extent only. It is to be noted here that, moreover, substantially no oxide film is formed on the surface of an object of the alloy, which is considered to be of advantage. Further, the present stent has a very good biocompatibility. It has been found that
20 it is possible to make the stent nickel-free. Nickel is a material which is suspected to provoke allergic reactions in many people when used in vivo.

As stated, the alloy of which the present stent is manufactured is a precious metal alloy. At least 60% by weight, preferably at least 75% by weight, based on the weight of the alloy, consists of precious metal. In this connection, by the
25 precious metals are meant the metals gold, platinum, palladium and silver. Of importance is further that silver is not the only precious metal in the alloy. If silver is present, at least one other element from the group of gold, platinum and palladium will be present in the alloy. Preferably, at least 5% by weight, more preferably at least 10% by weight, of gold, platinum and/or palladium is present. It
30 has been found that when these conditions are met, an alloy is provided whose mechanical properties are sufficient for use in stents and other biomedical aids.

In a preferred embodiment, the alloy contains a combination of gold and palladium or a combination of silver and palladium. It has been found that
35 through these combinations the alloy attains an optimum in magnetic properties and electrical conductivity. It has been found that to achieve good imaging in MRI,

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

3

it is desirable that the alloy has a low magnetic susceptibility and a high electrical resistance.

When the alloy is based on a combination of gold and palladium, the relative weight ratio between gold and palladium will preferably be between 3:1 and 0.5:1, more preferably between 1.6:1 and 1:1. When the alloy is based on a combination of silver and palladium, the relative weight ratio between silver and palladium will preferably be between 3:1 and 0.3:1, more preferably between 1.3:1 and 0.4:1.

In addition to the precious metals referred to, the alloy preferably contains a number of dopes. The total amount of dopes is preferably between 0.5 and 40% by weight, more preferably between 4 and 40% by weight, depending on the amount of precious metal present. It is preferred that the alloy contains only metals, so that the total amount of dopes is preferably adjusted to the amount of precious metals present. Accordingly, in certain cases, the upper limit of the amount of dopes can be 25% by weight.

It will be clear that, though less desirable, the presence of very small amounts of impurities cannot be precluded. For instance, it does not constitute an insurmountable objection when very small amounts of silicon or carbon are present. These substances are preferably not present in amounts greater than 1.5% by weight for silicon and 1% by weight for carbon.

The dopes are preferably selected from the group of iridium, indium, gallium, tin, titanium, copper, zinc, and ruthenium. The dopes mentioned can be used both separately and in mutual combinations. It has been found that these dopes have a particularly favorable influence on the properties, in particular the mechanical properties, of the alloy. The dopes referred to are preferably present in the following amounts:

Iridium up to 30% by weight, more preferably from 0.1 to 10% by weight;
Indium up to 20% by weight, more preferably from 1 to 10% by weight;
Gallium up to 20% by weight, more preferably from 1 to 10% by weight;
Tin up to 20% by weight, more preferably from 1 to 10% by weight;
Titanium up to 40% by weight, preferably up to 15% by weight, more preferably from 0.5 to 5% by weight;
Copper up to 20% by weight, preferably up to 15% by weight, more preferably from 1 to 5% by weight;
Zinc up to 20% by weight, preferably up to 10% by weight, more preferably from 1 to 6% by weight; and

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

4

Ruthenium up to 20% by weight, preferably up to 10% by weight, more preferably from 0.1 to 1% by weight.

By manufacturing a stent from an alloy which contains these amounts of dopes, excellent mechanical properties are combined with a very minor image artifact in MRI.

In addition to the dopes already mentioned, further, a metal can be present, selected from the group of rhodium, rhenium, cerium, germanium, boron, iron, tantalum, nickel, cobalt, aluminum, niobium, zirconium, manganese, chromium, molybdenum and tungsten. These metals too can be used both separately and in combinations. In particular when they are used in the amounts specified hereinafter, these dopes too can have a favorable effect on the alloy properties relevant to the invention. Nonetheless, the effect of these dopes will generally be somewhat less than that of the above-discussed dopes. The preferred amounts of this second group of dopes are:

