

(52) CPC특허분류
A61L 31/06 (2013.01)
B29C 55/24 (2013.01)
B29C 69/001 (2013.01)
A61F 2002/91575 (2013.01)
A61F 2230/0054 (2013.01)

(72) 발명자

옹오 마이클 후이

미국 캘리포니아주 95131 산 호세 오네코 코트
1578

엘리 에릭 데이비드

미국 캘리포니아주 94061 레드우드 씨티 첼틀 웨이
1212

프라부 산토시 브이.

미국 캘리포니아주 94086 서니베일 #2 벨몬트 테라
스 971

트롤사스 미카엘

미국 캘리포니아주 95124 산 호세 호스타 레인
5989

라포자 리차드

미국 캘리포니아주 94117 샌 프란시스코 월러 스트
리트 1375

(30) 우선권주장

13/842,432 2013년03월15일 미국(US)
13/842,547 2013년03월15일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

이축 팽창된 중합체튜브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드(balloon-expanded scaffold)를 포함하는, 말초-이식되는 의료 장치(peripherally-implanted medical device)로서,

상기 스캐폴드는, 링크(link)들에 의해 상호연결된 고리(ring)들의 망상구조(network)를 형성하며, 고리당 8개 또는 12개의 크라운(crown)들을 포함하고, 인접한 고리들의 거의 모든 쌍들을 연결하는 2개 이하의 링크들을 포함하며,

상기 스캐폴드의 임의의 고리에 대해, 링크에 연결된 각각의 크라운의 양쪽에 동일한 수의 지지되지 않은 크라운들이 존재하고;

37°C에서 6 내지 7일 동안 침수된 후 상기 스캐폴드의 기계적 성질이 약 1.3 내지 2.25 또는 약 1.3 내지 2.0 증가하는, 말초-이식되는 의료 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 재료 성질이 방사방향 강성도(radial stiffness)이고, 상기 스캐폴드가 약 15 내지 7, 또는 12 내지 8, 또는 12 내지 10, 또는 8 초과의 고유 강성도(K-norm)를 갖는, 장치.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 스캐폴드가, 이의 확장 후 직경(post-dilation diameter)의 50%가 되도록 크러싱(crushing)된 후, 이의 확장 후 직경의 80%를 초과하여 달성되는 크러시 회복율(crush recovery)을 갖는, 장치.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 스캐폴드가 풍선에 크립핑(crimping)되고, 상기 스캐폴드가 상기 풍선의 공칭 확장 직경(nominal inflation diameter)에 비해 2.5배 이상 적은 크립핑된 직경을 갖는, 장치.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 스캐폴드가, PLLA를 포함하는 이축 팽창된 튜브로부터 형성되는, 장치.

청구항 6

이축 팽창된 중합체튜브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드를 포함하는, 말초-이식되는 의료 장치로서,

상기 스캐폴드가, 링크들에 의해 상호연결된 고리들의 망상구조를 형성하며, 고리당 8개 또는 12개의 크라운들을 포함하고, 인접한 고리들의 거의 모든 쌍들을 연결하는 2개 이하의 링크들을 포함하며,

상기 스캐폴드의 임의의 고리에 대해, 링크에 연결된 각각의 크라운의 양쪽에 동일한 수의 지지되지 않은 크라운들이 존재하고;

상기 스캐폴드는 재료 성질을 갖고;

6개월 시뮬레이팅 워킹 시험(six month simulated walking test) 이후에 상기 재료 성질이 동일하거나, 약 5%, 10%, 15% 또는 20% 감소하는, 말초-이식되는 의료 장치.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 재료 성질이 온전한 스트러트(strut)의 퍼센트, 방사방향 강성도(K, K-norm 또는 K-Lnorm), 크러시 회복 에너지, 및 방사방향 강도(radial strength) 중의 하나 이상인, 장치.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 스캐폴드가 반결정질 구조를 갖는 중합체 튜브로부터 형성되며, 상기 반결정질 구조를 갖는 중합체 튜브는, 압출된 중합체 튜브를 약 400%의 방사방향 연신비를 사용하여 방사방향으로 팽창시켜, 방사방향 팽창 후 평균 결정(crystal) 크기가 약 $10\mu\text{m}$ 미만인 방사방향으로 팽창된 튜브를 생성하는 방법으로부터 생성되는, 장치.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 중합체가 PLLA인, 장치.

청구항 10

제6항에 있어서, 상기 스캐폴드가 5 내지 8mm 전달 풍선에 크립핑되고, 외부 직경이 6mm 이상인 이축-팽창된 튜브로부터 절단되는, 장치.

청구항 11

제6항에 있어서, 상기 스캐폴드가, 약 15 내지 7, 또는 12 내지 8, 또는 12 내지 10, 또는 8 초과의 고유 강도(K-norm)를 갖고 이의 직경의 50% 이하로 크러싱된 후 이의 직경의 90% 이상 또는 80% 이상을 성취하는 크러시 회복율을 갖는, 장치.

청구항 12

제6항에 있어서, 상기 스캐폴드가, 벽 두께에 대한 직경의 비가 약 20 내지 40인 튜브로부터 절단되는, 장치.

청구항 13

제6항에 있어서, 상기 스캐폴드가 풍선에 크립핑되고, 상기 크립핑된 스캐폴드 재료가, (1) 팽창전 튜브 직경의 300 내지 400%까지 방사방향으로 상기 스캐폴드를 이축 팽창시켜 실질적인 방사방향으로 정렬된 중합체 쇄 및 (2) 상기 스캐폴드가, 이의 출발 또는 크립핑 전 직경으로부터, 이의 출발 직경으로부터 적어도 2 내지 3배 감소된 직경으로 크립핑됨을 특징으로 하는 모풀로지(morphology)를 갖는, 장치.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 스캐폴드가, PLLA를 포함하는 중합체 조성물로부터 제조되는, 장치.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 스캐폴드가 크립핑 전 약 80도의 크라운 각을 형성하고, 크립핑된 경우 상기 크라운 각은 10도 미만, 또는 5도 미만, 또는 약 0도인, 장치.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 크립핑된 스캐폴드의 중합체 쇄가, 약 400% 내지 450%의 방사방향 팽창율 및 150 내지 200% 또는 10 내지 50%의 축방향 팽창율로부터 생성되는 실질적인 방사방향으로 정렬되는, 장치.

청구항 17

방사방향으로 팽창된 중합체 튜브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드를 포함하는, 말초-이식되는 의료 장치로서,

상기 스캐폴드가, 링크들에 의해 상호연결된 고리들의 망상구조를 형성하며, 고리당 8개 이상의 크라운들을 포함하고, 인접한 고리들의 거의 모든 쌍들을 연결하는 2개 이하의 링크들을 포함하며;

상기 스캐폴드의 임의의 고리에 대해, 링크에 연결된 각각의 크라운의 양쪽에 동일한 수의 지지되지 않은 크라운들이 존재하고;

상기 스캐폴드는 이의 팽창된 직경의 50%를 초과하도록 크러싱된 후 이의 직경의 80%를 초과하여 달성되는, 말초-이식되는 의료 장치.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 스캐폴드가, 이의 확장된 직경의 60%를 초과하도록 크러싱된 후 이의 직경의 약 80%에 도달하는, 장치.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 스캐폴드가 적어도 30mm, 40mm, 30 내지 50mm, 100mm, 120mm, 및 120 내지 150mm의 길이를 갖는, 장치.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 스캐폴드가 6개월 시뮬레이팅 워킹 시험 후 이의 스트레트들의 90% 이상이 온전한, 장치.

청구항 21

방사방향으로 팽창된 종합체 투브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드를 포함하는 의료 장치로서,

상기 스캐폴드가, (1) 고리당 8개 이상의 크레스트(crest)들, 및 인접한 고리들의 하나의 쌍을 연결하는 3개 이하의 링크들을 포함하는 링크들에 의해, 또는 (2) 고리당 12개 이상의 크라운들을 포함하는 링크들에 의해 상호 연결된 고리들의 망상구조를 형성하고;

상기 스캐폴드가 이식전 기계적 성질 S_0 를 기준으로 한 이식후 기계적 성질 $S(t)$ 를 갖고;

이식한 후 3개월까지의 초기 이식 기간으로부터의 $S(t)/S_0$, 즉 $t = 0 \dots 90$ 일에서의 $S(t)/S_0$ 가 하기 수학식을 만족시키는, 의료 장치.

$$S/S_0 = S_{0v}/S_0 + (1-S_{0v}/S_0-C) e^{-t/k} + C e^{-t/K_0}$$

위의 수학식에서,

t 는 시간(일)이고,

S_0 는 이식전 기계적 성질이고,

S_{0v} 는 원래 혈관의 대략적인 방사방향 강도/강성도이고,

K_0 , C 는 강성도의 초기 상승을 반영하는 파라미터이고,

K 는 개통 기간(patency period)이 경과함에 따른 강성도의 감소를 반영하는 시간 상수이고,

여기서, K_0 , C , K , 및 R/S_0 는 스캐폴드 1 또는 스캐폴드 2 타입에 대해 다음과 같다:

	스캐폴드 1	스캐폴드 2
K_0 (일)	0.45-0.6	0.45-2.5
C	0.66-2.0	0.66-7.0
K (일)	200-375	70-1000
R/S_0	(-0.3) 내지 (-1.2)	(-0.275) 내지 (-2.5)

청구항 22

제21항에 있어서, 이식후 7일 내지 28일의 간격에 걸쳐 상기 양 $d(S(t)/S_0)/dt$ 가 약 -0.5×10^{-2} 내지 -1.0×10^{-2} 또는 약 -0.5×10^{-2} , 약 -0.8×10^{-2} 또는 약 -1.0×10^{-2} 인, 장치.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 양 $S(t=7\text{일})/S_0$ 가 약 1.0 내지 1.5, 또는 약 1.1 내지 1.3인, 장치.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 양 $S(t= 28\text{일})/S_0$ 가 $S(t= 7\text{일})/S_0$ 보다 적고, 약 0.9 내지 1.3인, 장치.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 양 $S(t= 60\text{일})/S_0$ 가 $S(t= 28\text{일})/S_0$ 보다 적고, 약 0.7 내지 1.1인, 장치.

청구항 26

제21항에 있어서, 상기 양 $S(t= 90\text{일})/S_0$ 가 $S(t= 60\text{일})/S_0$ 보다 적고, 약 0.7 내지 0.90인, 장치.

청구항 27

제21항에 있어서, $S(t)$ 및 S_0 가 각각 상기 스캐폴드에 대한 이식후 및 이식전 편침 강성도(pinching stiffness)인, 장치.

청구항 28

방사방향-팽창된 튜브로부터 스캐폴드를 제조하는 단계를 포함하는, 제21항의 특성들을 갖는 의료 장치의 제조 방법.

청구항 29

스캐폴드를 풍선에 크림핑하는 것을 포함하고, 이는, 상기 스캐폴드가 $Tg-LOW$ 보다 5 내지 15도 더 낮은 온도가 되도록 하면서 상기 스캐폴드 직경을 200% 이상까지 방사방향으로 감소시키는 단계를 포함하는, 제21항의 특성을 갖는 의료 장치의 조립(assembling) 방법.

청구항 30

중합체 튜브를 형성하고 상기 중합체 튜브로부터 스캐폴드를 형성함을 포함하는 스캐폴드를 제조하는 단계; 및

상기 스캐폴드를 풍선에 크림핑하는 단계

를 포함하고,

상기 풍선의 확장에 의한 말초 혈관에서의 상기 스캐폴드의 이식시 상기 스캐폴드가 하기 특징들을 갖는, 말초 혈관의 혈관 복원술(vascular restorative therapy)의 방법:

28일 후 스트레트는 약 8 내지 15%가 파괴되고;

$K-norm$ 은 약 7 내지 15이고;

상기 스캐폴드의 팽창된 직경은 5mm를 초과하고;

상기 스캐폴드는 벽 두께에 대한 직경의 비가 약 25 내지 30이고;

상기 스캐폴드는 40mm를 초과하는 길이를 갖는다.

청구항 31

각각 상이한 기계적 성질들을 갖는 다수의 전구 스캐폴드(prior scaffold)들을 제조하는 단계;

상기 스캐폴드가 적어도 주기적인 축방향 하중을 받는 경우 상기 스캐폴드들 중의 하나 이상에 대한 시변 기계적 성질(time-varying mechanical property)을 얻는 단계;

상기 시변 기계적 성질을 사용하여, 상기 스캐폴드가 말초 혈관에 이식된지 약 3 내지 4개월 후까지 상기 스캐폴드가 말초 혈관에 스캐폴딩을 제공할 수 있도록 하는 상기 스캐폴드에 대한 강도, 강성도 및 강인성(toughness)을 선택함을 포함하여 스캐폴드를 제조하는 단계

를 포함하는, 신체의 말초 혈관용 스캐폴드의 제조 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 시변 기계적 성질이, 파괴된 스트레트들의 개수, 강인성, 방사방향 강도/강성도 또는 편

청 강성도 중의 하나 이상인, 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 스캐폴드가, 이식으로부터 약 7일 이상 내지 3개월까지의 간격에 걸쳐, 약 -1 내지 -0.37, 보다 좁게는 약 -0.5 내지 -0.3, 및 약 -0.8 내지 -0.2; 7 내지 28일의 경우 약 -0.55 내지 -0.45, 및 -1 내지 -0.8; 및/또는 28 내지 60일의 경우 약 -0.45 내지 -0.35, 또는 -0.55 내지 -0.35의 시간대별 변화율 (time rate of change)(여기서, 모든 기술된 범위들은 100배로 한 시간대별 변화율이다)을 제공할 수 있는, 방법.

청구항 34

제31항에 있어서, 상기 전구 스캐폴드들 및 상기 스캐폴드가 튜브들로부터 제조되는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 전구 스캐폴드들 및 상기 스캐폴드가 동일한 재료로부터 제조되는, 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 전구 스캐폴드들 및 상기 스캐폴드가 8 내지 12개의 크라운들과 2 내지 3개 이하의 링크들을 갖는, 방법.

청구항 37

제31항에 있어서, 상기 시변 기계적 성질이 체내에서 또는 시험관내에서 얻어지는, 방법.

청구항 38

제31항에 있어서, 상기 시변 기계적 성질은, 상기 적어도 주기적인 축방향 하중을 받는 하나 이상의 전구 스캐폴드들의 제1 부분에 의해 얻어지고, 나머지 다수의 전구 스캐폴드들은 비(non)-시변 성질들을 기준으로 하여 평가되는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 시변 기계적 성질이, 수학식 D1에서의 계수들에 대한 값들 또는 값들의 범위를 사용하여 수학식 D1을 사용하여 추가로 얻어지는, 방법.

청구항 40

제2항 내지 제5항, 제6항 내지 제16항 및 제17항 내지 제20항 중의 어느 한 항 또는 이들 청구항과 제1항과의 임의의 조합에 따르는 말초-이식되는 의료 장치.

청구항 41

제1항 내지 제5항, 제7항 내지 제16항 및 제17항 내지 제20항 중의 어느 한 항 또는 이들 청구항과 제6항과의 임의의 조합에 따르는 말초-이식되는 의료 장치.

청구항 42

제1항 내지 제5항, 제6항 내지 제16항 및 제18항 내지 제20항 중의 어느 한 항 또는 이들 청구항과 제17항과의 임의의 조합에 따르는 말초-이식되는 의료 장치.

청구항 43

제40항, 제41항 또는 제42항에 따르는 말초-이식되는 의료 장치의 제조 방법.

청구항 44

제40항, 제41항 또는 제42항에 따르는 말초-이식되는 의료 장치의 조립 방법.

청구항 45

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항 또는 이들 청구항과 항목 (1) 내지 (12)(발명의 내용)와의 조합에 따르는 의료 장치.

청구항 46

제31항 내지 제39항 중의 어느 한 항 또는 이들 청구항과 제30항과의 조합에 따르는 스캐폴딩 방법.

청구항 47

제31항 내지 제39항 중의 어느 한 항 또는 이들 청구항의 임의의 조합에 따르는, 제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항 또는 이들 청구항과 제30항과의 임의의 조합에 따르는 성질들을 갖도록 제조된 스캐폴드에 대한 스캐폴딩 방법.

청구항 48

제1항 내지 제20항 및 제22항 내지 제29항, 및 항목 (1) 내지 (12)(발명의 내용) 중의 어느 하나 또는 이들과 제21항과의 임의의 조합에 따르는 의료 장치.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본원은 2012년 10월 23일자로 출원된 미국 특허원 제61/717,613호, 2013년 3월 15일자로 출원된 미국 특허원 제13/842,432호 및 2013년 3월 15일자로 출원된 미국 특허원 제13/842,547호에 대한 우선권을 주장한다. 이들 3개의 특허원 각각의 내용은 다목적용으로 전체 내용이 인용에 의해 본원에 포함된다.

기술분야

[0003] 본 발명은 생체재흡수성 스캐폴드에 관한 것이며, 보다 특히, 본 발명은 중합체성 스캐폴드를 사용하는 혈관 복원술의 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 방사방향으로 팽창가능한 체내 보형물은 해부학적 내강에 이식되도록 구성되는 인공 장치이다. "해부학적 내강"은 혈관, 비뇨기관(urinary tract) 및 담관과 같은 관상 기관의 구멍, 도관을 지칭한다. 스텐트는, 일반적으로 원통형 형태이고 해부학적 내강의 한 세그먼트를 개방 상태로 유지하고 때로는 팽창시키는 기능을 하는 체내 보형물의 예이다(스텐트의 하나의 예는 라우(Lau) 등의 미국 특허 제6,066,167호에서 발견된다). 스텐트는 혈관에서 죽상경화성 협착의 치료에 종종 사용된다. "협착"은 체내 통로 또는 오리피스의 직경이 좁아지거나 수축하는 것을 지칭한다. 이러한 치료에서, 스텐트는 상기 혈관벽을 강화하고, 혈관계에서 혈관성형술에 따른 재협착을 방지한다. "재협착"은 (풍선 혈관성형술, 스텐트삽입 또는 판막성형술에 의해) 명백하게 성공적으로 치료된 후 혈관 또는 심장 판막에서 협착이 재발되는 것을 지칭한다.

[0005] 발병 위치 또는 병변을 스텐트로 치료하는 과정은 상기 스텐트의 전달 및 전개를 둘 다 수반한다. "전달"은 상기 스텐트를 해부학적 내강을 통해 목적하는 치료 위치(예를 들면, 병변)로 도입 및 이송하는 것을 지칭한다. "전개"는 상기 치료 영역에서 내강 내의 스텐트의 팽창에 상응한다. 스텐트의 전달 및 전개는, 상기 스텐트를 카테터의 한쪽 말단에 대해 배치하는 단계, 상기 카테터의 말단을 피부를 통해 해부학적 내강 내로 삽입하는 단계, 상기 해부학적 내강 내의 카테터를 목적하는 치료 위치로 전진시키는 단계, 상기 스텐트를 상기 치료 위치에서 팽창시키는 단계, 및 상기 카테터를 상기 내강으로부터 제거하는 단계에 의해 달성된다.

[0006] 풍선 팽창성 스텐트의 경우, 상기 스텐트는 상기 카테터 상에 배치된 풍선 부근에 탑재된다. 상기 스텐트의 탑재는 전형적으로 해부학적 내강 내의 삽입 전에 상기 풍선 상에 상기 스텐트를 압축 또는 크립팅(crimping)시키는 단계를 포함한다. 상기 내강 내의 치료 위치에서, 상기 스텐트는 상기 풍선을 부풀림으로써 팽창시킨다. 이어서, 상기 풍선에서 공기를 빼고, 상기 카테터는 상기 스텐트 및 상기 내강으로부터 회수되어 상기 스텐트가 상기 치료 위치에 남을 수 있다. 자체 팽창성 스텐트의 경우, 상기 스텐트는 리트랙터를 쉬쓰(retractable

sheath)를 통해 상기 카테터에 고정될 수 있다. 상기 스텐트가 치료 위치에 있는 경우, 상기 쇄쓰는 회수될 수 있고 이는 상기 스텐트가 자체 팽창하는 것을 허용한다.

[0007] 상기 스텐트는 다수의 기본적인 기능적 요구들을 충족시킬 수 있어야 한다. 상기 스텐트는 전개후 혈관벽을 지지함에 따라 상기 스텐트에 부과되는 구조적인 하중, 예를 들면, 방사방향 압축력을 견딜 수 있어야 한다. 따라서, 스텐트는 충분한 방사방향 강도(radial strength)를 가져야 한다. 전개 후, 상기 스텐트는, 그 위에서 견뎌내야 할 수 있는 다양한 힘에도 불구하고 이의 사용 기간 전체에 걸쳐 이의 크기 및 형태를 충분히 유지해야 한다. 특히, 상기 스텐트는, 이를 힘에도 불구하고 목적하는 치료 시간 동안 혈관을 규정된 직경으로 충분히 유지해야 한다. 상기 치료 시간은 상기 혈관벽을 개조하는데 필요한 시간에 상응할 수 있으며, 이후 상기 스텐트는 상기 혈관이 목적하는 직경을 유지하는데 더 이상 필요하지 않다.

[0008] 방사방향 압축력을 저항하는 스텐트의 능력인 방사방향 강도는, 상기 스텐트의 원주 방향 둘레의 스텐트의 방사방향 항복강도에 관한 것이다. (본 출원의 목적상) 스텐트의 "방사방향 항복강도" 또는 "방사방향 강도"는 압축 하중으로서 이해될 수 있으며, 이는, 초과하는 경우, 항복 응력 조건을 생성시켜 상기 스텐트 직경이 무하중 직경으로 회복되지 않게 하며, 즉, 상기 스텐트가 회복 불가능하게 변형된다. 상기 방사방향 항복강도를 초과하는 경우, 상기 스텐트는 보다 심하게 항복하는 것으로 예측되며, 최소 힘만으로도 최대 변형을 일으킨다.

[0009] 심지어 상기 방사방향 항복강도를 초과하기 전에도, 방사방향 압축 하중에 따라 상기 스텐트 내에 영구 변형이 있을 수 있지만, 상기 스텐트 중의 어딘가에서의 이러한 정도의 영구 변형은 상기 스텐트가 혈관을 방사방향으로 지지하는 전체 능력에 유의한 효과를 미치기에 충분한 정도로 심하지는 않다. 따라서, 몇 가지 경우, 당해 기술 분야에서는 "방사방향 항복강도"를 최대 방사방향 하중으로 간주할 수 있으며, 이를 초과하면 상기 스캐폴드 강성도(stiffness)는 급격하게 변한다. "방사방향 항복강도" 단위는 때때로 힘을 길이로 나눈 것이며, 이는 단위 길이당 기준의 방사방향 항복강도로 표현된다. 따라서, 단위 길이당 방사방향 항복강도, 예를 들면, $F/N/mm$ 의 경우, 상기 방사방향 하중(이 값을 초과하는 경우, 2개의 상이한 길이 L_1 및 L_2 를 갖는 스텐트에 대한 강성도 변화가 현저해질 것이다)은 각각 $F*L_1$ 및 $F*L_2$ 일 것이다. 그러나, 상기 값 F 는 두 경우 모두 동일해서, 편리한 식을 사용하여 상기 스텐트의 길이와는 무관하게 상기 방사방향 항복강도를 평가할 수 있다. 전형적으로, 강성도가 소실되는 지점을 확인하는 방사방향 힘은 상기 스텐트 길이의 변화시 단위 길이당 기준으로 많이 변하지는 않는다.

[0010] 방사방향 "강성도(stiffness)"는 스캐폴드 직경을 특정량으로까지 가역적으로 감소시키는데 필요한 실제량 방사방향 내향력(즉, 전체 내강외 스캐폴드 표면에 대한 균일한 방사방향 내향 압력 \times 상기 내강외 표면적)을 지칭한다. 힘-휨(force-deflection) 플롯으로부터의 곡선의 기울기는 "절대 강성도" 또는 K 로 불릴 것이다. 상기 단위는 N/mm 이고, 상기 강성도는 방사방향 힘에 대한 선형의 탄성 범위로 표현된다. 따라서, 6.5mm로 전개되고 방사방향 압축에 대한 선형의 탄성 범위가 6.5mm 내지 5.5mm이고 방사방향 강성도가 20N/mm이고 실제 내향 방사방향 내향력이 10N인 스캐폴드의 경우 상기 스캐폴드 직경을 6.5mm로부터 6.0mm로 감소시킬 필요가 있다. 상기 방사방향 힘이 제거된 후, 상기 스캐폴드는 6.5mm 직경으로 회복된다.

[0011] 또는, 스캐폴드 방사방향 강성도는 상기 스캐폴드 길이로 표준화되는 강성도, 또는 "길이-표준화된 강성도"($K-L_{norm}$)로 표현될 수 있다. 우선, 상기 방사방향 힘은 인가된 힘에 대해 측정된다. 이어서, 스캐폴드 길이에서 각각의 기록된 변화에 대해, 상기 상응하는 인가된 힘을 상기 스캐폴드의 길이로 나눈다. 이어서, 이러한 표준화된 힘(예를 들면, N/mm)을 상기 변위와 함께 사용하여, 상기 변위를 생성하는 실제 힘이 아니라, 강성도를 계산한다. 상기 생성된 길이-표준화된 강성도는 (mm 당 N/mm)의 단위를 갖는다. 길이가 L 인 스캐폴드에 대한 K 와 $K-L_{norm}$ 사이의 관계는 다음과 같다:

$$K-L_{norm} = [(F_2/L - F_1/L) * (D_2 - D_1)^{-1}] = (1/L) * [(F_2 - F_1) * (D_2 - D_1)^{-1}] \\ = (1/L) * K$$

[0014] 위의 수학식에서,

[0015] D_2 는 균일한 방사방향 힘 F_2 가 인가된 경우 측정된 스캐폴드 직경이고,

[0016] D_1 은 균일한 방사방향 힘 F_1 이 인가된 경우 측정된 스캐폴드 직경이다.

[0017] 따라서, K 는 $K-L_{norm}$ 을 상기 스캐폴드 길이 L 과 곱하여 수득한다.

[0018] 또는, 스캐폴드 방사방향 강성도는 스캐폴드 길이(L) 및 스캐폴드 초기 직경(D_0) 둘 다에 대해 표준화될 수 있

거나 "고유 강성도"(K-norm)일 수 있다. 상기 3가지 타입의 방사방향 강성도 사이의 관계식은 다음과 같다:

$$[0019] K\text{-norm} = (Do) * K\text{-Lnorm} = (Do/L) * K$$

[0020] 유사한 정의가 편침 강성도(pinching stiffness)에 대해 채택되는데, 편침 강성도는 편평한 플레이트 시험에 의해 측정될 수 있다. 편침 강성도는 미국 특허원 제20110190871호에서 논의되어 있다. 따라서, 길이 L 및 초기 높이(직경) Do의 스캐폴드에 대해 각각 KP, KP-Lnorm 및 KP-norm으로서 정의된 절대 강성도, 길이 표준화된 강성도 및 고유 편침 강성도는 다음과 같다:

$$[0021] KP\text{-norm} = (Do) * KP\text{-Lnorm} = (Do/L) * KP$$

[0022] 통상 사용되는 말초 스텐트 타입은 초탄성 재료로부터 제조된 자체-팽창 스텐트(예를 들면, Nitinol)이다. 이러한 타입의 재료는, 크러싱 하중(crushing load) 또는 종축 굴곡과 같은 심한 변형 후 원래의 배열로 회복하는 능력을 갖는 것으로 알려져 있다. 그러나, 이러한 다양한 자체-팽창성 스텐트는 바람직하지 않은 품질을 갖고; 가장 주목할만하게는, 초탄성 재료의 높은 탄성은 상기 스텐트에 의해 지지되는 혈관에 대한 "만성 외향력(chronic outward force)"(COF)으로 통상 지칭된다. COF로부터 발생하는 합병증은 문헌에 논의되어 있다[참조: Schwartz, Lewis B. et al. *Does Stent Placement have a learning curve: what mistakes do we as operators have to make and how can they be avoided?*, Abbott Laboratories; Abbott Park, IL, USA]. 자체 팽창성 스텐트에 의해 혈관 상에서 발휘되는 COF는 자체-팽창성 스텐트에 의해 치료되는 병변의 높은 재협착도에 기여하는 주요 인자인 것으로 사료된다. 약물 방출되는 자체-팽창성 스텐트로부터 전달되는 항증식성 약물조차 상기 스텐트의 COF에 의해 야기되는 재협착을 완화시킬 수는 없는 것으로 밝혀졌다. 혈관을 지지하기 위해 풍선에 의해 가소적으로 변형된 스텐트는 이러한 결함을 갖지 않는다. 실제로, 초탄성 재료로부터 제조된 자체-팽창성 스텐트와는 달리, 풍선 팽창된 스텐트는 혈관에 잔여 외향력을 발휘하지 않으면서 상기 혈관을 지지하기 위한 바람직한 직경으로 전개되는 바람직한 품질을 갖는다.

[0023] 미국 특허원 제2010/0004735호에 기재된 바와 같은 풍선-팽창된 중합체 스캐폴드는 생체분해성, 생체흡수성, 생체재흡수성 또는 생체부식성 중합체로부터 제조된다. 상기 용어 생체분해성, 생체흡수성, 생체재흡수성, 생체용해성 또는 생체부식성은, 이식 위치로부터 벗어나서 분해, 흡수, 재흡수 또는 부식하는 재료 또는 스텐트의 성질을 지칭한다. 금속 스텐트와는 달리, 예를 들면, 미국 특허원 제2010/0004735호에 기술된 중합체 스캐폴드는 제한된 기간 동안만 체내에 유지시키고자 한다. 다수의 치료 용도에서, 체내에서의 스텐트의 존재는, 예를 들면, 혈관 개통율(vascular patency) 및/또는 약물 전달을 유지하기 위한 이의 의도된 기능이 달성될 때까지 제한된 기간 동안 필요할 수 있다. 더욱이, 생체분해성 스캐폴드는 금속 스텐트에 비해 해부학적 내강의 치유를 개선시키는 것으로 밝혀졌는데, 이는 말기 혈전증 경향을 감소시킬 수 있다. 이들 경우, 금속 스텐트와는 달리, 중합체 스캐폴드, 특히 생체부식성 중합체 스캐폴드를 사용하여 혈관을 치료하여, 혈관 내의 보철이 제한된 기간 동안 존재하도록 하고자 한다. 그러나, 중합체 스캐폴드 개발시 극복해야 할 도전과제가 무수하다.

[0024] 본 기술분야는, 크림핑력(crimping force) 및 풍선 팽창력과 같은 외부 하중 인가시 중합체 스캐폴드가 이의 구조적 일체성 및/또는 형태를 유지하는 능력에 영향을 끼치는 다양한 인자들을 인지한다. 이를 상호작용은 복잡하고, 작용 메커니즘은 완전히 이해되지 않는다. 당해 기술분야에 따르면, 가소성 변형에 의해 전개된 상태로 팽창되는 타입의 중합체성 생체흡수성 스캐폴드를, 유사한 기능을 갖는 금속 스캐폴드와 구분짓는 특징들은, 많고 현저하다. 실제로, 금속성 스캐폴드의 거동을 예측하는데 사용되는 몇 가지 허용되는 분석 또는 실험 방법/모델은, 적절한 경우, 풍선-팽창성 스캐폴드의 중합체성 내하중 구조의 고도의 비선형 시간 의존성 거동을 신뢰성 있으면서 지속적으로 예측하는 방법들/모델들로서 신뢰성이 없는 경향이 있다. 상기 모델은 일반적으로 체내에 상기 스캐폴드를 이식할 목적으로 맞게 요구되는 허용 가능한 정도의 확실성을 제공하거나 상기 실험 데이터를 예측/기대할 수 없다.

[0025] 중합체성 스캐폴드로서 사용하도록 고려되는 중합체 재료, 예를 들면, 폴리(L-락타이드)(“PLLA”), 폴리(L-락타이드-co-글리콜라이드)(“PLGA”), D-락타이드가 10% 미만인 폴리(D-락타이드-co-글리콜라이드) 또는 폴리(L-락타이드-co-D-락타이드)(“PLLA-co-PDLA”), 및 PLLD/PDLA 입체 착물이, 하기 방법들 중의 일부에서 스텐트를 형성하는데 사용되는 금속 재료와의 비교를 통해 기술될 수 있다. 적합한 중합체는 강도 대 중량 비가 낮은데, 이는, 금속의 기계적 성질에 상응하는 기계적 성질을 제공하기 위해서는 보다 많은 재료가 필요함을 의미한다. 따라서, 스트러트(strut)는, 스텐트가 내강벽을 바람직한 반경으로 지지하기 위해 요구되는 강도를 갖도록, 더 두껍고 더 넓게 제조되어야 한다. 이러한 중합체들로부터 제조된 스캐폴드 또한 취성이 되는 경향이 있거나 제한된 파괴 강인성(fracture toughness)을 갖는 경향이 있다. 상기 재료에 고유한 이방성 및 속도-의존성 비탄성 성질들(즉, 상기 재료의 강도/강성도는 상기 재료가 변형되는 속도에 따라 변한다)은 중합체, 특히 생체흡수성 중

합체(예를 들면, PLLA 또는 PLGA)와 작업시 이러한 복잡성을 수반한다.

[0026] 금속 스텐트에 대해 수행되는 가공 단계들 및 상기 금속 스텐트에 대해 이루어진 디자인 변화들은 전형적으로, 상기 재료의 평균적인 기계적 성질들의 예측치 못한 변화에 대한 관심 또는 상기 변화에 대해 요구되는 조심스러운 주의를 끌어내지 않으므로, 유사한 하중 조건하에 상기 중합체의 기계적 성질들의 비선형성 및 때로는 예측 불가능한 성질로 인해 중합체 스캐폴드에도 적용될 수 없다. 때때로, 이는, 특정 조건이 하나의 인자 또는 또 다른 인자로 인한 것인지, 예를 들면, 제조 방법의 하나 이상의 단계들, 또는 스캐폴드 제조 후 수행하는 방법의 하나 이상의 단계들, 예를 들면, 크립핑의 결과가 결합인지?를 보다 일반적으로 예측할 수 있게 되기 전에 광범위한 검증을 취할 필요가 있는 경우이다. 결과적으로, 제조 공정 또는 제조후 공정에 대한 변화, 또는 심지어 스캐폴드 패턴 디자인에 대한 비교적 사소한 변화도, 일반적으로 말해서, 금속 재료가 중합체 대신 사용되는 경우보다 더욱 철저하게 연구되어야 한다. 따라서, 상이한 중합체성 스캐폴드 디자인들 중에서 이의 개선을 위해 선택되는 경우, 금속 스텐트에서 변화가 있는 경우에 비해, 비생산적인 경로를 없애고 개선을 위해 보다 생산적인 경로를 추구하도록 조종하기 위한 기구로서, 훨씬 적은 추론, 이론, 또는 체계적인 발견 방법이 입수될 수 있어야 한다.

[0027] 따라서, 본 발명자들은, 대칭이고 연성인 금속 재료가 사용되는 경우 스텐트 검증 또는 실행가능성에 대한 추론들이 당 분야에서 이미 수용되지만 이들 추론들이 중합체성 스캐폴드에 대해서는 부적절할 것임을 인지한다. 중합체성 스캐폴드 패턴의 변화는 상기 스캐폴드가 내강을 지지하는 전개된 상태에서 상기 스캐폴드의 강성도 또는 내강 폐복율에 영향을 미칠 뿐만 아니라 상기 스캐폴드가 크립핑 또는 전개된 경우 파괴가 생기는 경향에 영향을 미칠 수 있다. 이는, 금속성 스텐트에 비해, 변화된 스캐폴드 패턴이 나쁜 결과를 생성하거나 가공 단계(예를 들면, 투브 형성, 레이저 절단, 크립핑 등)의 현저한 변화를 요구하지 않는 지에 대해 이루어질 수 있는 가정이 일반적으로 전혀 없음을 의미한다. 간단히 말해서, 상기 스텐트 제조 공정을 단순화시키는 금속의 매우 바람직하고 고유한 성질들(변형율 또는 하중 방향에 대해 일반적으로 변함 없는 응력/변형 성질, 및 상기 재료의 연성)은 변화된 스텐트 패턴 및/또는 가공 단계 사이에서 추론이 보다 용이하게 도출되고 상기 스텐트가 새로운 패턴으로 생체 내에 이식되는 경우 결함이 없이 신뢰성 있게 제조될 수 있게 한다.

[0028] 크립핑시 뿐만 아니라 이후 풍선에 의한 전개시 가소적으로 변형되는 중합체성 스캐폴드의 스트리트들 및 고리(ring)들의 패턴 변화는, 안타깝게도, 금속 스텐트의 경우와 동일하거나 유사한 정도로 예측될 수 없다. 실제로, 변화된 패턴으로 인해 중합체 스캐폴드 제작 단계에서 예기치 못한 문제들이 발생할 수 있음이 인지되는데, 상기 변화된 패턴은, 상기 패턴이 중합체가 아니라 금속 투브로부터 형성되는 경우라면 어떠한 변화도 필요로 하지 않았을 것이다. 금속성 스텐트 패턴에서의 변화와는 달리, 중합체 스캐폴드 패턴에서의 변화는 제조 단계 또는 크립핑 및 멸균과 같은 제조후 가공에서의 기타 수정들을 필요로 할 수 있다.

[0029] 관상동맥 혈관을 치료하는데 사용되는 스캐폴드는 대부분의 경우 주로 방사방향으로 인가되는 하중을 겪는다. 그러나, 말초 혈관용 스캐폴드는 완전히 상이한 하중을 겪는데, 이는, 사용하기 위한 스텐트의 적합성의 기준 척도, 즉 이의 방사방향 강도/강성도가, 상기 스캐폴드가, 필요한 기간 동안 말초 혈관 내에서 기계적 지지체를 제공하기에 충분한 강도를 갖게 되는지에 대한 정확한 척도가 아니기 때문이다. 이는 말초 스캐폴드가 관상동맥 스캐폴드와 현저하게 상이한 환경에 배치되기 때문이다. 상기 혈관 크기가 더 커진다. 그리고, 상기 혈관의 움직임이 훨씬 더 많은데, 특히 부속물에 밀접하게 배치된 경우에 그러하다. 이와 같이, 말초 혈관용 스캐폴드는 축방향 하중, 굴곡 하중, 비틀림 하중 및 방사방향 하중의 조합을 포함하는 보다 복잡한 하중을 지탱할 수 있어야 할 필요가 있을 것이다[참조: Bosiers, M. and Schwartz, L., *Development of Bioresorbable Scaffolds for the Superficial Femoral Artery, SFA: CONTEMPORARY ENDOVASCULAR MANAGEMENT('Interventions in the SFA' section)*]. 말초 이식된 스텐트 및 스캐폴드가 직면하는 이들 도전 및 관련 도전은 미국 특허원 제13/015,474호(사건 번호 104584.10)에도 논의되어 있다.

[0030] 말초 혈관에 기계적 지지체를 제공하기에 충분히 오랜 기간 동안, 상기 지지체가 더 이상 필요하지 않을 때까지, 구조적 일체성을 유지할 수 있는 말초 혈관 치료용 보철을 개발할 필요가 있다. 추가로, 이식 후 처음 한달 이내와 같이 상기 혈관의 후기 내강(late lumen) 손실 및 협착을 최소화하여 혈관 개통율을 개선시킨 보철을 개발할 필요가 있다.

발명의 내용

[0031] 혈관이 치유됨에 따라 시간 경과에 따른 혈관 위치의 스캐폴드 조절의 원리를 도입시키고 이식 위치에서 조직

엔지니어링을 위한 플랫폼을 제공하는, 혈관 복원술을 위한 시스템을 개발할 필요가 있다.

[0032] 본 발명의 하나의 양태에 따라, 의료 장치는 방사방향으로 팽창된 중합체 튜브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드를 포함하며, 상기 스캐폴드는, (1) 고리당 8개 이상의 크레스트(crest)들, 및 인접한 고리들의 하나의 쌍을 연결하는 2개 이하의 링크(link)들을 포함하는 링크들에 의해, 또는 (2) 고리당 12개 이상의 크라운(crown)들을 포함하는 링크들에 의해 상호연결된 고리들의 망상구조(network)를 형성하며, 이식 후 3개월까지의 초기 이식 기간 동안 이식전(pre-implant) 강성도와 비교한 상기 스캐폴드 방사방향 강성도, $S(t)/S_0(t=0\dots 90\text{일 또는 }180\text{일})$ 는 하기 수학식을 만족시킨다:

$$S/S_0 = S_{\text{ov}}/S_0 + (1-S_{\text{ov}}/S_0-C)e^{-t/k} + Ce^{-t/K_0}$$

[0034] 위의 수학식에서,

[0035] t 는 시간(일)이고,

[0036] S_0 는 이식전 스캐폴드의 방사방향 강도/강성도이고;

[0037] S_{ov} 는 원래 혈관의 대략적인 방사방향 강도/강성도이고;

[0038] K_0, C 는 강성도의 초기 상승을 반영하는 파라미터이고;

[0039] K 는 개통 기간(patency period)에 걸친 강성도 감소를 반영하는 시간 상수이다.

[0040] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 하기 항목 (1) 내지 (12) 중의 하나 이상 또는 임의의 조합을 갖는 스캐폴드, 이러한 스캐폴드의 제조 방법, 또는 이러한 스캐폴드를 포함하는 의료 장치의 조립(assembly) 방법이 있다:

[0041] (1) 혈관 내에 이식하고, 그리고 이식한 지 2주 내에, 상기 스캐폴드의 방사방향 강도 또는 강성도는 60%까지 증가하고, 이식후 대략 2주로부터 이식한 지 약 3개월이 지난 후까지 상기 방사방향 강도/강성도는 스캐폴드의 이식전 강도/강성도의 50%까지 감소한다.

[0042] (2) 이식하고, 그리고 이식한 지 약 3개월이 지난 후까지, 상기 스캐폴드의 방사방향 강도/강성도는 20%까지, 10 내지 20%, 또는 20 내지 30% 감소한다.

[0043] (3) 상기 스캐폴드의 이식전 방사방향 강도는 0.4N/mm 내지 0.75N/mm 이고, 이식후 상기 스캐폴드의 방사방향 강도의 상승치는 0.8N/mm 내지 1.2N/mm 이다.

[0044] (4) 상기 스캐폴드의 고유강성도 이식전 $K\text{-norm}$ 은 약 15 내지 7, 또는 12 내지 8, 또는 12 내지 10, 또는 8 초과이다.