Rhodium up to 30% by weight, preferably up to 10% by weight, more preferably from 0.1 to 1% by weight;
Rhenium up to 5% by weight, more preferably from 0.1 to 1% by weight;
Cerium up to 5% by weight, more preferably from 0.1 to 1% by weight;
Germanium up to 5% by weight, more preferably from 0.1 to 3% by weight;
Boron up to 3% by weight, more preferably from 0.1 to 0.5% by weight;
Iron up to 5% by weight, more preferably from 0.1 to 3% by weight;
Tantalum up to 5% by weight, more preferably from 0.1 to 2% by weight;
Nickel up to 30% by weight, more preferably from 1 to 10% by weight, still more preferably entirely absent;
Cobalt up to 30% by weight, more preferably from 1 to 10% by weight;
Aluminum up to 3% by weight, more preferably from 0.1 to 1% by weight;
Niobium up to 15% by weight, more preferably from 1 to 5% by weight;
Zirconium up to 5% by weight, more preferably from 0.1 to 2% by weight;
Manganese up to 5% by weight, more preferably from 0.1 to 2% by weight;
Chromium, molybdenum and tungsten jointly up to 5% by weight, more preferably from 0.1 to 1% by weight.

According to the invention, the alloy for manufacturing a stent must have a yield point of at least 200 N/mm² and an elongation at break of at least 8%. Preferably, the yield point is at least 300 N/mm² and the elongation at break is at least 20%. It has been found that through a suitable choice of the composition of

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

5

the alloy, a yield point can be achieved of more than 400 N/mm² with an elongation at break of about 30%.

In the framework of the invention, the yield point is defined as measured according to ISO 6892 on an alloy which has been hard-annealed. The elongation at break is defined, according to the invention, as measured according to the same ISO 6892 on an alloy which has been soft-annealed. The conditions under which hard-annealing or soft-annealing occurred, are the optimum conditions for respectively hard- and soft-annealing the composition of the alloy. The artisan will be capable of choosing these on the basis of his ordinary skill in the art. For the measurement of the yield point and the elongation at break, a bar manufactured of the alloy to be measured is loaded incrementally on a tensile strength tester until break. The forces exerted on the bar are graphically represented and the elongation at break is determined by measuring the length of the parallel part of the bar before and after the test. More particularly, the following quantities can be calculated from the results of this test, in the following manner:

- tensile strength = $\frac{F_{\max}}{A}$ N/mm², where F_{\max} is the highest tensile force

applied (expressed in Newton) and A is the surface area of the cross section of the parallel part of the bar prior to break (expressed in mm²);

- yield point = $\frac{F_1}{A}$ N/mm², where F_1 is the tensile force (expressed in

Newton) at 0.2% permanent elongation; and

- elongation at break = $\frac{L_1 - L_0}{L_0} * 100\%$, where L_1 is the length of the

parallel part of the bar after the test, and L_0 is that same length before the test.

On the basis of his ordinary skill in the art, the artisan will be able to choose the composition of the alloy, in particular the nature and amount of the dopes present therein, such that the above-mentioned requirements regarding the mechanical properties are met.

The preparation of the alloy, which, incidentally, is known as such for, for instance, applications in dentistry, can be carried out as described in European patent application 0 598 431. Important here is that an alloy of a homogeneous composition is obtained.

The known preparation referred to comprises the steps of preparing a melt comprising the desired metals in the desired amounts, casting the melt to form an ingot, homogenizing by tempering, cooling and hardening. Tempering can be carried out at a temperature between 650 and 1200°C. Preferably, tempering is

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

6

done at a temperature of about 900°C. Cooling is preferably carried out by cooling the tempered alloy in water. To obtain optimum properties, preferably, cooling is done fast (immediately after tempering). Preferably, the cooled alloy is subsequently rolled out to a smaller thickness or drawn into a wire. Rolling preferably occurs in different steps, alternated by a tempering at a temperature of 650-1200°C, preferably about 900°C. The eventual hardening of the alloy preferably occurs at a temperature of 400-700°C, more preferably at a temperature of 500-650°C.

Of the alloy, a stent can be formed in a conventional manner. According to the invention, the alloy can be used for manufacturing all known kinds of stents. Examples are stents for arterial applications, such as in the abdominal, pelvic, femoral, cervical, renal and coronary arteries, stents for venous applications, including applications in the venae cavae and application in TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt), stents of the balloon-expandable or self-expandable type, the group formed by covered stents, stent-grafts, and endografts (i.e. stents combined with vascular prosthetic material for treating aneurysmal and stenosing vascular disease including application in abdominal aortic aneurysm), and stents for non-vascular applications, such as hepatobiliary, gastrointestinal, urological and bronchial applications. For a description of examples of different stents, their form and applications, reference is made to Becker G.J., 'Vascular stents' and Dake M.D., 'Transluminal Placement of Endovascular Stent-Grafts for the Treatment of Thoracic Aortic Aneurysms', both from Abrams' Angiography, Ed. Baum S., Pentecost M.J., Little, Brown & Co., pp. 85-118 and 356-365, respectively, Boston 1997; and Hopkinson B. et al., 'Endovascular Surgery for Aortic Aneurysms', Saunders W.B., London 1997.