[0045] (5) S 가 편칭 강도/강성도 또는 방사방향 강도/강성도인 경우, S/S_0 의 비는 1 대 1.3 내지 1.5, 1.5 내지 2.25, 또는 1.5 내지 2.0이다.

[0046] (6) 스트러트의 종횡비(AR)는 약 0.8 내지 1.4일 수 있고 링크의 AR은 약 0.4 내지 0.9일 수 있거나, 링크와 스트러트 둘 다의 AR은 약 0.9 내지 1.1, 또는 약 1일 수 있다. 종횡비(AR)는 너비 대 두께의 비로서 정의된다.

[0047] (7) 크립핑 전 직경(pre-crimping diameter) 또는 튜브 벽 두께에 대한 직경의 비가 약 30 내지 60, 25 내지 30, 20 내지 40, 또는 20 내지 45이면, 크러시 회복율(crush recovery)은, 이의 확장 후 직경(post-dilation diameter), 크립핑전 직경 및/또는 튜브 직경의 40% 이상 또는 50% 이하의 양으로 크러싱(crushing)된 후, 확장 후, 크립핑전 및/또는 튜브 직경의 적어도 80%, 85% 또는 90%이다. 50% 크러시는 40% 크러시에 비해 상기 스캐폴드가 더 많이 크러싱함을, 즉 더 크게 변형됨을 의미한다.

[0048] (8) 6개월 시뮬레이팅 워킹 시험(six month simulated walking test)을 거친 경우 스트러트 불연속이 없거나 스트러트 불연속이 약 5%, 7%, 10%, 15% 또는 20% 미만이다.

[0049] (9) 편칭 강도/강성도는 6개월 시뮬레이팅 워킹 시험 후 이식전 또는 편칭 강성도/강도로부터 약 10 내지 50%까지 감소한다. 또는, 6개월 시뮬레이팅 워킹 시험 후, 상기 스캐폴드의 재료 성질, 예를 들면, 방사방향 강성도 또는 편칭 강성도는 동일하거나 약 5%, 8%, 10%, 15% 또는 20% 감소한다.

[0050] (10) 8개의 크라운들을 갖고 여러 쌍의 고리들 사이에서 연장하는 2개 이하의 종축 연장 링크들을 갖는 스캐폴드 패턴; 또는 12개의 크라운들을 갖고 여러 쌍의 고리들 사이에서 연장하는 2개 이하의 종축 확장 링크들을 갖

는 스캐폴드 패턴.

[0051] (11) 표 2, 3, 4a 및 4b에 열거된 스캐폴드들 중에서 V59, V23 또는 V2 스캐폴드를 제외한 임의의 것들에 대한 임의의 하나 이상의 성질들을 갖는 스캐폴드.

[0052] (12) 표 1.3에 열거된 스캐폴드들 중에서 V59 스캐폴드를 제외한 임의의 것들에 대한 수학식 D1 하에 정의된 바와 같은 표 1.3에 열거된 임의의 하나 이상의 성질들을 갖는 스캐폴드.

[0053] (13) 이식한지 약 7일 이상부터 3개월 이하까지의 간격에 걸쳐 말초 스캐폴드의 기계적 성질 변화의 기울기 또는 변화율을 100으로 곱한 값인 $100 * \frac{d(S(t))}{dt}$, 또는 출발 또는 이식전 값과 비교한 값인 $100 * \frac{d(S(t)/S_0)}{dt}$ 는 약 -1 내지 -0.37, 보다 좁게는 약 -0.5 내지 -0.3 및 약 -0.8 내지 -0.2의 범위일 수 있다. 일부 양태에서, 상기 기울기는 7 내지 28일 동안 약 -0.55 내지 -.045, 및 -1 내지 -0.8일 수 있다. 상기 기울기는 일부 양태들에서 28일 내지 60일 동안 약 -0.45 내지 -0.35, 또는 -0.55 내지 -0.35일 수 있다. 상기 모든 기울기 값 범위는 PLLA를 포함하는 중합체 조성물로부터 제조된 스캐폴드 구조에 존재할 수 있으며 링크 부재에 의해 연결된 고리를 갖고, 고리는 8 내지 12개의 크라운들, 8개의 크라운들, 12개의 크라운들, 및 2개 이하의 링크들 또는 3개 이향의 링크를 가질 수 있다. 1 내지 3개월, 1개월, 2개월의 범위에 적용되는 상기 모든 기울기 또는 하루에 걸친 기울기(표 1.5)는 본 발명의 범위에 속한다.

[0054] 따라서, 본 발명의 하나의 양태에서, 항목 (1) 내지 (12) 중의 하나 이상 또는 임의의 조합을 갖는 스캐폴드가 존재한다.

[0055] 본 발명의 또 다른 양태에서, 항목 (1) 내지 (12) 중의 하나 이상 또는 임의의 조합을 갖는 스캐폴드의 제조 방법이 있다. 상기 방법은 축방향 팽창율이 약 50 내지 200%이고 방사방향 팽창율이 약 400%인 튜브를 이축-팽창시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0056] 본 발명의 또 다른 양태에서, 항목 (1) 내지 (12) 중의 하나 이상 또는 임의의 조합에서 기술된 바와 같은 스캐폴드를 포함하는 의료 장치의 조립 방법이 있다. 상기 조립 방법은 하기 단계들 중의 하나 이상 또는 임의의 조합을 포함할 수 있다: 상기 스캐폴드를 풍선에 크림핑하는 단계(여기서, 상기 풍선은 공칭 확장 직경이 크림핑된 스캐폴드 직경에 비해 2배 이상이고, 크림핑은 약 TG-low로부터 TG-low보다 15도 낮은 온도까지의 온도에서 수행한다); 및 크림핑후 리코일(recoil)을 감소시키기 위해 상기 스캐폴드 위에 쉬쓰를 배치하는 단계(상기 조립된 의료 장치는 상기 쉬쓰가 상기 스캐폴드로부터 제거되지 않으면 이식될 수 없다).

[0057] 상기한 바에 따라, 파괴율, 불연속성의 또는 파괴된 구조물의 퍼센티지가 더 낮은 말초에 이식가능하고 생체부식성인 중합체 스캐폴드가 또한 제공된다. 상기 스캐폴드는 혈관벽의 스캐폴딩(scaffolding) 지지체가 이식 후 약 1개월, 2개월 및 3개월 기간까지 충분하게 유지할 수 있으며, 이후 더 이상 혈관 개통율을 유지시킬 필요가 없으므로 상기 스캐폴딩이 저하되기 시작한다. 놀랍게도, 그리고 이례적으로, 하나의 양태에 따르는 중합체 스캐폴드는 이식한 지 약 28일 후 선행 스캐폴드 디자인에 비해 후기 내강 손실을 현저하게 더 낮출 수 있다.

[0058] 본 발명의 하나의 양태에 따르면, 풍선-팽창가능한 스캐폴드 형성 고리 구조물이 있다. 각각의 고리는 2개 이하의 링크들에 의해 인접한 고리에 연결되고, 각각의 고리는 스트리트 부재에 의해 형성되는 8개 이상의 크라운들, 바람직하게는 12개의 크라운들을 갖는다. 바람직한 양태에서 크라운들 개수가 많으면, 혈관을 지지하기 위해 제공된 표면적이 보다 적은 수의 크라운을 갖는 스캐폴드에 비해 증가하도록 상기 혈관을 지지하기 위해 보다 고밀도의 스트리트 부재를 제공하는 것으로 사료된다. 추가로, (보다 적은 수의 크라운을 갖는 스캐폴드와 비교해서) 상기 스캐폴드에서 발생하는 동일한 개수의 균열 또는 파괴에 대해, 크라운에서 균열의 전체 퍼센티지가 감소한다. 추가로, 크라운의 개수가 많을수록, 상기 링크의 어느 한 쪽에 추가의 미부착 크라운이 생성됨으로써 상기 스캐폴드의 축방향 가요성이 증가한다. 이러한 미부착 크라운(즉, "y" 또는 "w" 크레스트가 아니라 "u")은 링크들 사이에 보다 가요성 있는 부분을 창출한다. 이는 축방향 압축에 요구되는 힘을 감소시켜 축방향 압축 동안 응력 집중을 감소시킨다. 혈관벽에 대한 지지 표면적 증가의 조합은 증가된 크라운에 의해 응력 집중을 감소시키고, 비균열 또는 기능성 크라운에 비해 균열된 크라운의 퍼센티지가 더 낮다는 것은, 후기 내강 손실의 감소 및 상기 혈관의 협착 감소에 기여하는 중요한 인자이다.

[0059] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 스캐폴드는 상기 스캐폴드의 방사방향 강도를 감소시키더라도 스캐폴드의 표면적 파복율을 증가시킴으로써 목적하는 혈관 개통율을 제공한다. 일례에서, 스캐폴드 패턴은 스트리트 길이를 감소시키고 고리 구조물에 대한 크라운의 수를 증가시킴을 특징으로 한다. 이러한 스캐폴드의 경우, 방사방향 강성도가 더 큰 스캐폴드와 동일한 개수의 파괴는, 방사방향 강성도가 더 큰 스캐폴드에 비해 이러한 구조물의 수가 더 많음으로 인해 비기능성 크라운 스트리트 구조에 비해 기능성 크라운 스트리트 구조물의 비율을 더 낮

춘다.

[0060]

본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 인접한 고리 구조물을 연결하는 2개 이하 또는 3개 이하의 링크들을 갖는 스캐폴드가 제공되는데, 상기 스캐폴드는, 상기 스캐폴드가 혈관에 기계적 지지체를 제공하는데 필요한 기간 동안, 예를 들면, 상기 스캐폴드가 이식한 지 처음 약 1개월, 2개월 또는 3개월 동안 상기 스캐폴드의 피로 수명을 연장시키기 위해 크라운의 개수를 증가시키거나 증가시키지 않는다. 시험 결과, 말초-이식된 스캐폴드의 경우, 특히 부속물의 동맥 내에 배치된 스캐폴드의 경우, 스캐폴드 구조면에서의 고장(failure)은 반복된 축방향 압축/연장 및 굴곡으로 인해 가장 흔히 발생하는 것으로 밝혀졌다. 상기 스캐폴드가 일반적으로 방사방향, 축방향, 굴곡 및 비틀림 하중의 복잡하고 시간에 따라 가변적인 조합을 겪음에도 불구하고, 선행 스캐폴드 디자인은 반복적이고 주기적인 축방향 및 굴곡 하중으로 인해, 예를 들면, 6개월에 걸친 위킹에 상응하는 것으로 사료되는 7% 축방향 압축/연장의 500,000 사이클로 인해 대부분 균열을 형성하기 쉬운 것으로 밝혀졌다. 고리 구조물 사이의 반복적인 충격, 링크의 종축 좌굴(굴곡) 또는 축방향 및 굴곡 강성도의 감소로부터 기인할 수 있는 기타 거동은, 체내 연구를 근거로 하는 혈관 지지체 또는 스캐폴드 일체성에 현저한 부작용을 갖는 것으로 밝혀진 바가 없다.

[0061]

굴곡 유도된 파괴의 예로서, 이전의 디자인 - WO 2011094621에 기술된 V59는 비교용으로 170만 사이클에 달하는 굴곡 피로도 시험(37°C에서 수중에서 1Hz에서의 90도 굴곡) 동안 훨씬 더 많은 파괴를 나타낸다. 이들 고장의 원인은, 상기 스캐폴드가 굴곡시 지나치게 강성도이거나 굴곡시 이의 파괴 강인성이 상기 시험 하중 환경에서 충분하지 않기 때문이다. 상기 V59는 인접한 고리 구조물을 연결하는 4개의 링크들을 갖는다. 2개의 링크 디자인이 사용되는 경우, 예를 들면, V76 또는 V80의 경우, 동일한 시험에서 파괴가 훨씬 더 적은 것으로 밝혀졌다.

[0062]

다시, 실제 체내 하중 환경은 축방향 하중, 굴곡 하중, 비틀림 하중 및 방사방향 하중을 수반하면서 상당히 복잡하다. 그러나, 체내 데이터와 비교해서 4개의 링크 대 2개의 링크 디자인에 대한 별개의 굴곡 및 축방향 하중 벤치(bench) 시험을 통해, 굴곡 하중 및 축방향 하중 둘 다에 의해 유도된 파괴가 상기 벤치 시험에서 감소되는 경우, 외식된(explanted) 스캐폴드의 파괴 카운트 또한 2개 대 4개 링크 스캐폴드의 경우 현저하게 감소되는 것으로 밝혀졌다. 이는, 풍선-팽창가능하고 말초-이식가능한 스캐폴드 디자인에 대한 주요 구동체가 방사방향 하중인 것이 아니라 전형적으로 임계적 스텐트 기계적 작동과 연관되지 않는 기타 하중임을 지시한다.

[0063]

하나의 양태에 따라, 말초-이식되는 의료 장치(peripherally-implanted medical device)는 방사방향으로 팽창된 중합체 튜브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드(balloon-expanded scaffold)를 포함하고, 상기 스캐폴드는, 링크들에 의해 상호연결된 고리들의 망상구조를 형성하고, 고리당 적어도 8개 또는 12개의 크라운들을 포함하며, 인접한 고리들의 거의 모든 쌍을 연결하는 2개 이하의 링크들을 포함하며, 상기 스캐폴드의 임의의 고리에 대해 링크에 연결된 각각의 크라운의 양쪽에 동일한 수의 지지되지 않은 크라운들이 존재한다. 상기 2개의 링크들은 상기 구조물이 조합된 축방향 하중 및 굴곡 동안 유도되는 응력을 더욱 잘 흡수/분배하도록 한다. 더욱이, 상기 구조물의 전체 피로 수명은 2개의 링크들이 사용되는 경우 현저하게 증가되는 것으로 밝혀졌다. 추가로, 링크에 대한 크라운 또는 크레스트의 대칭은 응력을 보다 동등하게 분배하도록 돋거나, 크라운 부근에 응력 집중을 감소시켜 축방향 하중 및 굴곡 동안 피로 수명을 개선시킨다. 링크의 어느 한 쪽에 대한 크라운 수의 대칭은, 근위 및 원위 연결점 둘 다에서 상기 링크 중의 대칭 하중을 제공한다. 링크의 한 쪽이 다른 쪽에 비해 더 많은 크라운/크레스트를 가짐을 의미하는 비대칭 디자인은, 고임과 같이 고리상에 또는 평면 굴곡 순간으로부터 비대칭 하중을 생성시키며, 이는 축방향 및 굴곡 피로에서 상기 디자인의 피로 수명을 단축시킨다.

[0064]

본 발명의 하나의 양태에 따르면, 말초-이식되는 의료 장치는 이축 팽창된 중합체 튜브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드를 포함하며, 상기 스캐폴드는, 링크들에 의해 상호연결된 고리들의 망상구조를 형성하며, 고리당 8개 또는 12개의 크라운들을 포함하고, 인접한 고리들의 거의 모든 쌍들을 연결하는 2개 이하의 링크들을 포함하며; 상기 스캐폴드의 임의의 고리에 대해, 링크에 연결된 각각의 크라운의 양쪽에 동일한 수의 지지되지 않은 크라운들이 존재하고; 37°C에서 6 내지 7일 동안 침수된 후 상기 스캐폴드의 기계적 성질은 약 1.2 내지 2.0 증가한다.

[0065]

상기 장치는 별도로 또는 임의의 조합으로 함께 하기 피쳐(feature)들 중의 하나 이상을 포함할 수 있다: 상기 재료 성질은 방사방향 강성도이고, 상기 스캐폴드는 고유 강성도(K-norm)가 약 15 내지 7, 또는 12 내지 8, 또는 12 내지 10, 또는 8 초파이고/이거나; 상기 스캐폴드는 이의 확장 후 직경의 50%로 크러싱된 후, 확장 후 직경의 80%를 성취하는 크러시 회복율을 갖고/갖거나; 상기 스캐폴드는 풍선에 크립핑되고, 상기 스캐폴드는 풍선 공칭 팽창 직경에 비해 2.5배 이상 적은 크립핑된 직경을 갖고/갖거나; 상기 스캐폴드는 PLLA를 포함하는 이축

팽창된 튜브로부터 형성된다.

[0066] 본 발명의 하나의 양태에 따르면, 말초-이식되는 의료 장치는 이축 팽창된 중합체 튜브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드를 포함하고; 상기 스캐폴드는, 링크들에 의해 상호연결된 고리들의 망상구조를 형성하며, 고리당 8개 또는 12개의 크라운들을 포함하고, 인접한 고리들의 거의 모든 쌍들을 연결하는 2개 이하의 링크들을 포함하며; 상기 스캐폴드의 임의의 고리에 대해, 링크에 연결된 각각의 크라운의 양쪽에 동일한 수의 지지되지 않은 크라운들이 존재하고; 상기 스캐폴드는 재료 성질을 갖고; 6개월 시뮬레이팅 워킹 시험 이후에 상기 재료 성질이 동일하거나 약 5%, 8%, 10%, 15% 또는 20% 감소한다.

[0067] 상기 장치는 별도로 또는 임의의 조합으로 함께 하기 피쳐들 중의 하나 이상을 포함할 수 있다: 상기 재료 성질은 온전한 스트리트의 퍼센트, 방사방향 강성도(K, K-norm 또는 K-Lnorm), 크러시 회복 에너지, 및 방사방향 강도 중의 하나 이상이고; 상기 스캐폴드는, 압출된 중합체 튜브가 약 400%의 방사방향 연신비를 사용하여 방사방향으로 팽창되어 약 $10\mu\text{m}$ 미만의 방사방향으로 팽창 후 평균 결정(crystal) 크기를 갖는 방사방향으로 팽창된 튜브를 생성하는 방법으로부터 생성된 반결정질 구조를 갖는 중합체 튜브로부터 형성되고; 상기 중합체는 PLLA이고; 상기 스캐폴드는 6mm 전달 풍선에 크림핑되고, 외부 직경이 7mm 이상인 이축-팽창된 튜브로부터 절단되며; 상기 스캐폴드는 고유 강성도(K-norm)가 약 15 내지 7, 또는 12 내지 8, 또는 12 내지 10, 또는 8 초파이고 이의 직경의 50% 이하로 크러싱된 후, 이의 직경의 90% 이상 또는 80% 이상을 성취하는 크러시 회복율을 갖고; 상기 스캐폴드는 직경에 대한 벽 두께의 비가 약 25 내지 30인 튜브로부터 절단되고; 상기 스캐폴드는 풍선에 크림핑되고, 상기 크림핑된 스캐폴드 재료는 (1) 팽창전 튜브 직경의 300 내지 400%까지 방사방향으로 상기 스캐폴드를 이축 팽창시켜 실질적인 방사방향으로 정렬된 중합체 쇄 및 (2) 상기 스캐폴드가, 이의 출발 또는 크림핑 전 약 80도의 크라운 각도를 형성하고, 크림핑된 경우 상기 크라운 각도는 10도 미만, 또는 5도 미만, 또는 약 0도이고/하거나; 상기 크림핑된 스캐폴드의 중합체 쇄는, 약 400% 내지 450%의 방사방향 팽창율 및 10 내지 50%의 축방향 팽창율로부터 생성되어 실질적인 방사방향으로 정렬된다. 방사방향 팽창은 또한 400 내지 500%일 수 있고, 상기 축방향 팽창은 150 내지 200%일 수 있으며, 방사방향 팽창 대 축방향 팽창은 400/200 또는 200/200이다.

[0068] 본 발명의 하나의 양태에 따르면, 말초-이식되는 의료 장치는 방사방향으로 팽창된 중합체 튜브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드를 포함하며, 상기 스캐폴드는, 링크들에 의해 상호연결된 고리들의 망상구조를 형성하며, 고리당 8개 이상의 크라운들을 포함하고, 인접한 고리들의 거의 모든 쌍들을 연결하는 2개 이하의 링크들을 포함하며; 상기 스캐폴드의 임의의 고리에 대해, 링크에 연결된 각각의 크라운의 양쪽에 동일한 수의 지지되지 않은 크라운들이 존재하고; 상기 스캐폴드는 이의 팽창된 직경의 50%를 초과하도록 크러싱된 후 이의 직경의 80%를 초과하여 달성된다.

[0069] 상기 장치는 별도로 또는 임의의 조합으로 함께 하기 피쳐들 중의 하나 이상을 포함할 수 있다: 상기 스캐폴드는 이의 팽창된 직경의 60%를 초과하도록 크러싱된 후 이의 직경의 약 80%를 성취하고/하거나; 상기 스캐폴드는 길이가 적어도 30mm, 40mm, 그리고 50 내지 100mm이고/이나; 상기 스캐폴드는 6개월 시뮬레이팅 워킹 시험 후 이의 스트리트의 90% 이상이 온전하다.

[0070] 본 발명의 하나의 양태에 따르면, 의료 장치는 방사방향으로 팽창된 중합체 튜브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드를 포함하고, 상기 스캐폴드는, (1) 고리당 8개 이상의 크레스트들, 및 인접한 고리들의 하나의 쌍을 연결하는 3개 이하의 링크들을 포함하는 링크들에 의해, 또는 (2) 고리당 12개 이상의 크라운들을 포함하는 링크들에 의해 상호연결된 고리들의 망상구조를 형성하고; 상기 스캐폴드는 이식전 기계적 성질 S_0 를 기준으로 한 이식후 기계적 성질 $S(t)$ 를 갖고; 이식한 후 3개월까지의 초기 이식 기간으로부터의 $S(t)/S_0$, 즉 $t = 0..90$ 일에 서의 $S(t)/S_0$ 는 하기 수학식을 만족시킨다:

$$S/S_0 = Sov/S_0 + (1-Sov/S_0-C)e^{-t/k} + Ce^{-t/k_0}$$

[0071] 위의 수학식에서,

[0072] t 는 시간(일)이고,

[0073] S_0 는 이식전 기계적 성질이고,

[0074] Sov 는 원래 혈관의 대략적인 방사방향 또는 편평 강도/강성도이고,

[0076] K_o , C 는 강도/강성도의 초기 상승을 반영하는 파라미터이고, 여기서, $C = R/(S_o * (1/K_o - 1/K_o))$ 이고,

[0077] K 는 개통 기간이 경과함에 따른 강도/강성도의 감소를 반영하는 시간 상수이고,

[0078] 여기서, K_o , C , K , 및 R/S_o 는 스캐폴드 1 또는 스캐폴드 2 타입에 대해 다음과 같다:

	스캐폴드 1	스캐폴드 2
K_o (일)	0.45-0.6	0.45-2.5
C	0.66-2.0	0.66-7.0
K (일)	200-375	70-1000
R/S_o	(-0.3) 내지 (-1.2)	(-0.275) 내지 (-2.5)

[0079] [0080] 상기 장치는 별도로 또는 임의의 조합으로 함께 하기 피쳐들 중의 하나 이상을 포함할 수 있다: 이식후 7일 내지 28일의 간격에 걸쳐 상기 양 $100 * d(S(t)/S_o)/dt$ 는 약 -1 내지 -0.5이고; 상기 양 $S(t= 7\text{일})/S_o$ 는 1.0 내지 2.5, 또는 1.1 내지 1.3, 또는 약 0.9 내지 2.25이고; 상기 양 $S(t= 28\text{일})/S_o$ 는 $S(t= 7\text{일})/S_o$ 보다 적고, 1.0 내지 1.3이며; 상기 양 $S(t= 60\text{일})/S_o$ 는 $S(t= 28\text{일})/S_o$ 보다 적고, 약 0.7 내지 1이고; 상기 양 $S(t= 90\text{일})/S_o$ 는 $S(t= 60\text{일})/S_o$ 보다 적고, 약 0.7 내지 0.9이고; $S(t)$ 및 S_o 는 각각 상기 스캐폴드에 대한 이식후 및 이식전 편평 강성도이고; 상술한 성질들을 갖는 의료 장치의 제조 방법은 방사방향으로 팽창된 튜브로부터 스캐폴드를 제조하는 단계를 포함하고/하거나, 상술한 성질들을 갖는 의료 장치의 조립(assembling) 방법은 스캐폴드를 풍선에 크림핑하는 단계를 포함하고, 이는 상기 스캐폴드가 T_g-LOW 보다 5 내지 15도 더 낮은 온도를 갖도록 하면서 상기 스캐폴드 직경을 200% 이상까지 방사방향으로 감소시키는 단계를 포함한다.

[0081] [0082] 본 발명의 하나의 양태에 따라, 말초 혈관의 혈관 복원술의 방법은 종합체 튜브를 형성하고 상기 종합체 튜브로부터 스캐폴드를 형성함을 포함하는 스캐폴드를 제조하는 단계 및 상기 스캐폴드를 풍선에 크림핑하는 단계를 포함하며; 상기 풍선의 확장에 의한 말초 혈관에서의 상기 스캐폴드의 이식시 상기 스캐폴드는 하기 특징들을 갖는다: 28일 후 스트러트는 약 8 내지 15% 파괴되고; K_{norm} 은 약 7 내지 15이고; 상기 스캐폴드의 팽창된 직경은 5mm를 초과하고; 상기 스캐폴드는 직경에 대한 벽 두께의 비가 약 20 내지 40이고; 상기 스캐폴드는 40mm를 초과하는 길이를 갖는다.

[0083] [0084] 또 다른 양태에 따르면, 의료 장치는 방사방향으로 팽창된 종합체 튜브로부터 형성된 풍선-팽창되는 스캐폴드를 포함하고, 상기 스캐폴드는, (1) 고리당 8개 이상의 크레스트들, 및 인접한 고리들의 하나의 쌍을 연결하는 2개 이하의 링크들을 포함하는 링크들에 의해, 또는 (2) 고리당 12개 이상의 크라운들을 포함하는 링크들에 의해 상호연결된 고리들의 망상구조를 형성하고; 혈관 내에 이식시와 이식후 2주 내에 상기 스캐폴드의 방사방향 강도 또는 강성도는 60%까지 증가하고; 이식한 지 약 2주가 지난 후로부터 이식한 지 약 3개월까지, 상기 방사방향 또는 편평 강도/강성도는 체내에서 또는 6개월 시뮬레이팅 워킹 시험 동안 상기 스캐폴드의 이식전 강도/강성도의 10% 내지 50%까지 감소한다.

[0085] [0086] 본 발명의 또 다른 양태에 따라, 말초 혈관은 400/200 또는 200/200의 이축 정렬된 쇄를 포함하는 모풀로지를 갖는 튜브로부터 형성된 스캐폴드를 제조하는 단계를 포함하고, 상기 스캐폴드는 크림핑 전 조건하에 있거나 풍선에 크림핑되며; 상기 스캐폴드의 팽창시, 상기 스캐폴드는 하기 특징들을 갖는다: 체내에서 28일 후 또는 6개월 시뮬레이팅 워킹 시험 후 스트러트의 약 8 내지 15%가 파괴되고; K_{norm} 은 약 7 내지 15이고; 상기 스캐폴드 팽창된 직경은 5mm 이상이고; 상기 스캐폴드는 벽 두께에 대한 직경의 비가 약 25 내지 30이고; 상기 스캐폴드는 길이가 40mm 이상이다.

[0087] 또 다른 양태에 따르면, 혈관 복원술을 사용하는 혈관의 치료방법이 존재한다. 본 발명에 따르는 상기 방법은 하기 방식으로 기술될 수 있다:

[0088] [0089] 상기 이식편 자리(관상 또는 말초)의 하중 조건과 어울리는 시간의 함수로서 이의 내하중 기계적 성질을 변화시키는 생체재흡수성 스캐폴드를 디자인한다.

[0090] 여기서, 이식편의 시변 성질(time-varying property)의 결과로서,

[0091] ● 상기 이식편에 의해 야기된 상기 이식편 자리에 대한 외상이 감소되고;

[0092] ● 상기 스캐폴드는 조직 엔지니어링 템플레이트(template) 성질과 조합하여 기계적 컨디셔닝을 생성하여, 발병

혈관의 기능과, 건강한 원래의 혈관의 값에 가까운 혈류역학 응답을 개선시키고;

[0089] ● 상기 이식편으로부터 더욱 먼 다운스트림의 혈류역학적 값 및 기능적 값을 건강한 생리학적 값에 가깝게 개선시킨다.

[0090] 기계적 컨디셔닝: 강성도, 모듈러스, 관성 모멘트와 같은 이식편의 기계적 성질의 $f(t)$ 로서의 점진적인 손실은 상기 혈관에 대해 이식편 유도된 응력의 상이한 모드 및 상기 이식편 자리 또는 그 근처에서의 혈관 미동의 제한을 감소시킨다.

[0091] 조직 엔지니어링(TE: tissue engineering) 템플레이트: 텍스쳐, 다공도, 구조적 치수와 같은 물리적 모폴로지 피쳐들에 의해 상기 이식편 내로의 세포상 전도 및 내성장을 증진시키고, 임의로, 상기 세포들과의 화학적 상호작용에 의해 세포상 내성장을 유도하는 제제를 생성시킬 수 있는 이식편.

[0092] 하중 조건: 이식편에 의해 겪는 하중의 세기 및 성질. 이는 포인트 하중, 분배된 하중, 주기적 하중, 일시적 하중, 하중 진폭, 하중 주파수를 포함한다. 예를 들면, 관상 하중 조건은 최소한의 관련 없는 협동 힘을 가지면서 SFA 말초 혈관은 현저한 외부 힘을 겪는다.

인용에 의한 포함

[0094] 본 명세서에서 언급된 모든 공보 및 특허원은 각각의 개별 공보 또는 특허원이 특정하게, 그리고 개별적으로 인용에 의해 포함된 것으로 지시된 경우 동일한 정도로 본원에 인용에 의해 포함된다. 포함되는 공보 또는 특허와 본 명세서 사이의 단어 및/또는 구절 간에 일치하지 않는 용례가 있는 경우, 이를 단어 및/또는 구절은 이들이 본 명세서에서 사용되는 방식에 일치하는 의미를 가질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0095] 도 1은 변형된 중합체튜브의 투시도이다. 튜브는 스캐폴드로 성형된다.

도 2는 스캐폴드의 제1 양태에 따르는 스캐폴드 패턴의 부분 평면도이다.

도 3은 스캐폴드 구조물의 부분 투시도이다.

도 4는 스캐폴드의 제2 양태에 따르는 스캐폴드 패턴의 부분 평면도이다.

도 5a는 도 4의 스캐폴드 패턴에서 섹션 VA-VA를 취한 부분의 평면도이다.

도 5b는 도 2의 스캐폴드 패턴에서 섹션 VB-VB를 취한 부분의 평면도이다.

도 6a 및 도 6b는 본 명세서의 양태들에 따르는 스캐폴드 피쳐들의 예를 나타내는 표이다.

도 7은 WO 2011094621에 기술된 V62 스캐폴드 및 V59 스캐폴드에 대해 V76 스캐폴드 디자인의 3점 굴곡 시험으로부터의 결과들을 비교한다.

도 8은 V76, V62 및 V59 스캐폴드 간에 굴곡 피로도 시험으로부터의 결과들을 비교한다.

도 9는 10% 정적 압축 및 연장에 대해 V76, V62 및 V59 스캐폴드 간의 축방향 힘을 비교한다.

도 10은 V76의 1개월 및 6개월 시뮬레이팅 워킹 시험에 대해 V76 스캐폴드에 대한 크라운 및 링크에서의 평균 및 표준편차 파괴를 나타낸다.

도 11은 V76, V62 및 V59 스캐폴드 간의 방사방향 강도를 비교한다.

도 12는 V76, V62 및 V59 스캐폴드 간의 방사방향 강성도를 비교한다.

도 13은 V59 및 V62 스캐폴드와 WO 2011094621에 기재된 V2 스캐폴드에 대해 V76 스캐폴드의 급성 리코일을 비교한다.

도 14는 V76, V62 및 V59 스캐폴드 간의 크러시-회복율을 비교한다.

도 15는 V76, V62 및 V59 스캐폴드 간의 전개-대-파괴(deploy-to-fracture)를 비교한다. 이러한 플롯은, V76이 V59보다 더 큰 직경에서 임계적 파괴로 발달되기 시작함을 보여준다.

도 16은 V76, V62 및 V59 스캐폴드 간의 핀칭 강성도를 비교한다.

도 17은 고리 구조물들을 연결하는 상이한 개수의 크라운 및/또는 링크를 갖는 여러 스캐폴드 디자인들 간의 스트러트 및 링크의 불연속, 파괴 또는 고장의 퍼센티지를 비교한다. 상기 불연속성은 6개월 시뮬레이팅 워킹 시험에 따라 계수된다.

도 18은 도 17로부터의 여러 스캐폴드들을 동물 모델에 이식한 지 28일 후의, 상기 스캐폴드 디자인들 간의 스트러트 및 링크의 불연속, 파괴 또는 고장의 총 개수를 계수한다.

도 19는 여러 스캐폴드들을 이식한 지 28일 후의, 상기 스캐폴드 디자인들 간의 체내 후기 내강 손실을 비교한다.

도 20은 도 19에서 후기 내강 손실에 대한 통계적 유의도 값(t-시험)을 제공한다.

도 21은 상이한 스캐폴드들에 대해 이식한 지 28일 후의 직경 재협착 퍼센티지를 비교한다.

도 22는 여러 상이한 스캐폴드들에 대해 급성 리코일 퍼센티지를 비교한다.

도 23은 V59, V62, V76, V78, V79 및 V80 스캐폴드에 대한 방사방향 강도(N/mm) 및 방사방향 강성도(mm당 N/mm)를 도시한다.

도 24는 혈관 복원술(VRT: Vascular Restoration Therapy)의 방법을 요약한 흐름도이다.

도 25a 및 도 25b는 관상 스캐폴드 및 말초 스캐폴드의 시변 기계적 성질(time-varying mechanical property)들 간의 비교를 도시한다.

도 26a는, V59 스캐폴드에 비해, 말초 이식된 V79 및 V80 스캐폴드에 대한 스캐폴드 크러싱 및 회복에서의 변화를 도시하는 플롯이다.

도 26b는, V59 스캐폴드에 비해, 말초 이식된 V79 및 V80 스캐폴드에 대한 13% 크러시에서의 스캐폴드 강성도의 변화를 도시하는 플롯이다.

도 27a 및 도 27b는 다리를 정상적으로 사용하는 동안 대퇴부 동맥의 역학을 설명한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0096] 본 명세서는 바람직한 혈관 복원술(VRT)을 촉진하기 위한 디자인 항목으로서 유용한 스캐폴드의 파라미터 및 특징들의 예를 제공한다. 본 명세서에 따르면, 말초-이식된 생체재흡수성 스캐폴드에 특정하게 적용되는 예가 있다. 그러나, 상기 기재된 개념은 관상 혈관, 두개내 혈관, 경동맥 혈관, 정맥 위치(예를 들면, AV 누공), IVC, 기도 폐색, 기관 이식편, 담도 이식편 등과 같은 보다 광범위하고 다양한 내강 표시에 유용하다.

[0097] 본 명세서의 목적상, 하기 용어 및 정의가 적용된다:

[0098] 용어 "약"은 지정된 값, 범위 또는 지정된 범위의 각각의 말단점의 $\pm 10\%$, 5% 또는 2% , 또는 지정된 평균 값으로부터 1-시그마 편차를 의미한다.

[0099] "기준 혈관 직경"(RVD: reference vessel diameter)은 정상이거나 단지 최소한만 발병한 것으로 보이는 혈관의 발병 부위와 인접한 영역에서의 혈관의 직경이다.

[0100] "최소 내강 직경"(MLD: minimal lumen diameter)은 상기 직경이 최대로 감소한 위치에서 혈관의 발병 부위의 직경이다.

[0101] "직경 재협착" % (DS(diameter restenosis)%)는 기준 혈관 직경과 최소 내강 직경 사이의 차이의 퍼센트이다: $(RVD - MLD)/RVD$.

[0102] "급성 증가(acute gain)"는 수술전 최소 내강 직경과 수술후 최소 내강 직경 사이의 차이로서 정의된다.

[0103] "후기 손실"은 수술후 또는 경피적 관상동맥 중재술 후(PCI: post-percutaneous coronary intervention)의 최소 내강 직경과 후속조치시 최소 내강 직경 사이의 차이로서 정의된다.

[0104] "확장된 직경" 또는 "팽창된 직경"은, 상기 스캐폴드를 지지하는 풍선이 부풀어서, 혈관 내에서 상기 스캐폴드를 이식하기 위해, 상기 스캐폴드를 이의 크립핑된 배열로부터 팽창시키는 경우에 상기 스캐폴드가 갖게 되는 직경을 지칭한다. 상기 확장된 직경은 공칭 풍선 직경을 초월하는 확장 후 풍선 직경을 지칭할 수 있으며, 예를 들면, 6.5mm 풍선은 약 7.4mm의 확장 후 직경을 갖거나, 6.0mm 풍선은 약 6.5mm의 확장 후 직경을 갖는다.

풍선에 대한 공칭 직경 대 확장 후 직경의 비는 1.05 내지 1.15의 범위일 수 있다(즉, 확장 후 직경은 공칭 확장된 풍선 직경에 비해 5% 내지 15% 더 클 수 있다). 풍선 압력에 의해 확장된 직경을 수득한 후 상기 스캐폴드 직경은, 상기 스캐폴드가 제조 및 가공되는 방식, 상기 스캐폴드 재료 및 상기 스캐폴드 디자인 중의 어느 하나 또는 전부와 주로 관련된 리코일 효과로 인해, 어느 정도 직경이 감소할 것이다.

[0105] 스캐폴드의 "확장 후 직경"(PDD: post-dilation diameter)은 스캐폴드의 팽창된 직경으로 증가되고 풍선이 환자의 맥관구조로부터 제거된 후의 상기 스캐폴드의 직경을 지칭한다. 상기 PDD는 리코일 효과를 설명한다. 예를 들면, 급성 PDD는 상기 스캐폴드에서 급성 리코일을 설명하는 스캐폴드 직경을 지칭한다.

[0106] "크립핑전 직경"은 풍선에 크립핑되기 전 튜브 또는 스캐폴드의 OD를 의미한다. 유사하게는 "크립핑된 직경"은 풍선에 크립핑된 경우 스캐폴드의 OD를 의미한다. "크립핑전 직경"은 상기 크립핑된 직경에 비해 2배, 2.5배, 3.0배 더 클 수 있고, 팽창된 직경 또는 확장 후 직경에 비해 약 0.9배, 1.0배, 1.1배, 1.3배 및 약 1 내지 1.5 배 더 클 수 있다.

[0107] "리코일(recoil)"은 재료의 가소성/비탄성 변형을 따르는 재료의 응답을 의미한다. 상기 스캐폴드가 이의 탄성 범위를 훨씬 초과해서 방사방향으로 변형되고 외부 압력(예를 들면, 내강 표면 상의 풍선 압력)이 제거되는 경우, 상기 스캐폴드 직경은 상기 외부 압력이 인가되기 전 이의 이전 상태로 복귀하는 경향이 있을 것이다. 따라서, 스캐폴드가 인가된 풍선 압력에 의해 방사방향으로 팽창되고 상기 풍선이 제거된 경우, 상기 스캐폴드는 풍선 압력이 인가되기 전에 가졌던 보다 작은 직경, 즉 크립핑된 직경으로 복귀하는 경향이 있을 것이다. 이식 후 $\frac{1}{2}$ 시간 이내에 10%의 리코일을 갖고 팽창된 직경이 6mm인 스캐폴드는, 급성 확장 후 직경이 5.4mm이다. 풍선-팽창되는 스캐폴드의 리코일 효과는 장기간의 시간에 걸쳐 발생할 수 있다. 스캐폴드들의 이식 후 검사는, 리코일이 이식후 약 1주일의 기간에 걸쳐 증가할 수 있음을 보여준다. 달리 언급되지 않는 한, "리코일"이 언급되는 경우, 이는 스캐폴드의 방사방향(축방향 또는 종방향에 대비됨)에 따른 리코일을 의미한다.

[0108] "급성 리코일"은 혈관 내에서 이식후 처음 약 $\frac{1}{2}$ 시간 내의 스캐폴드 직경의 감소 퍼센티지로서 정의된다.

[0109] 유리 전이 온도(본원에서 "Tg"로도 지칭됨)는, 대기압에서, 중합체의 무정형 도메인들이, 취성 유리질 상태로부터 고체 변형가능하거나 연성인 상태로 변하는 온도이다. 환언하면, Tg는 중합체 쇄에서 세그먼트 운동이 시작되는 온도에 상응한다. 소정의 중합체의 Tg는 가열 속도에 좌우될 수 있으며, 상기 중합체의 열 이력에 의해 영향을 받을 수 있다. 추가로, 상기 중합체의 화학 구조는 중합체 쇄의 이동도에 영향을 미침으로써 상기 유리 전이에 크게 영향을 미친다. Tg의 하한은 Tg-LOW이고, 중간점은 Tg-MID이고, 상한은 Tg-HIGH이다.

[0110] "응력"은 주 물질 내부의 평면 내의 작은 면적을 통해 작용하는 힘에서와 같이 단위 면적당 힘을 지칭한다. 응력은 상기 평면에 수직인 성분과 평행인 성분으로 나눌 수 있으며, 이들은 각각 수직 응력 및 전단 응력으로 불린다. 인장 응력은, 예를 들면, 주 물질의 팽창(길이 증가)을 유도하는 응력의 범선 성분이다. 또한, 압축 응력은 상기 주 물질의 압착(길이 감소)을 생성시키는 응력의 범선 성분이다.

[0111] "변형"은 소정의 응력 또는 하중에서 물질에서 발생하는 팽창 또는 압축의 양을 지칭한다. 변형은 원래 길이의 분율 또는 퍼센티지, 즉, 길이를 원래 길이로 나눈 변화값으로 나타낼 수 있다. 따라서, 변형은 팽창의 경우 양수이고, 압축의 경우 음수이다.

[0112] "모듈러스"는, 물질에 인가된 단위 면적당 응력 또는 힘의 성분을, 상기 인가된 힘으로부터 생성되는 인가된 힘의 축방향에 따른 변형으로 나눈 비로서 정의될 수 있다. 예를 들면, 물질은 인장 모듈러스와 압축 모듈러스를 둘 다 갖는다.