It has further been found that the alloy of which the present stent is manufactured is suitable for manufacturing other biomedical aids or implants. In the framework of the invention, the term 'biomedical aids or implants' is understood to include all objects foreign to the body, which are permanently or temporarily deployed in the body. Often, these objects serve to support or replace body functions which have failed wholly or partly, and/or to assist in restoring certain body functions or parts of the body. The aids/implants involved here are particularly those where in a comparable manner the mechanical properties and MRI properties play a role, and which are utilized in the human body at a site where they are not exposed to the atmosphere, which is in effect understood to include all applications not belonging to dentistry.

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

7

Accordingly, the invention further relates to the use of the above-described alloy for manufacturing such biomedical aids or implants. Examples of such aids/implants comprise aneurysm clips, cardiac valves, occlusion coils (for therapeutic occlusion of arteries, veins and aneurysms), suture materials, artificial joints and osteosynthesis materials, such as screws, pins and plates for the purpose of surgical reconstruction of bone structures.

For a description of examples, as well as the applications and possible forms of the aids mentioned, reference is made to Pollak J.S., White R.I., 'Mechanical Embolic Agents', Abrams' Angiography, Ed. Baum S., Pentecost M.J., Little, Brown & Co., pp. 55-79, Boston 1997 (occlusion coils); Yasargil, M.G., 'Microneurosurgery', George Thieme Verlag, pp. 212-213 and 245-271, New York 1984 (aneurysm clips); Kirlin J.W., Barratt-Boyes B.G., 'Cardiac Surgery', 2nd edition, vol. 1, ch. 11, pp. 474-476, Churchill Livingstone Inc., New York 1993 (cardiac valves and sutures); Muller M.E., Allgower M., Schneider R., Willenegger H., 'Manual of Osteosynthesis', Springer Verlag 1979 and Browner B.D., Edwards C.C., 'The Science and Practice of Intramedullary Nailing', Lea & Febiger 1987 (both bone screws, bone pins and bone plates); and Lemons J.E., 'Metallic Alloys' and Rand J.A. et al., 'Cemented Total Knee Arthroplasty', both from 'Joint Replacement Arthroplasty', Ed. Morrey B.F., Churchill Livingstone, pp. 13-22 and 1007-1021, respectively, New York 1991, and pp. 147-240, 275-329 and 419-436 from the same book (artificial joints).

In the above text and the following example, all percentages are by weight and based on the total weight of the alloy, unless specified otherwise.

Example

Analogously to the procedure described in the Example of EP-A-0 598 431, the alloys were prepared with the following compositions:

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

8

	Alloy A:	Au	0.1% by weight
		Pt	0.5% by weight
		Pd	60.6% by weight
5		Ag	28.0% by weight
		Sn	7.3% by weight
		In	2.0% by weight
		Ga	1.2% by weight
		Zn	0.2% by weight
10		Ru	0.1% by weight
	Alloy B:	Au	2.0% by weight
		Pd	78.9% by weight
		Cu	10.0% by weight
15		Ga	9.0% by weight
		Ir	0.1% by weight
	Alloy C:	Au	52.0% by weight
		Pd	38.0% by weight
20		In	8.2% by weight
		Ga	1.6% by weight
		Ag	0.1% by weight
		Re	0.1% by weight
25	Alloy D:	Au	77.1% by weight
		Pt	7.7% by weight
		Pd	9.5% by weight
		Ag	2.0% by weight
		In	3.5% by weight
30		Ir	0.2% by weight.

Of these alloys, the yield point and the elongation at break were determined in accordance with ISO 6892. Further, stents were manufactured from the alloys examined for their biocompatibility, allergenicity, radiopacity, MRI image and wetting picture. For examining biocompatibility, use was made of the standard EN 10993 from 1996, consideration being given inter alia to cytotoxicity

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

9

and mutagenicity. The stents according to the invention were found to meet the standard. Wetting was tested by polishing a sample and successively dripping equal amounts of water, physiological saline solution and blood on it. The shape of the drop then gives a picture of the wetting (the flatter the drop, the more wetting, and hence more adhesion of substances).

5 The MRI image was determined by placing a stent in a plastic vessel filled with a copper sulfate solution suitable for *in vitro* MR testing. The concentration of copper sulfate was about 1 gram per liter. With a standard 1.5 Tesla MR scanner and gradient echo sequences (Philips ACS-NT), images of the stents were made

10 and examined for signal loss.