[0113] "인성" 또는 "파괴 장인성"은 파괴 전에 흡수한 에너지의 양이거나, 상응하게는, 물질을 파괴하는데 필요한 일의 양이다. 장인성의 하나의 척도는, 제로 변형으로부터 파괴시 변형까지의 응력-변형 곡선하 면적이다. 상기 응력은 상기 물질에 대한 인장력에 비례하고, 상기 변형은 이의 길이에 비례한다. 이어서, 상기 곡선하 면적은 상기 중합체가 파단 전 연장하는 거리에 걸쳐 상기 힘의 적분에 비례한다. 상기 적분은 상기 샘플을 파단시키는데 요구되는 일(에너지)이다. 상기 장인성은 샘플이 파단되기 전 상기 샘플이 흡수할 수 있는 에너지의 척도이다. 장인성과 강도에는 차이가 있다. 강하지만 장인성이 아닌 물질은 취성이라고 한다. 취성 물질은 강하지만 파단 전에 그다지 변형될 수 없다.

[0114] 본원에서 사용되는 용어 "축방향" 및 "종방향"은 상호교환적으로 사용되고, 스텐트의 중심축 또는 관상 구조물의 중심축에 평행하거나 실질적으로 평행한 방향, 배향 또는 라인을 지칭한다. 용어 "원주방향"은 스텐트 또는 관상 구조물의 원주를 따른 방향을 지칭한다. 용어 "방사방향"은 상기 스텐트의 중심축 또는 관상 구조물의 중심축에 수직이거나 실질적으로 수직인 방향, 배향 또는 라인을 지칭하며, 때로는 원주방향 성질, 즉 방사방향

강도를 기술하는데 사용된다.

[0115] 용어 "크러시 회복율"은 상기 스캐폴드가 핀치 또는 크러싱 하중으로부터 어떻게 회복하는지를 기술하기 위해 사용되는 반면, 용어 "내크러시성(crush resistance)"은 스캐폴드의 영구 변형을 일으키는데 요구되는 힘을 기술하기 위해 사용된다. 우수한 크러시 회복율을 갖지 않는 스캐폴드 또는 스텐트는 크러싱력(crushing force)의 제거 후 실질적으로 이의 원래 직경으로 돌아가지 않는다. 이전에 언급한 바와 같이, 목적하는 방사방향 힘을 갖는 스캐폴드 또는 스텐트는 허용되지 않는 크러시 회복율을 가질 수 있다. 그리고, 바람직한 크러시 회복율을 갖는 스캐폴드 또는 스텐트는 허용될 수 없는 방사방향 힘을 가질 수 있다. 스캐폴드의 크러시 회복율 및 내크러시성 양태들은 US 20110190871에 더욱 상세하게 기술되어 있다.

[0116] N*mm의 단위로 주어진 용어 "크러시 회복 에너지"는 소정량의 크러시(상기 스캐폴드의 직경의 퍼센티지로서, 예를 들면, 10% 크러시는 상기 스캐폴드 직경 또는 높이가 이의 크러시 전 높이의 90%로 감소됨을 의미한다)를 생성하는데 필요한 에너지 또는 작업을 지칭한다.

[0117] "시뮬레이팅 위킹 시험"은 하기 프로토콜에 따르는 말초 스캐폴드의 축방향 퍼로도에 대한 시험관내 또는 벤치 시험을 지칭한다.

[0118] ● 6.0mm 내부 직경 규소 튜빙은 이의 길이의 7%까지 축방향으로 연장하고, 이는, 이 위치에서 이의 말단들을 프레임의 제1의 (고정) 부재 및 제2의 축방향 이동가능한 부재에 부착시킴으로써 유지된다. 상기 제2의 부재는 리니어 액츄에이터(linear actuator)이다. 상기 프레임은, 상기 규소 튜빙을 상기 연장된 상태와 이의 원래 길이 사이에서 전후로 축방향으로 사이클링하도록 프로그래밍되고, 이는 상기 목적하는 시험 샘플로의 고정된 축방향 압축 변형 퍼센트를 생성할 것이다.

[0119] ● 제2 또는 제1 부재는 상기 연장된 튜빙 내강과 유체 커뮤니케이션(fluid communication)되는 내부 내강을 가져서, 상기 연장된 튜빙의 내강 내로 스캐폴드-카테터가 통과하도록 한다. 상기 튜브는 37°C에서 염수로 채워진 수욕 중에 잠겨서, 상기 시험 조건이 관련 환경으로 유지되도록 한다.

[0120] ● 상기 시험에 사용되는 튜빙의 길이는 시험되는 스캐폴드의 길이에 좌우된다. 상기 연장되지 않은 튜브는 상기 스캐폴드 길이의 약 2배의 길이를 갖는다.

[0121] ● 상기 스캐폴드는 제2 말단 내강을 통해 상기 연장된 튜빙의 내강 내로 도입된다. 상기 스캐폴드는 FoxPlus™ 0.035 PTA 카테터 상에 크림핑된 스캐폴드로서 도입되고 상기 연장된 튜빙 내강 내로 전진한다. 상기 PTA 카테터는 6.0mm 공칭 확장 풍선을 갖는다.

[0122] ● 상기 스캐폴드가 상기 튜브에 위치하는 경우 이는 6.5mm의 확장 후 직경으로 팽창된다. 풍선 압력은 리코일을 최소화하고 상기 튜브벽과 병렬하도록 2 내지 5분 동안 유지된다.

[0123] ● (리니어 액츄에이터에 커플링된) 제2의 부재는 축방향으로 주기적 압축력을 인가하도록 1Hz의 속도로 축방향으로 전후로 이동하도록 프로그래핑된다(상기 스트로크의 길이는 연장되지 않은 위치의 상기 튜빙으로 복귀하는 길이이다).

[0124] ● "3개월 시뮬레이팅 위킹 시험"은 상기 시험 장치를 사용한 1Hz에서 7% 압축의 250,000 사이클을 의미하며, 여기서, 상기 사이클은 3일 연속 적용된다.

[0125] ● "6개월 시뮬레이팅 위킹 시험"은 상기 시험 장치를 사용한 1Hz에서 7% 압축의 500,000 사이클을 의미하며, 여기서, 상기 사이클은 6일 연속 적용된다.

$$VRT = A + B + A@B$$

[0127] VRT를 유도하는 기능적 출력의 측정은 통상 하기 A 및 B 카테고리의 견지에서 기술될 수 있다:

[0128] A. 시간 경과에 따라 이식된 후 스캐폴드의 입력 위치 또는 기계적 거동의 기계적 변조(이후, VRT에 대한 "입력 A"); 및

[0129] B. 세포상 전도(cellular conduction) 및 유도 - 조직 엔지니어링(TE) 템플레이트로서 상기 이식된 스캐폴드의 역할(이후, VTR에 대한 "입력 B").

[0130] 이어서, VRT는 상기 조합된 효과들, 또는 A 및 B가 복잡하게 얹힌 것으로부터 생성된다. 상기 방법은 도 24에 요약하였다. 이들 원리는 생체분해성, 생체흡수성, 생체재흡수성 또는 생체부식성 중합체로부터 제조되어 관상동맥 또는 말초동맥 내로 이식된 스캐폴드에 적용될 수 있다. 그러나, 관상동맥 경우와 말초동맥 경우 사이의

중요한 차이들 중의 하나는, 이식후 상기 말초 스캐폴드의 기계적 성질의 변화 속도가 말초 혈관에서 VRT를 달성하는데 필요한 경우 변화한다는 것이다. 그러나, 두 경우 모두, VRT의 기본 원리는, 이해될 수 있는 바와 같이 동일하다.

[0131] 도 25a 및 도 25b는 일반적으로 본 명세서에 따르는 관상 스캐폴드 대 말초 스캐폴드에 대해 시변 성질을 도시하는 플롯이다. 상기 플롯은 관상 동맥에서 이식후 12개월의 기간에 걸친 상기 스캐폴드의 시변 기계적 성질 ("스트러트 불연속"), 분자량("MW(t)") 및 질량("M(t)")을 나타낸다. 도 25b는 이식후 12개월의 기간에 걸친 말초 스캐폴드에 대한 시변 성질들을 도시한다. 스캐폴드의 기계적 성질들, 예를 들면, 이의 방사방향 강성도는, 말초 스캐폴드의 경우 이식후 1개월 정도로 일찍 주목할만한 변화가 존재하는데, 이는, 전개되는 스트러트 불연속 또는 파괴의 개수의 함수로서 사료될 수 있다. 반면, 도 25a에 도시된 관상 스캐폴드는 시간상 훨씬 나중까지, 예를 들면, 이식후 4 내지 6개월까지 파손이 시작되지 않는다.

[0132] 관상 및 말초 스캐폴드에 대한 VRT-관련 시간 상수는 다음과 같이 비교한다:

VRT-시간 상수	관상 (mos.)	말초 (mos.)
혈관 스캐폴딩 시간	3 내지 4	2 내지 3
스캐폴드 역치 일체성 보존	6 이상	3 내지 4
신생매체/신생혈관내막 성장에 의한 스캐폴드 안정화	5 내지 6	2 내지 3
임계적 스캐폴드 일체성 손실	9 이상	6 내지 9
총 질량 손실까지의 시간	임상적으로 무관함	

[0133] [0134] 관상 스캐폴드의 기계적 성질에 있어서 주목할만한 변화는, 내하중 스캐폴드 구조물을 형성하는 중합체 조성물의 분자량의 임계적 손실에 주로 기인한다. 반면, 말초 스캐폴드 기계적 성질의 변화는 상기 스캐폴드가 이식되는 하중 환경에 대한 응답이다. 도 25b에서 묘사된 바와 같이, 이식후 스트러트 불연속이 거의 즉시 전개되며, 예를 들면, 상기 스캐폴드 스트러트의 7%가 이식으로부터 1개월만에 파괴한다. 또한, 관상 스캐폴드에 비해 말초 스캐폴드의 경우 신생혈관내막층이 보다 신속하게 전개된다. 도 26a 및 도 26b는 이식후 처음 3개월 동안 말초 스캐폴드의 특정 양태들에 대한 유사한 플롯을 도시한다.

[0135] 관상 스캐폴드에 대한 하중은 대부분 방사방향이며, 상기 혈관을 통한 혈류와 관련된 혈관의 주기적 수축 및 팽창을 반영한다. 그러나, 상기 말초 스캐폴드 환경은 훨씬 더 복잡하다. 도 27a 및 도 27b는 다리의 천부 대퇴부 동맥(SFA: superficial femoral artery)의 운동 및/또는 하중의 탑입을 도시한다. 상기 혈관은 현저한 비틀림, 굴곡, 축방향 수축 및 연장 및 압축(크러싱/핀칭)을 겪는다. 이러한 영역 내에 이식된 스캐폴드의 경우, 특히 상기 스캐폴드가 약 40mm 길이를 초과하는 경우, 상기 스캐폴드의 파괴 및 파손이 이식후 처음 1개월 내에, 심지어 처음 1 내지 2주 내에 발생하기 시작하는 것은 불가피하다. 그러나, 본 명세서에 따르면, 말초 혈관에서 상기 스캐폴드의 내하중 구조물, 예를 들면, SFA의 이러한 파손 과정을 조절하여, 신생혈관내막층이 전개되고 상기 혈관이 상기 스캐폴드의 구조적 지지체가 적절한 맥관 기능에 더 이상 필수적이지 않은 상태로 회복되기에 충분히 오랫 동안만 상기 스캐폴드의 지지 기능이 제공되도록 할 수 있다. 실제로, 기계적 성질의 감소 조절(상기 스캐폴드 구조물의 파단에 의해 야기됨)은 상기 혈관을 지지하기 위해 필요한 바를 초과하는 기계적 지지 성질을 보유하는 스캐폴드 또는 스텐트에 비해 보다 자연적인 맥관 기능을 회복하는 것이 보다 유리한 것으로 사료된다. 상기 혈관이 자체 보수를 시작한 후, 비교적 방사방향으로 및/또는 축방향으로 강성도를 유지하는 스캐폴드는 상기 치유 과정에 장애인 것으로 사료된다. 따라서, 본 명세서에 따르면, 스캐폴드에서 스트러트 불연속 전개 조절은 VRT에 대한 입력 A에 대한 필요 조건으로 간주된다.

[0136] VRT 물체, 즉 VRT에 대한 입력 A를 지지하는 말초 스캐폴드의 디자인 및 기계적 성질들을 이제 더욱 상세하게 논의할 것이다. 이어서, 이러한 일반적인 논의에 이어서, 바람직한 스캐폴드 디자인의 시변 성질들의 특정 예가 기술된다.

[0137] VRT에 대한 입력 A: 시간의 함수로서 이식편 자리의 기계적 변화.

[0138] 1) 생체재흡수성 디자인 측정:

[0139] *i. "M" 파라미터*

상기 "M 파라미터"는 일반적으로 상기 스캐폴드의 기하 구조 및 상기 기하 구조로부터 생성된 거동을 지칭한다. 즉, 크라운들의 개수, 연결 부재, 크라운의 수, 크라운들 사이의 각도, 벽 두께 등이다. 따라서, "M" 파라미터는 스트러트 및 크라운의 높이, 너비, 두께, 크라운의 수, 고리의 수, 외부 직경 및 벽 두께를 지칭한다. 따라서, 이러한 카테고리는 스트러트의 최적화된 휨 강성(flexural rigidity), 후프(hoop) 강도/강성도, (WO 2011094621에 정의된 바와 같은) 방사방향 강도, 방사방향 강성도, 및 내하중 상호연결된 부재들의 사용된 재료 및 치수들이 주어진 스캐폴드에 대한 관련 구조적 역학을 정의한다. 표 1 내지 표 2 및 도 6a는 숫자인 M 파라미터가 사용될 수 있는 피쳐들의 일부 또는 전부의 예를 제공한다.

[0141] *ii. 중합체 선정 및 분해 프로필*

상기 디자인 입력의 양태는 재료의 선택, 중합체-분자량의 시퀀스, 시간에 따른 강도 및 질량 감소를 지칭하며, 상기 내하중 생체재흡수성 구조물의 골격 또는 스캐폴드를 형성하는데 사용되는 특정 중합체 또는 중합 블렌드에 대해서는, 예를 들면, 문헌[Middleton John C, et al Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices (Biomaterials 21 (2000) 2335-2346)(도 10)]을 참조한다. 상기 언급한 바와 같이, 관상 스캐폴드의 경우, 분자량의 임계적 손실이 있는 시점은 상기 스캐폴드의 기계적 성질들, 예를 들면, 방사방향 강성도가 감소되는 시점을 시사한다. 이러한 현상은, 전형적으로, 이식후 4 내지 6개월 내에 발생하기 시작한다. 본 명세서에 따르는 말초 스캐폴드의 경우, 상기 하중 환경 및 디자인은 기계적 성질을 훨씬 더 빨리 감소시킨다. 이와 같이, 기재된 양태들에 따르면, 상기 말초 스캐폴드는 이식후 4 내지 6개월 훨씬 전에 이의 방사방향 지지체 능력의 대부분을 잃는다.

[0143] *iii. 스캐폴드 가공 이력: 시간 경과, 습기, 기체 및 에너지에 대한 노출에 따른 온도 및 힘 프로필.*

이러한 디자인의 양태는 이식가능한 의료 장치에 도달하는데 사용되는 방법을 지칭한다. 금속 스텐트와는 달리, 스캐폴드가 제조되는 중합체 투브를 형성하기 위한 가공 조건은 이의 최저 크림핑 프로필, 전개 프로필 및 방사방향 강도/강성도와 같은 성질들에 크게 영향을 미칠 수 있다. 바람직한 양태에서, 상기 스캐폴딩은, 투브 컷(tube cut)으로부터 형성되어 상기 스캐폴드의 상호연결된 스트러트 및 연결 부재의 망상구조를 형성한다. 상기 투브의 형성방법은 미국 특허원 제12/558,105호(사건 번호 62571.382)에 기재되어 있다. 상기 가공 파라미터는 압출에 이어서 소정 온도 범위 내에서의 투브의 이축 팽창을 포함하여 상기 투브의 방사방향 강도를 증가시키면서, 상기 팽창된 투브에서 목적하는 양의 파괴 강인성을 유지시킨다. 상기 스캐폴드를 형성한 후, 이는 풍선에 크림핑된다. 이어서, 상기 크림핑된 스캐폴드는 기체에 의해 또는 E-빔 방사선에 의해 불균된다. 상기 스캐폴드는 혈관 내부에 이식된 경우 이의 크림핑된 상태로부터 가소적으로 변형된다. 상기 가공 조건의 추가 효과는 크림핑전 직경, 크림핑된 직경, 전개된 직경(이들 모두는 서로 상이할 수 있다), 및 혈관 내부에 이식된 후 상기 스캐폴드의 리코일을 포함한다.

[0145] 2) 기능적 출력 측정

[0146] 1. 상기 혈관을 통한 융통성 있는 운항, 및 용이한 전개

상기 크림핑된 스캐폴드의 횡단 프로필 및 상기 스캐폴드가 크림핑되는 방식은 상기 기능적 출력에 영향을 미친다. 풍선-팽창된 생체재흡수성 PLLA 스캐폴드가 상기 크림핑 방법에 특히 민감한 것으로 밝혀졌다. 상기 크림핑 방법은 상기 크림핑된 스캐폴드의 구조적 일체성에 영향을 미칠 뿐만 아니라 이를 균일하게 전개시키는 능력에도 영향을 미칠 수 있다. 불균일하게 전개되거나 (크림핑 과정의 결과로서) 현저한 균열이 전개되는 경우, 여러 응력 집중들이 전개될 수 있으며, 이는 조기 고장 또는 스트러트 불연속을 야기할 수 있다.

혈관을 통해 융통성 있게 운항하는 능력 또한, 상기 스캐폴드가 제자리로부터 벗어나지 않게 하기 위해, 상기 스캐폴드에 대한 충분한 유지력을 요구한다. 그러나, 말초-이식된 스캐폴드의 경우 이는 때때로 쟁점이 되지 않는데, 그 이유는, 상기 스캐폴드가 관상 스캐폴드에 비해 훨씬 더 길기 때문이다.

[0149] 2. $t = 0$ 에서의 방사방향/핀치 강도 및 강성도

[0150] I. 이식전 (스캐폴드-단독)

[0151] II. 이식 직후 (체내 이식된 세그먼트)

이후 더욱 상세하게 논의한 바와 같이, 이식전 강성도는, 제조된 상태 그대로로부터 또는 크림핑된 강성도에 비

해 크게 변할 수 있다. 이식 시점에서 상기 스캐폴드의 강성도에 미치는 효과는 멸균 및 저장 수명과 같은 조합된 효과로 인해 크게 감소될 수 있으며, 이를 효과들 중의 어느 것이나 방사방향 강성도/강도를 감소시키고 이의 취성을 증가시킬 수 있다. 그러나, 이식 직후, 상기 강성도/강도는 혈관 내부의 수화(hydration)의 결과로서 극적으로 증가할 수 있으며, 예를 들면, 2배로 증가할 수 있다.

[0153] 3. 체내 시간의 함수로서의 방사방향 강도, 방사방향 강성도, 편치 강도, 편치 강성도 또는 크러시 에너지의 감소율

[0154] 시간의 함수로서의 방사방향 강도, 방사방향 강성도, 편치 강도, 편치 강성도 또는 크러시 에너지와 같은 스캐폴딩 성질이 초기에 증가하다가 점진적으로 감소하도록 조절되고 혈관벽 내로 통합되는 생체재흡수성 스캐폴드를 디자인하는 것이 바람직하다. 시간 경과에 따른 이러한 강성도 변화의 함수 형태, 즉 $f(t)$ 가 이후 더욱 상세하게 기술된다. 강도/강성도의 초기 증가는 상기 이식편이 이식전에 데일 강성(rigid)이고 모듈러스가 낮으면서도 초기 기간 동안, 즉 이식후 처음 10일 내에 보다 높은 방사방향 강도/강성도에서 스캐폴딩함으로써 폐색성 협착부위를 성공적으로 개통시키도록 하는 이식편의 디자인을 허용한다.

[0155] 이후 더욱 상세하게 논의한 바와 같이, 최적 강도 및 강성도와, 강도 및 강성도의 최적 감소율은, 강도와 연성 사이의 균형 또는 과도한 불연속에 대한 저항을 반영하는 동시에, 시간 경과에 따른 강도/강성도/크러시 에너지의 점진적인 감소를 (고리 및 연결 부재를 형성하는 스트리트를 포함해서, 상기 스캐폴드 구조에서의 불연속 또는 파괴에 의해) 달성한다. 하나의 특정한 바람직한 양태에서, 예를 들면, V80에서는, 약 0 내지 3개월의 기간에 걸쳐 강성도의 최적 변화율을 달성할 목적으로, $t = 0$ 에서의 강성도 및 강도는 이전 디자인에 비해 훨씬 더 낮다. $t = 0$ 에서 V80에 대한 M 파라미터에 직접적인 영향을 미치는 스캐폴드 구조적 특징들의 예가 도 4, 도 5a 및 도 6a와 표 2 및 표 4에 제공된다.

3) VRT과 관련된 디자인 및 기능

[0157] 이어서, 상기 스캐폴드의 디자인 및 기능 측정은 VRT에 대한 하기 바람직한 품질을 제공한다: (1) 혈관에 대한 평균 힘의 감소(예를 들면, 혈관 기하 재구조화, 방사방향 외향력); 및 (2) 혈관 긴장성 및 박동 지수(예를 들면, 원래 혈관파의 순응도 부조화)로부터 유도되는 요동치는 힘에 대한 저항 감소

[0158] 상기 스캐폴드의 방사방향 강성도가 (주로) 시간 경과에 따라 (스트리트가 파괴되는 결과로서) 감소됨에 따라, 상기 치유 혈관 조직에 미치는 이의 힘의 영향이 부수적으로 감소한다. 혈관과 스캐폴드 사이의 힘에 대해 이와 같이 다시 균형을 맞추는 것이 바람직한 것으로 사료되며, 상기 스캐폴드의 방사방향 강성도가 비-생체재흡수성 금속 스텐트의 경우와 같이 시간 경과에 따라 다소간에 동일하게 유지되는 경우에 비해, 치유를 더욱 촉진 시킨다(도 25).

[0159] 상기 파괴 구조로부터 생성되는 기계적 성질들의 변화는, 또한 상기 혈관 및 이식된 스캐폴드가 조합된 구조적 역학으로 인해 (혈관이 치유됨에 따라) 원래의 혈관의 것을 향해 수렴되는 추가의 이점을 제공한다. 따라서, 상기 스캐폴드가 보다 순응하게 됨에 따라, 또는 상기 스캐폴드의 고리간 힘(inter-ring force)이 서로로부터 점점 더 분리됨에 따라, 상기 혈관은 (혈액이 상기 혈관을 통해 유입됨에 따라) 조화로운 움직임으로 복귀하여, 이웃하는 원래의 혈관 세그먼트의 움직임과 보다 유사해진다. 상기 스캐폴드가 혈관의 자연스럽고 조화로운 움직임을 이끌거나 영향을 미치는 능력은, 상기 혈관의 구조적 일체성이 개선됨에 따라 서서히 감소한다.

4) 디자인 입력 파라미터로서 시간 경과에 따른 강성도 감소(지수적 감쇠)의 분석적 모델링

[0161] 상기 이점을 달성하기 위해 상기 스캐폴드를 모델링 및 디자인하기 위해 취한 접근법은 시간 상수를 정의하는 것으로 시작할 수 있으며, 상기 시간 상수는 이식후 강성도/강도의 초기 상승, 및 최대 강도/강성도의 시간으로부터 상기 스캐폴드가 궁극적으로 소정 기간, 예를 들면, 3개월 후 도달할 강도 및 강성도에 대한 값으로의 감쇠 기간을 정의한다. 제1 항목은 안전 관련 항목이며, 이는 이식 이후 임계적 스캐폴드 일체성이 손실될 때까지의, 예를 들면, 방사방향 강도 또는 강성도의 $\frac{1}{2}$ 이 손실될 때까지의 기간이 조직 안정성을 달성하는데 필요한 기간보다 길 것을 요구한다. 또는, 시간 상수의 견지에서, 다음과 같다:

$$K_B > K_A$$

[0163] K_B 는 신생혈관내막 형성의 속도 상수이고, K_A 는 임계적 스캐폴드 붕괴에 대한 속도 상수이다. 상기 항목은, 신

생혈관내막층이 상기 스캐폴드 본체 상에 충분하게 발달하기 전에 발생하는 과도한 스트레트 불연속으로 인해 혈관 내부에 색전술이 발생할 수 있는 기회를 최소화할 목적으로 디자인에 대해 강제된다. 따라서, 상기 디자인(M 파라미터 등)은, 상기 흡착 과정 동안 발생하는 부정적인 안전 사고를 일으키는 숙주-물질 상호작용의 회피를 고려할 필요가 있다.

[0164] 수학식 D1은, 인가된 하중에 대한 스캐폴딩된 혈관의 응답의 지표로서 (출발값에 대한 비로서) 상기 스캐폴드의 강성도/강도의 시간대별 변화율(time rate of change)의 특징을 나타내기 위해 사용된다.

[0165] 수학식 D1

$$S(t)/S_0 = S_{ov}/S_0 + (1-S_{ov}/S_0-C)e^{-t/k} + Ce^{-t/K_0}$$

[0167] 위의 수학식 D1에서,

[0168] $S(t)/S_{ov} = (S(t)/S_0) * (S_0/S_{ov})$ 이고,

[0169] $S(t=0)/S_0 = 1$ 이다.

[0170] 특정한 스캐폴드 디자인에 대한 수학식 D1의 플롯의 예는 도 26a 내지 도 26b로서 재생성된다. 표 1.1 내지 표 1.5 및 하기 수반되는 논의는 추가로 수학식 D1의 견지에서 외식편 편성 강성도 데이터를 사용하여 스캐폴드에 대한 시간에 따라 가변적인 편성 강성도를 나타내는 방법을 기술한다. 상기 계수들과 물리적 양들과의 관계 및 기타 수학식에 대한 이들의 연속적인 관계는 다음과 같다.

[0171] ● S_0 는 $t=0$ 에서의 스캐폴드의 방사방향 강도, 방사방향 강성도, 크러시 강도 또는 크러시 강성도일 수 있다; $S_0 = g(X_i$ 디자인, X_i 재료, X_i 방법); 소정의 방법 및 재료에 가변적인 세트(X_i 디자인)에 대한 $S_0 = g(M)$ 은 M 파라미터에 좌우된다. 이전에 언급한 바와 같이, S_0 는 또한 M 파라미터 이외에도 크림핑 방법, 멸균후 시간 경과, 멸균 및 기타 방법들에 좌우된다.

[0172] ● S_{ov} 는 기준 혈관의 방사방향 강도/강성도 또는 크러시 강도/강성도이고;

[0173] ● $S(t)$ 는 스캐폴드의 방사방향 강도/강성도 또는 크러시 강도/강성도이고, 예를 들면, $t=0 \dots 3$ 개월이고;

[0174] ● $K = f(X_i$ 디자인, X_i 재료, X_i 방법); 소정의 방법 및 재료에 대한 $K = f(M)$ 이고; 여기서, "M"은 스트레트 파괴로서 스캐폴드 성질의 감소를 반영하는 "M 파라미터"를 지칭하고;

[0175] ● $C, K_0 = g(X_i$ 디자인, X_i 재료, X_i 방법); $K_0, C = g(M_0)$ 이고, 여기서, M_0 는 이식후 스캐폴드의 초기 상승 성질들을 반영하는 M 파라미터를 지칭한다.

[0176] 상기 " X_i "(상기 스캐폴드를 제조하기 위한 디자인, 재료 및 방법)은 K, K_0, C 의 값에 영향을 미치는 디자인에서 (이전에 논의한) 변수들을 지칭한다. "K"는 비교적 장기간의 현상인 스트레트 불연속 발생에 대한 시간 상수이고; "C" 및 "K_0"는, 각각 비교적 단기간의 현상인, 강성도/강도 상승에 대한 세기 및 시간 상수를 기술한다. 따라서, 수학식 D1에서 $K_0 \ll K$ 이다. C 의 값은 초기 강성도가 얼마나 많이 발생하는지를 결정한다. K_0 및 C 는 습윤, 가소화 및 중합체 쇄 배향으로 인한 이식시 초기 강성도/강도 상승을 특징으로 한다. 이는, 이식 직후로부터 출발하여 2 내지 3일, 1주일 또는 2주일까지 종결되는 짧은 시간-상수 현상이다. 따라서, K_0 는 언제나 K보다 훨씬 작다.

[0177] 수학식 D1은 스캐폴드의 강성도 $S(t)$ 와 원래 혈관 또는 발병 혈관의 강성도 S_{ov} 사이의 차이의 시간 미분인 $d(S-S_{ov})/dt$ 이 다음과 같이 근사화될 수 있다는 가설로부터 유도되었다:

[0178] 수학식 D2

$$d(S-S_{ov})/dt = R*f(t) - M*(S - S_{ov})^n$$

[0180] 위의 수학식 D2에서,

[0181] $f(t)$ 는 시간의 일반적인 함수이다.

[0182] 스캐폴드의 관찰된 외식편을 근거로, 상기 지수적 형태는 $f(t)$ 에 대한 우수한 선택이고 $n=1$ 은 상기 거듭제곱에 대한 우수한 근사치인 것으로 사료된다. R 은, 이식후 처음 2주 동안 발생하는 스캐폴드의 방사방향 강도 및 강성도의 증가가 관찰되는 것을 설명하는 인자이다. 이러한 강성도 증가는 상기 논의된 바와 같이 상기 중합체 재료의 수화로 인한 것이다. 상기 동일한 효과는 벤치 시험에서 볼 수 있다. 부록 I의 3쪽(미국 가특허원 제

61/717,613호)은 이식 직후와 이식한 지 1주 및 2주 후에 V59 스캐폴드에 대한 동물 데이터로부터 외식편에 대해 수행된 스캐폴드 일($N*mm$)을 나타낸다. "V59 대조용"은 이식전 스캐폴드에 대한 값을 나타낸다. 이들 플롯에서 알 수 있는 바와 같이, 현저한 상승이 있다. 이는 R 시기이다. 1쪽, 2쪽 및 4 내지 6쪽은 V80(이후 상세하게 기술됨) 및 V59에 대한 벤치 시험을 위한 강성도에 대한 유사한 결과를 보여준다.

[0183] 부록 I의 1쪽은 (상기 스캐폴드 총 길이의 퍼센티지로서) 37°C에서 3일 동안 침수된 후에, 그리고 상기 스캐폴드의 7% 축방향 압축 사이의 축방향 하중의 250k 사이클을 겪은 후에, 방사방향 강도와 K-Lnorm이 둘 다 증가함을 보여준다. 250 사이클의 축방향 피로 시험(3개월 시뮬레이팅 워킹)을 겪은 스캐폴드로부터 약 10% 스트레트 파괴가 관찰된다.

[0184] 부록 I의 3쪽(혈관 중에 이식된 V59 스캐폴드로 수행된 체외 평판 시험 데이터)은 V59 0일(동맥 내부의 스캐폴드) 대 V59 대조용(스캐폴드 단독, 동맥 부재) 사이의 최소한의 차이를 지시한다. 이식한 지 7일 후, 크러시 회복 에너지 ($N*mm$)의 >35% 증가가 V59 0일과 비교 관찰되었다($13.5N*mm$ 대 $10.0N*mm$).

[0185] 부록 I의 4 내지 5쪽은 500,000 사이클의 축방향 피로(6개월 시뮬레이팅 워킹 시험)로부터 수화 6일 후 3개월된 V79 및 V80 장치(두 가지 상이한 풍선 카테터0.018" 대 0.035" 상에 크립핑됨)의 방사방향 강도가 약 100% 이하로 증가함을 보여준다. 이들 그래프는 초기 크립프 크기로부터 수행된 크립핑의 양에 좌우되는 증가된 강도/강성도 변화를 보여준다.

[0186] 다시 수학식 D2를 언급하면, "M"은 이전에 논의된 M 파라미터이다. 이는 위에서 논의된 바와 같이 디자인, 재료, 제조 방법 등으로부터 결정되는 상수값이다. 따라서, 편의상 단독으로 사용되는 스캐폴드 V79, V80 등에 대한 M 파라미터로 지칭되는 몇몇 독특한 값이 존재하므로, $d(S-Sov)/dt$ 는 시험 동안 관찰을 반영하는 편리하고 보다 이해하기 쉬운 형태로 표현될 수 있다.

[0187] 유사하게는, 이식전 상기 스캐폴드 강성도, 또는 So 및 시간 상수 K, Ko는 M 파라미터 또는 Mo 파라미터의 견지에서 표현될 수 있다(여기서, Mo는, 이식후 약 2주 내에(파괴의 개시 전에) 초기 상승하는 스캐폴드의 성질을, M으로 나타낸 후기 강성도/강도 성질들과 대비하여 반영한다). 다시, "M 파라미터" 또는 "Mo 파라미터"의 개념은 모든 스캐폴드에 대해 독특한 값으로, 이의 디자인, 재료 등을 근거로 한다. 이러한 문제의 표현으로부터, 상기 수학식에서 "C"는 $R/So(M - Mo)$ 와 동일하고, 여기서, C는 강도/강성도의 초기 상승과 관련된 인자이다.

[0188] 수학식 D1의 양태에 대한 계수 값 및 범위는 상기 V59, V79 및 V80 스캐폴드에 대해 평가되었다. 이들 계수 값은, 본 명세서에 따르는 말초 스캐폴드의 기타 양태들에 대한 이들 계수들의 범위에 따라 표 1A에 주어져 있다. 수학식 D1 및 이들 계수들을 사용하여, 시간에 따라 가변적인 말초 스캐폴드 성질을 평가할 수 있으며, 바람직하게는 이식후 처음 6개월, 보다 바람직하게는 이식후 3개월에 걸쳐, 보다 바람직하게는 처음 한달 이내, 또는 이식후 약 7일, 28일, 60일, 90일 및/또는 180일에 평가할 수 있다.

[0189] 이후 표 1.1 내지 표 1.5를 참조하면, 이식후 7 내지 90일의 기간에 걸쳐 기계적 성질의 변화율을 평가하기 위한 방법이 다음과 같이 기술된다. 상기 목적은 2중적(twofold)이다.

[0190] 우선, 7 내지 90일의 기간에 걸친 광범위한 외식편 데이터(하기 실시예에서 V59 스캐폴드)를 사용하여 유사한 스캐폴드(하기 실시예에서, V79 및 V80 스캐폴드)에 대한 기계적 성질 변화를 평가하고자 한다. 상기 스캐폴드는 기계적 성질 및 시험(시험관내)의 이해를 근거로 유사하다고 할 수 있으므로 차이점을 타당하게 설명할 수 있게 한다(시험을 보여주는 도 7 내지 도 23을 참조한다).

[0191] 둘째, 상기 스캐폴드 성질들의 차이점과 조합하여, 상기 스캐폴드들 사이의 차이점, 예를 들면, V59, V79 및 V80 사이의 차이점을 근거로, 수학식 D1에서 제1 및 제2 지수적 감쇠에 영향을 미치는 주요 계수들 사이의 차이점으로부터 얻은 지식을 근거로 수학식 D1에서 계수들에 대한 범위에 도달하고자 한다. 이러한 비교로부터, 스캐폴드 디자인 방법에 시변 측정을 제공하는 VRT에 대한 입력 A에 디자인 기구가 사용될 수 있다.

[0192] V79 및 V80 스캐폴드에 대한 시험관내 데이터 및 제한된 체내 데이터(7일 및 28일)를 근거로 한 상기 스캐폴드에 대한 시변 편칭 강성도에 대한 평가치, 및 V59에 대한 오늘날 체내에서의 보다 광범위한 평가치(7일 내지 90일)가 하기 방식으로 측정될 수 있다.

[0193] 하기 실시예에서, 파괴 퍼센티지는 동물 모델에서 이식후 0일, 7일 및 28일 동안 V59, V79 및 V80에 대해 공지되어 있다. 또한, 상기 동물 모델로부터 V59 외식편에 대한 편칭 강성도 S/So 의 비는 0일, 7일 및 28일에 대해 알려져 있다(14일, 28일, 90일, 180일 및 265일에 대해서도 표 1.1을 참조한다). S/So 는 V79 및 V80의 경우 0일 및 7일에 대해서만 알려져 있다. 그러나, V79 및 V80의 시험관내 시험을 근거로, 이식한 지 1개월, 2개월,

때로는 3개월의 시간 간격에 대해 시험관내 데이터(예를 들면, 시뮬레이팅 워킹 시험) 및 재료 성질(예를 들면, 강성도, 강도, 강인성 등)과 조합한 파괴 퍼센티지를 사용하여, S/So의 정확한 평가치, 예를 들면, 외식편에 대한 편성 강성도의 비를, 시변 기계적 성질의 작용 모델이 스캐폴드의 체내 인증 전 사용 적합성을 평가하도록 재형화될 수 있는 정도로 타당하게 제공할 수 있는 것으로 사료된다.

[0194]

제1 단계는 V59의 경우 $\ln(S_0/S)$ 대 $\ln(1-d)$ 에 대한 기울기를 계산하는 것이며, 여기서, $\ln(S_0/S)$ 는 V59의 경우 이식후 편치 강성도에 대해 이식전 편치 강성도의 자연로그이고, $\ln(1-d)$ 는 V59 이식편에서 발견되는 온전 스트러트들의 개수의 자연로그이다($d =$ 전체 중의 퍼센티지로서의 불연속 스트러트들의 개수이다). 상기 기울기는 V59의 경우 1.24로 나타낼 수 있다. 이러한 기울기를 사용하여, 수학식 B1은 보다 나중 시점의 경우 S/So를 (불연속 스트러트의 퍼센티지의 함수로서) 평가하는데 사용된다.

[0195]

수학식 B1

[0196]

$$S/S_0 = S_7/S_0 * ((1-d)/(1-d_7))^{1.24}$$

[0197]

표 1.1에서의 데이터는 수학식 B1이 V59의 경우 실제 S/So 값(3열)의 우수한 평가치(6열)를 제공한다. 이러한 결론을 근거로, 수학식 B1을 사용하여, 이식후 7일 및 28일째에 V79 및 V80에 대한 S/So을 평가한다. 이들 평가치는 표 1.2의 5열에 제공된다.

표 1.1					
시간 일	스트러트 불연속 %	강성도 비 (S/S0)	$\ln s/s_0$	$\ln(1-d)$	수학식 B.1을 사용한 측정치의 검증
0	0	1.00	0	0	
7	7.28	1.15	-0.14	0.08	1.15
14	20.60	.931	0.07	0.23	0.95
28	39.20	.742	0.30	0.50	0.68
90	54.00	.481	0.73	0.78	0.48
180	57.00	.197	1.62	0.84	0.44
365	76.00	.065	2.74	1.43	0.21

[0198]

표 1.2				
외식편으로부터 28 일째의 스트러트 불연속 %	외식편으로부터 7 일째의 스트러트 불연속 %	S_7/S_0 (7 일 편치 강성도 비)	28 일째의 S/S0 의 수학식 B1 평가치	
V59	40	7.28	1.15	0.68
V79	13	0.00	1.30**	1.09
V80	7	0.00	1.30**	1.19

** 7 일째의 S/S0에 대한 1.3은 실험관내 데이터로부터 유도되며, 이는, 7 일 후 V79, V80 외식편에서 발견되는 불연속 스트러트가 없다는 우수한 추정치로 사료된다.

[0199]

이어서, 수학식 D1에 대한 계수는 V59, V79 및 V80 스캐폴드에 대해 뿐만 아니라 스캐폴드 1 타입 및 스캐폴드 2 타입에 대한 범위에 대해서도 평가된다. 상기 계수는 표 1.3에 제시된다.

[0200]

양태 스캐폴드 1 및 스캐폴드 2에 대해 수학식 D1에 의해 지배되는, 시변 성질들에 대한 계수는 M 파라미터, 예를 들면, V59, V79 및 V80 사이의 스트러트, 크라운, 링크, 보다 장기간의 V59 외식편 데이터, 시뮬레이팅 워킹 시험 및 V2, V23, V59, V79, V80, V62 및 V78에 대한 시험관내 시험으로부터의 정적 성질 측정치의 차이를 기준으로 한다. 스캐폴드 1은 V80과 유사한 골격 구조를 갖지만, M 파라미터는 가변적이다(예를 들면, 벽 두께에 대한 적경의 비, 스트러트 너비 대 두께 비, 크라운 각 및 반경 및/또는 고려되는 방사방향 및 축방향 이축 팽창과 같은 가공 파라미터). 스캐폴드 2는 표 3에서 연구되는 스캐폴드 범위와 유사하지만, 이들 스캐폴드에 대해 M 파라미터 편차가 고려된다. 하기 표 3 및 표 4, 도 7 내지 도 23, 부록 I 및 이하 수반되는 논의를 참조한다.

표 1.3						
계수 (수학식 D1)	단위	V59- 체외 평가치	V80-체외 평가치	V79-체외 평가치	스캐폴드 1	스캐폴드 2
R/S0	(1/일)	0.40	0.51	0.57	0.45-0.6	0.45-2.5
Ko	일	0.65	0.65	0.65	0.66-2.0	0.66-7.0
K	일	60.00	250.00	125.00	200-375	70-1000
c	비	-0.26	-0.33	-0.37	(-0.3) 내지 (-1.2)	(-0.275) 내지 (-2.5)
S0/S0- _{V59}	V-59 에 대한 S0 비	1.00	0.50	1.00	0.35-0.75	0.25-0.95; 또는 1.1-2.0

[0202]

고려되는 양태들은 이식후 1개월, 2개월 및 3개월 범위에 걸쳐 수학식 D1을 만족시키는 시변 기계적 성질을 갖는 스캐폴드를 포함한다.

[0204]

상기 생성된 계수는 수학식 D1과 함께 사용되는 경우 표 1.4로서 하기 제공되는 체내 편치 강성도 비의 평가치를 생성한다. 2열 내지 4열은 수학식 D1을 사용하여 각각의 스캐폴드에 대해 예측되는 S/So을 제시하며, 5열은 V59 외식편 데이터로부터 S/So 측정치를 제공한다.