The stents of the above alloys according to the invention were compared with commercially available stents for the properties mentioned. The properties of these stents were derived from tables. For Stainless Steel 316 (RVS 316) use was made of the 'Stahlschlüssel', Verlag Stahlschlüssel Wegst GmbH, 1983. The data of Nitinol were derived from 'Das dental Vademecum', Deutsche Ärzte Verlag, no. 15, 1989. The data of tantalum are based on experimental data obtained by doing tensile tests according to ISO 6892. The results are represented in the tables below.

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

10

Table I: data of stents according to the invention

	Alloy A	Alloy B	Alloy C	Alloy D
Yield point (N/mm ²)	560	900	600	600
Elongation at break (%)	28	14	18	8
Biocompatibility	good	good	good	good
Allergenicity	none	none	none	none
Radiopacity	good	good	good	good
MRI-image	very good	good	good	good
Wetting picture	good	good	good	good

5 Table II: data of commercially available stents

	RVS 316 [*]	Nitinol ^{**}	Tantalum ^{***}
Yield point (N/mm ²)	approx. 205	approx. 300	approx. 200
Elongation at break (%)	approx. 45	approx. 40	approx. 35
Biocompatibility	reasonable	reasonable	good
Allergenicity	Nickel-containing	Nickel-containing	none
Radiopacity	reasonable	moderate	poor
MRI-image	poor	reasonable	reasonable
Wetting picture	good	moderate	poor

* Wallstent®

** Memotherm®

*** Strecker®

WO 00/61203

PCT/NL00/00239

11

CLAIMS

1. A stent manufactured from an alloy which contains at least 60% by weight, based on the weight of the alloy, of one or more metals selected from the group of gold, platinum, palladium and silver, silver being used only in combination with gold, platinum and/or palladium, and the alloy having a yield point of at least 200 N/mm² and an elongation at break of at least 8%.
5
2. A stent according to claim 1, wherein the alloy contains at least 60% by weight, based on the weight of the alloy, of a combination of gold and palladium, or of a combination of silver and palladium.
3. A stent according to claim 2, wherein the weight ratio of gold : palladium is between 3:1 and 0.5:1.
10
4. A stent according to claim 2, wherein the weight ratio of silver : palladium is between 3:1 and 0.3:1.
5. A stent according to any one of the preceding claims, wherein the alloy contains at least 0.5% by weight, based on the weight of the alloy, of one or more metals selected from the group of iridium, indium, gallium, tin, titanium, copper, zinc, and ruthenium.
15
6. A stent according to any one of the preceding claims, wherein the alloy has a yield point of at least 300 N/mm².
7. A stent according to any one of the preceding claims, wherein the alloy has an elongation at break of at least 20%.
20
8. A stent according to any one of the preceding claims, wherein the alloy further contains one or more of the metals selected from the group of rhodium, rhenium, cerium, germanium, boron, iron, tantalum, nickel, cobalt, aluminum, niobium, zirconium, manganese, chromium, molybdenum and tungsten.
9. A stent according to any one of the preceding claims, wherein the alloy further contains one or more elements from the group of silicon and carbon.
25
10. Use of an alloy which contains at least 60% by weight, based on the weight of the alloy, of one or more metals selected from the group of gold, platinum, palladium and silver, silver being used only in combination with gold, platinum and/or palladium, and the alloy having a yield point of at least
30 200 N/mm² and an elongation at break of at least 8%, for manufacturing a biomedical aid or implant for application in the human body at a site where the aid or implant is not exposed to the atmosphere.

WO 00/61283

PCT/NL00/00239

12

11. Use according to claim 10, wherein the aid or implant is a stent, aneurysm clip, cardiac valve, occlusion coil, suture material, artificial joint or osteosynthesis material.

12. Use of an alloy which contains at least 60% by weight, based on the weight of the alloy, of one or more metals selected from the group of gold, platinum, palladium and silver, silver being used only in combination with gold, platinum and/or palladium, and the alloy having a yield point of at least 200 N/mm² and an elongation at break of at least 8%, for increasing the MR compatibility of a biomedical aid or implant.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l. Application No. PCT/NL 00/00239
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61L27/04 A61L31/14 A61L27/50 A61L31/02		
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 A61L		
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, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 809 998 A (CORDIS) 3 December 1997 (1997-12-03) page 2, line 11 page 3, line 5 - line 6	1-5, 8, 10, 11
X	EP 0 743 047 A (MEDICAL UNIVERSITY OF SOUTH CAROLINA) 20 November 1996 (1996-11-20) claims 1,5	10, 11
X	EP 0 455 929 A (THERA) 13 November 1991 (1991-11-13) column 4, line 5 - line 8	10, 11
X	DE 295 18 932 U (REUL J.) 20 June 1996 (1996-06-20) page 3, line 25	10, 11
	--- -/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 July 2000		Date of mailing of the international search report 03/08/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3010		Authorized officer Fletcher, A