표 1.4 : 수학식 D1을 사용하고 V59 외식편 데이터와 비교한 V59, V79, V80에 대한 S/S0 값 (S = 시간 t에서의 핀칭 강성도; S0 = 이식 시점의 핀칭 강성도)				
일	V79 S/S0	V59 S/S0	V80 S/S0	V59 외식편
0	1.00	1.00	1.00	
3	1.34	1.20	1.31	
7	1.30	1.12	1.30	1.15
12	1.25	1.04	1.27	
14	1.23	1.00	1.26	0.93
21	1.16	0.89	1.23	
28	1.10	0.80	1.19	0.74
35	1.04	0.71	1.16	
42	0.98	0.63	1.13	
52	0.91	0.54	1.09	
60	0.85	0.47	1.05	
75	0.76	0.37	0.99	
90	0.67	0.29	0.94	0.48
105	0.60	0.23	0.88	
120	0.53	0.18	0.83	
150	0.42	0.11	0.74	
180	0.33	0.07	0.66	0.20
210	0.26	0.05	0.59	
240	0.21	0.03	0.52	
270	0.17	0.02	0.47	
310	0.12	0.02	0.40	
360	0.09	0.01	0.33	0.06

[0205]

[0206]

S_0 에 대한 값은 상기 스캐폴드 및 카테터의 초기 제조 및 조립과 이식되는 시점 사이에 소요된 시간에 좌우된다. $S(t)$ 는 위에서 상기 스캐폴드에 대해 예측되는 방사방향 강성도의 증가 범위를 나타내며, 시간 상수 K_0 에 상응한다.

[0207]

이식후 시험 및 체내 데이터는 강성도와 같은 스캐폴드 성질들이, 예를 들면, 표 1.4 및 기타 시험에서 제시된 바와 같이 이식전에 비해 약 1.3배 이상 증가할 수 있음을 보여준다. 이러한 기간 후, 파괴가 전개되어 강성도가 감소한다. 이는 도 26a 내지 도 26b의 예와 상기 표 1.4에서도 나타난다.

[0208]

방사방향 강도/강성도 및 크러시 강도/강성도 둘 다의 초기 상승은 수학식 D1에서 제2의 지수적 용어 Ce^{-t/K_0} 로 표현된다. 이는 함수 K_0 (초기 상승에 대한 시간 상수)이다. 상기 초기 상승은 비교적 단시간에 걸쳐서만 발생하므로, $K_0 \ll K$ 이다.

[0209]

상기 스캐폴드의 파괴 전개에 기여하는 크러시 강도/강성도 및 방사방향 강도/강성도 둘 다의 감쇠는 수학식 D1에서 제2의 지수적 용어 $(1-S_0/V_0-S_0-C)e^{-t/K_0}$ 로 나타낸다. 상기 곡선에서 알 수 있는 바와 같이, 수학식 D1은 체내 데이터에서 V59에 매우 적합하다.

[0210]

$S(t)/S_0$ 에 대한 기울기

[0211] 수학식 D3

$$d(S(t)/S_0)/dt = -1/k(1-S_{0V}/S_0-C)e^{-t/k} - C/Ko e^{-t/Ko}$$

[0213] S/S_0 에 대한 곡률

[0214] 수학식 D4

$$d^2(S(t)/S_0)/dt^2 = 1/k^2(1-S_{0V}/S_0-C)e^{-t/k} + C/Ko^2 e^{-t/Ko}$$

[0216] 상기 기울기는 음수이지만 곡률은 양수인데, 이는 체내 데이터에서 확인되는 것이다. 초기의 파괴 증가 및 방사방향 강도/강성도에서의 동반 손실 후, 상기 강도 및/또는 강성도는 일정한 값으로 수렴되기 시작한다. 더욱이, 이러한 수렴은 상기 생체재흡수성 중합체의 분자량이 현저하게 손실되기 시작하기 훨씬 전에 발생한다. 이러한 현상은 다음으로부터 이해될 수 있다. 특정 수의 스트러트/링크가 파괴된 후, 나머지 온전한 구조물은 이에 인가되는 힘이 더 적다. 상기 구조물은 훨씬 더 약해지지만, VRT의 목적에 맞는 충분한 강성도 및 강도 값으로 안정된다. 특정 기간 후 상기 혈관은 치유되고 상기 혈관벽을 지지하기 위해 상기 스캐폴딩을 필요로 하지 않는다. 상기 스캐폴드는 이의 목적을 수행하고 1차적인 하중 지지 부재로서 더 이상 필요하지 않다.

[0217] 표 1.5는 수학식 D3을 사용하여 V59, V79 및 V80에 대한 기울기를 제시한다. 표 1.5에서의 값은 인수 100을 곱하여 계산된 기울기이다. 따라서, 예를 들면, V80에 대해 7일째의 S/S_0 의 기울기 또는 변화율은 $-0.51 \times 10^{-2}/\text{일}$ 이다. 지시한 바와 같이, 기울기가 초기에 급격하게 상승하였다가 서서히 감소한다.

표 1.5

V59, V79 및 V80에 대해 수학식 D3에 대한 값

(100 * $d(S(t)/S_0)/dt$)

t, 일	V79	V59	V80
0	56.21	38.35	50.61
3	-0.50	-1.59	-0.01
7	-1.03	-1.86	-0.51
12	-0.99	-1.71	-0.50
14	-0.97	-1.65	-0.50
21	-0.92	-1.47	-0.48
28	-0.87	-1.31	-0.47
35	-0.82	-1.17	-0.46
42	-0.78	-1.04	-0.44
52	-0.72	-0.88	-0.43
60	-0.67	-0.77	-0.41
75	-0.60	-0.60	-0.39
90	-0.53	-0.47	-0.37
105	-0.47	-0.36	-0.34
120	-0.42	-0.28	-0.32
150	-0.33	-0.17	-0.29
180	-0.26	-0.10	-0.26
210	-0.20	-0.06	-0.23
240	-0.16	-0.04	-0.20
270	-0.13	-0.02	-0.18
310	-0.09	-0.01	-0.15
360	-0.06	-0.01	-0.12
450	-0.03	0.00	-0.09
540	-0.01	0.00	-0.06
730	0.00	0.00	-0.03

[0218]

[0219] 전술한 바를 근거로, 일부 양태에서, 이식으로부터 약 7일 내지 3개월의 간격에 걸친 시간에 대한 기계적 성질의 기울기 또는 변화율($\times 100$)은 약 -1 내지 -0.37, 보다 좁게는 약 -0.5 내지 -0.3, 약 -0.8 내지 -0.2의 범위일 수 있다. 일부 양태들에서, 상기 기울기는 7 내지 28일의 경우 약 -0.55 내지 -0.45, 그리고 -1 내지 -0.8일 수 있다. 상기 기울기는 일부 양태들에서 28 내지 60일의 경우 약 -0.45 내지 -0.35, 또는 -0.55 내지 -0.35일 수 있다. 양쪽 말단에서의 기울기 범위를 100으로 나눈 것으로 이해한다. 더욱이, 상기 기울기 값 범

위 전부는 PLLA를 포함하는 종합체 조성물로부터 제조되고 링크 부재에 의해 연결된 고리를 가지며 고리가 8 내지 12개의 크라운들, 8개의 크라운들, 12개의 크라운들, 및 2개 이하의 링크들 또는 3개 이하의 링크들을 가질 수 있는 스캐폴드 구조물 중에 존재할 수 있다. 1 내지 3개월, 1개월, 2개월 범위의 상기 기울기 전부, 또는 (상기 제공된 바와 같은) 하루에 걸친 기울기가 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0220] 도 1 내지 도 6b 및 하기 논의는 표 2에서의 스캐폴드에 관한 M 파라미터 부재를 기술한다.

표 2 : VRT 파라미터에 대한 입력 A (이식전)				
	V59	V76	V79	V80
외부 직경 (mm)	8 mm	7 mm	7 mm	7 mm
벽 두께 (in)	.011 in	.011 in	.011 in	.011 in
크러시 회복율	표 3B 참조	표 3B 참조	표 3B 참조	표 3B 참조
K-norm (N/mm) (도 23)	8*(1.24) = 9.92	7*(1.64) = 11.48	7*(1.46) = 10.22	7*(1.09) = 7.62
방사방향 강도 (N/mm)	.65	.93	.78	.55
체내 스트레트 파괴 % (28 일)	28-38	11	13	8
고리당 크라운의 개수	8	8	8	12
고리 연결 링크의 개수	4	3	3	2
스캐폴드 재료	PLLA	PLLA	PLLA	PLLA
스캐폴드 제조 방법	US 20120073733 의 표 2에 기재된 레이저 파라미터들을 사용하여 스캐폴드 패턴으로 절단된, PLLA 압출 튜브의 이축 팽창(미국 특허원 제 13/840,257 호 (대리인 사건 번호 104584.00047))에 기재된 가공 조건 및 생성된 모풀로지).			
스캐폴드-카테터 조립	미국 특허원 제 13/644,347 호 (62571.675)의 도 3A에 기재된 방법을 사용하여 스캐폴드를 2.03mm 외부 직경으로 크림핑한다. 스캐폴드를 6.0mm 풍선으로 크림핑한다. 이어서, 스캐폴드-카테터 조립물을 E-빔 방사선을 사용하여 멀균시킨다.			
스캐폴드 전개	스캐폴드를 약 6.0 기준 혈관 직경(체내) 또는 6.4 튜브(시험관내) 내부에 약 6.5mm 외부 직경으로 전개시킨다.			

[0221]

[0222] VRT의 목적에 맞게 말초 스캐폴드가 혈관에 구조적인 성질을 제공하는 능력에 가장 중요한 시간 간격은 이식후 처음 3개월이다. 이식후 스캐폴드의 기계적 성질이 서서히 감소되어 28일 후 상기 스캐폴드가 이식에 적합한 동일한 기계적 성질을 유지하도록 하는 것이 바람직하다.

B. 조직 엔지니어링(TE) 템플레이트에 응답하는 세포상 전도 및 유도 현상

[0224] VRT에 대한 입력 타입 B가 이제 논의된다. VRT에 대한 타입 B 입력은 B = 조직 엔지니어링(TE) 템플레이트에 응답하는 세포상 전도 및 유도 현상을 지칭한다. 상기 생체흡수성 스캐폴드는 TE 템플레이트로서 작용한다. VRT에 대한 타입 B의 측정은 다음을 포함한다:

- o 높은 스캐폴드 표면 대 용적(S/V) 비는 스트레트 불연속 증가에 따라 변하며 TE 템플레이트를 제공한다. 따라서, 상기 S/V 비는 $f(t)$ 이다.

- [0226] o 분해되는 동안 텍스쳐의 발전은 TE 템플레이트를 제공한다. 따라서, 상기 스캐폴드 표면의 조도는 $f(t)$ 이다.
- [0227] o PLLA 스캐폴드의 분해 생성물 --- 락트산 및 PLA 저분자량 독립체. 상기 분해 생성물의 부산물은 조직이 안으로 자라는 것과 치유에 대해 유도 효과를 갖는다. 따라서, 분자량(t) 및 락트산의 분포는 $f(t)$ 이다.
- [0228] (본 명세서 전반에 걸쳐 " $f(t)$ 로서/이다"라는 구절은 "시간의 함수로서/이다"를 의미한다). 특정 양태들은, 절단되거나 제조된 외부 투브 직경이 7mm이고 벽 두께가 0.011인치이고 8 내지 12개의 크라운들을 갖고 고리들 사이의 2개의 링크들을 부재들을 갖고 길이가 35 내지 38mm인 V62, V79, V76, V78 또는 V80 스캐폴드를 포함한다.
- [0229] 혈관 복원술의 측정은 조직 엔지니어링(TE) 템플레이트로서 작용하는 생체흡수성 스캐폴드에 응답하는 세포상 전도 및 유도 현상이다. 일반적으로, 조직 엔지니어링은 생체 시스템이 자발적으로 치유하지 못하는 조직을 재생 또는 보수하게 하는 과학이다. 하나의 접근법에서, 새로운 조직의 생성을 지지 및 유도하는 템플레이트가 생체 시스템 내로 이식되어 조직 보수를 촉진시킨다. 조직 엔지니어링 템플레이트는 새로운 조직의 생성을 유도하는 성능-구동 성분들을 생성하기 위한 엔지니어링 디자인 및 재료 선택의 조합을 사용한다.
- [0230] 생체흡수성 혈관 스캐폴드의 경우, 내피세포 및 민무늬 근육 세포는 이식후 상기 스캐폴드 본체를 따라 성장한다. 이러한 과정은 일반적으로 내피화로 지칭된다. 내피화는 생체흡수성 스캐폴드를 사용하는 치유 과정의 중요한 부분이다. 내피화는 표면을 내피 조직 또는 내피 세포로 덮는 것을 지칭한다. 이러한 과정을 통해 상기 스캐폴드는 내피층 및 민무늬 근육 세포 내부에 임베딩될 수 있다. 후기 스테이지에서, 현저한 질량 손실이 발생하여 상기 스캐폴드가 완전히 흡수된다.
- [0231] 이식된 생체흡수성 스캐폴드는 시간 의존적 거동 및 생물학적 응답을 갖는다. 이는 US2011/0066223, US2011/0066225 및 US2010/0198331에 상세하게 기술되며, 이들은 스캐폴드가 이식된 지 약 3개월후 방사방향 강도의 감소가 시작됨을 보여준다. 상기 묘사된 스캐폴드는 이식후 약 3개월까지는 상기 방사방향 강도에 영향을 미치거나 이의 방사방향 강도에 변화를 줄 어떠한 현저한 파괴도 전개되지 않는 것으로 평가된다. 이는 관상 스캐폴드와 같은 이식된 생체흡수성 스캐폴드의 특정 타입의 경우이다. 그러나, 말초 이식된 스캐폴드의 경우, 상기 방사방향 강도는 현저하게 변하며, 상기 3개월의 기간이 지나기 훨씬 전에 고리 스트러트에서의 현저한 파괴의 개시로 인해 비교적 일찍 상기 개통 기간을 겪게 된다. 수학식 D1 및 외식편 데이터를 사용하는 선형 분석은 이러한 파손 과정을 설명한다.
- [0232] 일반적으로 말해서, 이식시 상기 스캐폴드의 중합체의 분자량은 궁극적으로 상기 중합체의 강도 감소를 유도하는 화학적 분해로 인해 감소한다. 중합체 강도의 감소는 상기 스캐폴드의 방사방향 강도의 감소에 기여한다. 스캐폴드 일체성 손실은 또한 스트러트 불연속 또는 파괴의 형태로 발생한다. 스트러트 불연속은 상기 스캐폴드의 링크에서 발생할 수 있으며, 이로써 상기 스캐폴드의 고리가 부분적으로 또는 완전히 분리된다. 이러한 링크 불연속은 방사방향 강도를 거의 또는 전혀 손실시키지 않을 수 있다.
- [0233] 따라서, 이론에 제한되지 않으면서, 이식된 말초 생체흡수성 중합체 스캐폴드에 대한 방사방향 강도의 감소는 두 가지 기여에 기인할 수 있다: (1) 분해로부터의 분자량 감소로부터 야기되는 중합체 강도의 감소; 및 (2) 상기 스캐폴드 스트러트에서의 파괴 또는 불연속. 기여 (1)은 변화 시점이 중합체 분자 구조 및 모폴로지에 크게 좌우됨에도 불구하고 방사방향 강도의 다소 갑작스런 강하를 야기하는 경향이 있다(예를 들면, 이식후 약 3개월 - 증거 G의 도 5b를 참조한다). 본원에 기재된 데이터는 기여 (2)가 이식후 몇주 내에 출발하는 시점에서 방사방향 강도가 서서히 감소하는 경향이 있음을 제안한다. 방사방향 강도가 정상 상태 값에 접근하거나 도달하는 것으로 보이므로 파괴 속도는 초기에 증가하였다가 추가의 파괴가 일어나지 않을 때까지 감소하는 것으로 사료된다. 추가로, 스캐폴드는 바람직한 방사방향 강도 프로필을 달성하도록 조작될 수 있는 기여하는 것들로 디자인될 수 있다.
- [0234] 분자량 손실의 결과로서의 방사방향 강도 감소는 통상 상기 혈관벽의 긍정적인 개조를 허용하는 지속된 개통 기간 후에만 (일반적으로 적어도 3개월, 분자 구조 및 모폴로지가 펜딩됨(pending)) 발생한다. 따라서, 지속된 개통 기간 후, 상기 혈관벽은 평균 내강 직경에 의해 나타낸 바와 같이 증가된 평균 내강 직경을 유지할 수 있다.
- [0235] 상기 내피층의 형상적으로 및 기능적으로 만족스러운 신생혈관내막/신생매체는 스캐폴드를 안정화시키고 혈전증 위험을 감소시킨다. 조직이 안정화되는 시간은 4 내지 5개월이고 일체성 손실을 위해서는 6 내지 9개월이 소요된다.

- [0236] 상기 스캐폴드의 시간 함수로서 스캐폴딩 강도 및 강성도를 조절하며 점진적으로 감소시키면 다음과 같은 결과가 생성된다:
- [0237] ① 내강내 변형성이 증가하면서 상기 스캐폴드와 원래의 혈관 사이의 순응도 부조화의 감소,
- [0238] ② 상기 스캐폴드와 원래의 혈관의 독립적인 내하중 통합 복합체(언급된 데이터 범위 - 1.5주 내지 9개월),
- [0239] ③ 플라크 섬유세포상 캡핑 및 용적 감소(증거 H).
- [0240] 플라크와 관련하여, 상기 혈관벽은 괴저성 코어 성분 및 섬유세포상 또는 섬유상 성분을 포함하는 플라크 영역을 포함한다. 상기 스캐폴드가 분해됨에 따라, 상기 섬유상 성분은 상기 괴저성 코어 성분과 상기 혈관벽의 혈액 접촉 표면 사이에 배치되어, 상기 괴저성 코어 성분이 상기 혈액 접촉 표면과 접촉하지 않게 되며, 즉, 상기 괴저성 코어는 상기 섬유상 성분에 의해 캡핑된다. 또한, 상기 스캐폴드가 분해됨에 따라 괴저성 성분의 용적도 감소한다.
- [0241] 세포상 전도 및 유도 현상에 대한 몇 가지 가능한 계측법(metric)이 있다.
- [0242] 제1 계측법은 상기 스캐폴드의 표면 대 용적(S/V) 비이다. 일반적으로, 상기 스캐폴드의 S/V 비가 상기 스캐폴드 상의 세포상 성장에 영향을 미치는 것으로 사료된다. 특정하게는, 높은 S/V는 상기 스캐폴드 상의 세포 침착 및 성장을 지원하는 것으로 사료된다. 상기 표면은 내강 표면, 내강외 표면, 측벽 표면 또는 이들의 임의의 조합을 지칭할 수 있다. 추가로, 스트리트 불연속에 의해 생성되는 S/V 비의 증가는 추가의 TE 템플레이트를 제공하고 세포 접착 및 성장을 증진 또는 증가시키는 것으로 사료된다. 스트리트 불연속이 생성되는 경우, 추가의 표면적이 불연속에 의해 생성되며, 이는 상기 S/V 비를 증가시킨다. 스트리트 불연속의 수는 시간에 따라 변하므로, 상기 S/V 측정은 시간의존적이다. 상기 링크에서의 불연속은 이식후 처음 3개월 동안 세포 접착 및 성장을 증진시킬 것이며, 그 동안 상기 스캐폴드가 개통을 제공할 것이다. 상기 고리의 불연속은 세포 접착 및 성장을 추가로 증가시킬 것이다.
- [0243] 상기 스캐폴드의 용적은 질량 손실로 인해 역시 시간에 따라 변한다. 상기 스캐폴드가 분해함에 따른 용적 감소는 상기 S/V 측정의 시간의존성에 추가로 기여한다.
- [0244] 추가로, 상기 스캐폴드의 벌크를 사용한 S/V 비 또한 시간에 따라 변한다. 벌크-침식 중합체가 침식됨에 따라, 질량 손실은 상기 스캐폴드의 용적 전체에 걸쳐 발생하며, 이는 상기 스캐폴드의 용적 전체에 걸쳐 공극 또는 기공을 생성한다. 따라서, 상기 스캐폴드의 다공성은 시간에 따라 증가하며, 이는 상기 스캐폴드의 S/V 비를 증가시킨다. 상기 스캐폴드 내부의 표면적은 세포 성장 및 접착을 위한 TE 템플레이트를 제공한다.
- [0245] 세포상 성장에 대한 또 다른 계측법은 상기 스캐폴드 표면의 조도이다. 상기 스캐폴드가 분해됨에 따라, 텍스쳐 또는 조도가 질량 손실로 인해 상기 스텐트 표면 상에서 발달한다. 분해 동안 이러한 텍스쳐의 발달은 추가의 TE 템플레이트를 제공한다. 이러한 텍스쳐 또는 조도에 의해 제공된 표면적의 증가는 세포상 접착 및 성장을 증진시키는 것으로 사료된다. 따라서, 시간의 함수로서의 상기 스캐폴드 표면의 조도 인자는 세포 성장에 대한 계측법이다.
- [0246] 세포 성장에 대한 추가의 계측법은 PLLA와 같은 생체분해성 중합체의 분해 부산물의 생성이다. 특정하게는, PLLA 스캐폴드의 분해 부산물은 상기 PLLA 스캐폴드의 저분자량 PLLA 및 락트산을 포함한다. 락트산 및 저분자량 PLLA는 조직이 안쪽으로 자라는 것과 치유에 대한 유도 효과를 갖는다. 따라서, 시간 함수로서 분자량(t) 분포 및 락트산 및 저분자량 PLLA는 계측법이다.
- [0247] 상기 기재된 스캐폴드의 기계적 조절 및 세포상 전도 계측법은 난치성 병변 및 이분 병변(bifurcated lesion)의 치료, 만성 완전 폐색증(CTO: chronic total occlusion), 불안정 플라크(VP: vulnerable plaque), 좌측 주요 관상동맥(left main), 축전위 및 판막의 치료, 및 다중-혈관 치료에서 임상적으로 유리한 결과를 가능하게 할 수 있다. 난치성 병변은 당뇨병 환자에게 있어서 전형적이다. 특정하게는, 유리한 결과는 상기 혈관과 스캐폴드의 순응도 부조화의 점진적인 감소와 시간에 따른 만성적인 외향 힘의 감소에 의해 가능해진다. 추가로, 유리한 결과는 S/V의 증가, 조도 증가, 및 분해 부산물에 의한 세포 성장의 유도로 인한 세포 성장의 증가에 의해 가능해진다. 추가로, 유리한 결과는 섬유상 플라크에 의한 괴저성 코어 플라크의 캡핑에 의해 가능해진다.
- [0248] 스캐폴드, 이의 제조, 제작 및 조립 방법의 보다 특정한 예들, 및 VRT 원리 및 목적을 추가로 설명하는 관찰된 결과들(체내 및 체외 둘 다)은 다음과 같다.
- [0249] 전구체로부터 변형된 중합체 튜브를 형성하는 방법의 양태들이 제공된다. 본 명세서에 따르면, 시변 성질들을