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/NL 00/00239

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 93 20 839 U (TARGET THERAPEUTICS) 9 March 1995 (1995-03-09) claims 1,3	10,11
X	WO 95 30384 A (SCHNEIDER) 16 November 1995 (1995-11-16) claims 1,7,8,24	1,5,8, 10,11
X	WO 93 19803 A (BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION) 14 October 1993 (1993-10-14) page 1, line 34 - line 35; claims 1,5	1,5,8, 10,11
A	FR 2 392 661 A (JOHNSON, MATTHEY & CO) 29 December 1978 (1978-12-29) page 6, line 21 - line 28; claim 1	10,11
A	DE 195 31 117 A (DAUM GMBH) 27 February 1997 (1997-02-27) the whole document	12

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No.	
Information on patent family members		PCT/NL 00/00239	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 809998 A	03-12-1997	US 5733326 A	31-03-1998
		CA 2205194 A	28-11-1997
		JP 10099445 A	21-04-1998
		US 6027528 A	22-02-2000
EP 743047 A	20-11-1996	US 5645558 A	08-07-1997
		JP 9094300 A	08-04-1997
		US 5766219 A	16-06-1998
		US 5911731 A	15-06-1999
EP 455929 A	13-11-1991	DE 9005372 U	26-09-1991
		AT 121926 T	15-05-1995
		CA 2041952 A	12-11-1991
		DE 59105358 D	08-06-1995
		ES 2071839 T	01-07-1995
		JP 4231044 A	19-08-1992
DE 29518932 U	20-06-1996	DE 19647280 A	23-10-1997
DE 9320839 U	09-03-1995	EP 0914804 A	12-05-1999
WO 9530384 A	16-11-1995	CA 2188429 A	16-11-1995
		EP 0758870 A	26-02-1997
		JP 9506025 T	17-06-1997
		US 5630840 A	20-05-1997
WO 9319803 A	14-10-1993	EP 0633798 A	18-01-1995
		EP 0633799 A	18-01-1995
		JP 7505316 T	15-06-1995
		JP 7505319 T	15-06-1995
		WO 9319804 A	14-10-1993
		US 5725570 A	10-03-1998
FR 2392661 A	29-12-1978	GB 1602375 A	11-11-1981
		BE 867719 A	02-10-1978
		CA 1115653 A	05-01-1982
		CH 640130 A	30-12-1983
		DE 2824063 A	14-12-1978
		DK 241378 A	03-12-1978
		FI 781749 A	03-12-1978
		IE 46913 B	02-11-1982
		IT 1108503 B	09-12-1985
		JP 1377817 C	08-05-1987
		JP 54039996 A	28-03-1979
		JP 61043065 B	25-09-1986
		LU 79754 A	28-11-1978
		NL 7805838 A	05-12-1978
		NO 781893 A, B,	05-12-1978
		SE 7806424 A	03-12-1978
US 4263681 A	28-04-1981		
DE 19531117 A	27-02-1997	US 5895401 A	20-04-1999

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 L 31/00	A 6 1 L 27/00	L
C 2 2 C 5/00	A 6 1 L 31/00	Z
C 2 2 C 5/02	C 2 2 C 5/00	
C 2 2 C 5/04	C 2 2 C 5/02	
C 2 2 C 5/06	C 2 2 C 5/04	
	C 2 2 C 5/06	Z

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, T, J, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(71) 出願人 501399603

アカデミス ジーケンハイス ロッテルダム デイクジヒト
Academisch Ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt
オランダ国 ロッテルダム ドクトル モレワテルブレイン 40
Dr. Molewaterplein 40, Rotterdam, Netherlands

(74) 代理人 100075557

弁理士 西教 圭一郎

(74) 代理人 100072235

弁理士 杉山 毅至

(74) 代理人 100101638

弁理士 廣瀬 峰太郎

(72) 発明者 ファン デイク, バスティアーン フィリップ

オランダ国 アルクマール スロフテルワールト 116

(72) 発明者 ファン デイク, ルーカス カロルス

オランダ国 ロッテルダム マテネッセルラーン 485

Fターム(参考) 4C060 BB11 BB23 DD12 MM25

4C081 AB04 AB05 AB13 AB17 CG07

4C167 AA41 AA43 CC08 CC09 CC10 DD08 FF05 GG23