갖는 크러시 회복성 및 풍선 팽창성 스캐폴드가 튜브로부터 절단되며(도 1), 상기 튜브는 파괴 강인성을 포함하는 스캐폴드의 기계적 성질을 증진시키려는 방법을 통해 형성된다. 여러 양태에 따르는 스캐폴드 패턴들의 논의가 다음에 논의된다. 상기 스캐폴드 패턴의 예가 제공된다. 이러한 논의 동안, 중합체 스캐폴드의 강성도, 강도, 크립핑 및 전개에 있어서 중요한 역할을 수행하는 것으로 밝혀진 스캐폴드의 양태들을 참조한다. 최종적으로, 발명의 양태를 예시하는 실시예 및 관찰된 결과 및 극복된 문제들의 설명을 포함해서 벤치 및 체내 시험 결과가 논의된다. 이들 실시예에서, 본 발명의 양태(상기 VRT 방법에 대한 바람직한 입력 A를 달성할 목적으로 맞는 시변 성질을 갖는 풍선 팽창성 중합체 스캐폴드) 및 스캐폴드의 말초 혈관에서의 사용 적합성에 대한 예측, 평가 및 개선을 위한 샘플 M 파라미터를 포함하는 방법의 실시예의 추가 평가를 얻을 수 있다

[0250] 도 2에 도시된 중합체 스캐폴드는 폴리(L-락타이드)("PLLA") 튜브로부터 형성된다. 이러한 PLLA 튜브를 형성하는 방법은 미국 특허원 제12/558,105호(사건 번호 62571.382)에 기술된 방법일 수 있다. 이후 제시된 바와 같은 바람직한 스캐폴드 직경, 두께 및 재료 성질을 갖는 도 1의 튜브를 생성하기 위해 "변형된" 전구체를 참조한다. 상기 튜브가 변형되거나 일부 양태에서 팽창하여 상기 스캐폴드에 대한 출발 튜브에서의 바람직한 성질들을 생성하기 전에, 상기 전구체를 성형한다. 상기 전구체는 원료 PLLA 수지 재료로 출발하여 상기 중합체의 용융 온도보다 높은 온도로 가열된 후 다이를 통해 압출되는 압출 방법에 의해 성형될 수 있다. 이어서, 일례에서, 팽창된 PLLA 튜브를 성형하기 위한 팽창 방법은 PLLA 전구체를 상기 PLLA 유리 전이 온도(즉 60 내지 70 °C)보다 높지만 융점(165 내지 175°C)보다 낮은 온도로, 예를 들면, 대략 110 내지 120°C로 가열하는 단계를 포함한다.

[0251] 전구체 튜브는 취입 성형 방법에 의해 방사방향 및 축방향으로 변형되며, 여기서, 변형은 상기 튜브의 종축을 따라 소정의 종방향 속도에서 점진적으로 발생한다. 이후 설명되는 바와 같이, 상기 변형은, 도 2의 스캐폴드로 성형되기 전의 튜브의 기계적 성질을 개선시킨다. 상기 튜브 변형 방법은 중합체 쇄를 방사방향 및/또는 이 축방향으로 배향시키고자 한다. 상기 배향 또는 변형을 야기하는 재정렬은, 변형 과정 동안 물질 결정도 및 결정질 형성 타입에 영향을 주도록, 가공 파라미터, 예를 들면, 압력, 열(즉, 온도), 변형 속도를 정밀하게 설정함에 따라 수행된다.

[0252] 또 다른 양태에서, 상기 튜브는 폴리(L-락타이드-co-글리콜라이드), 폴리(D-락타이드-co-글리콜라이드)("PLGA"), 폴리카프로락톤("PCL"), 이들 단량체 중의 임의의 것을 조합한 임의의 반결정질 공중합체, 또는 이들 중합체의 임의의 블렌드로 제조될 수 있다. 상기 스캐폴드에 대한 재료 선택은 다수의 말초 혈관 위치, 특히 다리 가까이 위치한 말초 혈관 위치와 연관된 복잡한 하중 환경을 고려해야 한다. 미국 특허원 제13/525,145호(사건 번호 104584.43)에 예시되어 있다.

[0253] 상기 대퇴부 동맥은 관상 이식편에 동적 환경을 제공하는데, 그 이유는, 다양한 힘이 동시에 상기 장치를 크러시하거나 비틀거나 연장하거나 단축시킬 수 있기 때문이다. 상기 힘 인가는 포인트 하중 내지 분배된 하중 또는 이들의 조합에 이르기까지 가변적일 수 있으며, 또한 시간의 함수로서 가변적일 수 있다. 최근의 결과들은, 고결정질 PLLA로부터 제조된 생체재흡수성 스캐폴드가 혈관에 대한 영구적이고 일정한 방사방향 외향력을 야기시키지 않으면서 크러시 회복성을 제공할 수 있음을 밝힌다. 상기 영구적이고 일정한 방사방향 외향력은 니티놀 자체-팽창성 스텐트가 갖는 최신 임상적 쟁점의 원인일 수 있다. 그러나, 생체재흡수성 스캐폴드를 사용하는 남은 도전은 이들이 시간의 함수로서 최적의 내파괴성을 갖도록 하는 것이다. 즉, 다양한 동적 하중 환경 하에서 이들의 피로 수명 또는 존속성을 개선시키는 것이다. 스캐폴드, 특히 말초 이식된 스캐폴드에 대한 파괴 강인성의 개선이 지속적으로 요구된다.

[0254] 관상 스캐폴드의 내파괴성은 디자인 및 재료 뿐만 아니라 제조 방법 및 전개 파리미터에도 좌우된다. 따라서, 상기 스캐폴드가 균일하게 팽창하고 전개되도록 하는 방법, 디자인 및 전달 시스템을 갖는 것이 특히 필요하다. 불균일한 전개의 결과로서, 스캐폴드의 다양한 스트러트 및 크라운이 잠재적으로 매우 상이한 힘 및 움직임에 노출될 것이며, 이는 피로 수명에 악영향을 미친다.

[0255] 상기 피로 성질을 개선시키기 위한 또 다른 방식은 축방향 가요성의 도입 및 특히 연결 링크에서 미리 디자인된 파괴점의 사용을 통한 방식이다. 상기 파괴점은 실제 파괴의 전구체로서, 예를 들면, 이식편에 분포된 관입(craze) 및 균열(crack) 또는 작은 치수의 파괴로서 작용할 수 있다. 균열 또는 관입의 분포 또는 패턴은 특정 하중, 예를 들면, 비틀림, 방사방향 힘, 인장력 등을 겪는 경우 상기 스캐폴드의 예측된 강인성을 중의 하나를 지시하거나 고지할 수 있다. 그러나, 균열 형성 및 결합된 하중 환경 사이의 일반적으로 고도의 비선형 관계로 인해, 즉 동시에 인가되고 시간에 따라 가변적인 굴곡, 비틀림 및 축방향 하중으로 인해, 이러한 예측방법을 모든 상황에 적용할 수는 없는 것으로 이해된다.

- [0256] 피로 성질을 개선시키는 또 다른 방식은 이후 더욱 상세하게 논의되는 바와 같이 축방향 가요성의 도입 및 미리 디자인된 파괴점, 특히 연결 링크 중의 또는 인근의 파괴점의 사용을 통한 방식이다.
- [0257] 직경이 약 7mm이고 벽 두께가 200 μm 를 넘고, 보다 특정하게는 직경이 8mm이고 벽 두께가 280 μm 인 도 1의 튜브의 경우, 팽창 온도는 235±5°F이고 팽창 압력은 110±10psi이고 팽창 속도는 0.68±0.20mm/sec이다. 상기 중합체 튜브가 겪는 방사방향 팽창도는 부분적으로, 원주 방향의 강도 뿐만 아니라 유도된 원주방향의 분자 및 결정 배향도를 특징으로 할 수 있다. 일부 양태들에서, 상기 RE는 약 400%이고, 상기 AE는 40-50%이다. 가공 파라미터의 기타 양태들인 본 명세서의 범위 내로 간주되는 RE 및 AE 팽창은 2013년 3월 15일자로 출원된 미국 특허원 제13/840,257호(대리인 사건 번호 104584.00047)에 기재되어 있다.
- [0258] 도 1의 강도와 장인성을 갖는 원통형 중합체 튜브를 스캐폴드 구조물, 하나의 양태에서 도 2에 도시된 바와 같은 패턴 200(패턴 200은 평면상 또는 편평한 도면으로 도시된다)을 형성하는 다수의 스트러트(230) 및 링크(234)를 갖는 구조물을 성형하며, 이는, 상기 스캐폴드가 크림핑되기 전이면서 상기 스캐폴드가 이의 크림핑된 상태로부터 풍선 팽창에 의해 혈관 내부에서 이의 전개된 상태로 가소적으로 또는 비가역적으로 변형된 후의 패턴에 대한 것이다. 따라서, 도 2의 패턴 200은 (도 3에서 3차원으로 부분적으로 도시한 바와 같은) 관상 스캐폴드 구조물을 나타내므로, 축 A-A는 상기 스캐폴드의 중심축 또는 종축에 평행하다. 도 3은 상기 스캐폴드가 크림핑되기 전 또는 전개된 후의 상태를 도시한다. 도 3으로부터 알 수 있는 바와 같이, 상기 스캐폴드는 일반적으로 관상 본체를 한정하는 스트러트 및 링크의 골격을 포함한다. 도 1의 원통형 변형된 튜브는 레이저 절단 장치, 바람직하게는 절단 동안 냉각제로서 헬륨 기체를 사용하는 피코-세컨드 녹색광 레이저에 의해 도 2 내지 3에 기술된 스트러트 및 링크의 개방형 골격으로 성형될 수 있다.
- [0259] 도 2를 참조하면, 상기 패턴 200은 스트러트(230)에 의해 형성된 종방향으로 이격된 고리(212)를 포함한다. 상기 스트러트에 의해 형성된 8개의 크라운들 또는 크레스트가 있다. 고리(212)는 2개 이하의 링크들(234)에 의해 인접한 고리에 연결되고, 상기 각각의 링크는 축 A-A에 대해 평행하게 연장된다. 스캐폴드 패턴(패턴 200)의 이러한 제1 양태에서, 2개의 링크들(234)은 내부 고리(212)(이는 도 2에서 이의 좌측 및 우측에 고리를 갖는 고리를 지칭한다)를 상기 2개의 인접한 고리 각각에 연결한다. 따라서 고리(212b)는 2개의 링크들(234)에 의해 고리(212c)에 연결되고 2개의 링크들(234)에 의해 고리(212a)에 연결된다. 말단 고리(도시되지 않음)는 단 하나의 다른 고리에 연결된 말단 고리이다.
- [0260] 고리(212)는 크라운(207, 209 및 210)에서 연결된 스트러트(230)에 의해 형성된다. 링크(234)는 크라운(209; W-크라운) 및 크라운(210; Y-크라운)에서 스트러트(230)와 합쳐진다. 크라운(207; 자유-크라운)은 이에 연결된 링크(234)를 갖지 않는다. 바람직하게는, 크라운 중심으로부터 일정한 각도에서 크라운(207, 209 및 210)으로부터 연장되는 스트러트(230), 즉 고리(212)는 대략 지그-재그 형태인데, 이는 패턴 200에 대한 사인곡선과 대비된다. 이와 같이, 이러한 양태에서, 인접한 크라운(207) 및 크라운(209/210) 사이의 종축 거리인 고리(212) 높이는 상기 크라운에서 연결하는 2개의 스트러트(230)의 길이 및 크라운 각 e로부터 유도될 수 있다. 일부 양태에서, 상이한 크라운에서의 각도 e는 링크(234)가 자유 또는 비연결 크라운, W-크라운 또는 Y-크라운에 연결되는 지에 따라 가변적일 것이다.
- [0261] 상기 환(212)의 지그-재그 변형은 주로 상기 스캐폴드의 원주에 대해 (즉, 도 2의 B-B 방향을 따라) 발생한다. 스트러트(212) 무게중심축은 주로 상기 스캐폴드의 종축으로부터 대략 동일한 방사방향 거리에 놓인다. 이상적으로는, 고리를 형성하는 스트러트 중의 거의 모든 상대 운동은 크림핑 및 전개 동안 방사방향이 아니라 축방향으로 발생한다. 그러나, 이후 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이, 중합체 스캐폴드는 종종 잘못 정렬되고/되거나 불균일한 방사방향 하중이 인가됨으로 인해 이러한 방식으로 변형하지 않는다.
- [0262] 상기 고리(212)는 크림핑 동안 더 작은 직경으로 접하고 혈관 내에서 전개되는 동안 더 큰 직경으로 팽창될 수 있다. 본 명세서의 하나의 양태에 따르면, 크림핑 전 직경(예를 들면, 스캐폴드가 절단되는 축방향 및 방사방향으로 팽창되는 튜브의 직경)은 항상 상기 전달 풍선이 팽창시 생성할 수 있는 최대 팽창 스캐폴드 직경보다 크거나 같다.
- [0263] 스캐폴드 구조물의 제2 양태는 도 4에 도시된 패턴 300을 갖는다. 패턴 200과는 달리, 패턴 300은 스트러트(330)에 의해 형성된 종방향으로 이격된 고리(312)를 포함한다. 각각의 고리(312)에 대해 스트러트들에 의해 형성된 12개의 크레스트 또는 크라운이 있다. 고리(312)는 2개 이하의 링크들(334)에 의해 인접한 고리에 연결되고, 각각의 링크는 축 A-A에 평행하게 연장된다. 상기 도 2와 관련하여 고리(212), 스트러트(230), 링크(234) 및 크라운(207, 209, 210)과 연관된 상기 구조물의 설명은 제2 양태의 각각의 고리(312), 스트러트(330), 링크(334) 및 크라운(307, 309 및 310)에도 적용되지만, 패턴 300의 경우 각각의 고리(312)에 대해 8개의 크레

스트 또는 크라운이 있는 데 반해 제2 양태에서는 12개가 있는 점이 상이하다.

[0264] 도 5a 및 도 5b는 각각 패턴 300 및 200 각각과 관련된 폐쇄형 셀 부재들의 반복 패턴의 양태를 도시한다. 도 5a는 가상의 박스(phantom box) VA에 의해 둘러싸인 패턴 300의 부분을 도시하고, 도 5b는 가상의 박스 VB에 의해 둘러싸인 패턴 200의 부분을 도시한다. 도 5a 및 도 5b에서, 수직 축 기준은 축 B-B 및 종축 A-A로 지시된다. 패턴 200에서 각각의 고리(212)들의 쌍에 의해 형성된 2개의 셀(204)들이 있으며, 예를 들면, 2개의 셀(204)들이 고리(212b 및 212c) 및 이들 고리 쌍을 연결하는 링크(234)들에 의해 형성되고, 또 다른 2개의 셀(204)들은 고리(212a 및 212b) 및 이들 고리 쌍을 연결하는 링크들에 의해 형성되는 것 등이다. 유사하게는, 2개의 셀(304)들이 고리(312b 및 132c) 및 이들 고리 쌍을 연결하는 링크(334)들에 의해 형성되고, 또 다른 2개의 셀(304)들은 고리(312a 및 312b) 및 이들 고리 쌍을 연결하는 링크들에 의해 형성되는 것 등이다.

[0265] 도 5a를 참조하면, 셀(304)의 공간(336)은, 도시된 바와 같이 종방향으로 이격된 고리(312b 및 312c) 부분들, 및 고리(312b 및 312c)를 연결하는 원주 방향으로 이격되고 평행한 링크(334a 및 334c)에 의해 둘러싸인다. 링크(334b 및 334d)는 서로에 대해 평행하게 연장되고 셀(304)을 각각 도 4에서 우측 및 좌측의 인접한 고리에 연결한다. 링크(334b)는 W-크라운(309)에서 셀(304)에 연결한다. 링크(334d)는 Y-크라운(310)에서 셀(304)에 연결한다. "W-크라운"은 스트러트(330)와 크라운(310)에서의 링크(336) 사이에 연장하는 각도가 예각(90도 미만)인 크라운을 지칭한다. "Y-크라운"은 스트러트(330)와 크라운(309)에서의 링크(334) 사이에 연장하는 각도가 둔각(90도 초과)인 크라운을 지칭한다. Y-크라운 및 W-크라운에 대해 동일한 정의가 셀(204)에도 적용된다. 셀(304)의 경우 8개의 미연결 또는 "U-크라운"(307)이 있으며, 이는 상기 크라운에서 연결된 링크(334)가 없는 8개의 크라운들으로서 이해될 수 있다. 셀(304)의 경우 Y-크라운 또는 W-크라운 사이에 항상 2개의 U-크라운이 있다.

[0266] 도 5a의 셀(304)의 추가 양태들은 각각의 크라운(307, 309 및 310)에 대한 각도들을 포함한다. 이들 각도는 도 6a에서 확인된다. 패턴 300을 갖는 스캐폴드의 경우, 스트러트(330)는 스트러트 너비(363) 및 스트러트 길이(364)를 갖고, 링크(334)는 링크 너비(363)를 갖는다. 고리(312) 각각은 고리 높이(365)를 갖는다. 상기 크라운에서의 반경은 일반적으로 서로 동일하지 않다. 상기 크라운에서의 반경은 도 6a에서 확인된다. 패턴(300)의 셀(304)은, 도시된 바와 같이 W-크라운 및 Y-크라운의 양쪽에 항상 2개의 U-크라운을 가짐으로 인해, 대칭 셀로 간주될 수 있다.

[0267] 도 5b를 참조하면, 셀(204)의 공간(236)은 도시된 바와 같이 종방향으로 이격된 고리(212b 및 212c)의 부분들, 및 이들 고리를 연결하는 원주 방향으로 이격되고 평행한 링크(234a 및 234c)에 의해 둘러싸인다. 링크(234b 및 234d)는 상기 셀(204)를 각각 도 2에서 우측 및 좌측의 인접한 고리에 연결한다. 링크(234b)는 W-크라운(209)에서 셀(236)에 연결된다. 링크(234d)는 Y-크라운(210)에서 셀(236)에 연결된다. 셀(204)에 대해 4개의 크라운(207)들이 있으며, 이들은 상기 크라운에서 연결된 링크(234)가 없는 4개의 크라운들으로서 이해될 수 있다. 셀(204)은 또한, 도시된 바와 같이, W-크라운 및 Y-크라운의 양쪽에 항상 1개의 U-크라운을 가짐으로 인해, 대칭 셀로 간주될 수 있다.

[0268] 도 5b의 셀(204)의 추가 양태들은 각각의 크라운(207, 209 및 210)에 대한 각도를 포함한다. 이들 각도는 도 5b에서 각각 크라운(207, 209 및 210)과 연관된 각도(267, 269 및 268)로서 확인된다. 패턴 200을 갖는 스캐폴드의 경우, 스트러트(230)는 스트러트 너비(263a) 및 스트러트 길이(264)를 갖고, 크라운(207, 209, 210)은 크라운 너비(270)를 갖고, 링크(234)는 링크 너비(263b)를 갖는다. 각각의 고리(212)는 고리 높이(265)를 갖는다. 상기 크라운의 반경은 도 5a에서 내부 반경(272) 및 외부 반경(273)으로 확인된다.

[0269] V76 및 V80은 둘 다 대칭 셀 디자인을 갖는다. (도 5a 및 도 5b에 도시된 바와 같은) "대칭" 셀 디자인은 W-크라운 또는 Y-크라운의 양쪽에 동일한 수의 U-크라운을 갖는다. 비대칭 셀 디자인의 예는 US 2011/0190871에 기재된 바와 같은 V23 스캐폴드 패턴일 것이다.

[0270] V80 및 V76 사이의 유의한 차이는, 상기 V76은 (후술하는 바와 같이 기타 디자인 뿐만 아니라) 8개의 크라운들 및 2개의 링크들을 갖는 반면, 상기 V80 디자인은 12개의 크라운들 및 2개의 링크들을 갖는다. 더 많은 크라운을 가지므로 기타 디자인들에 비해 막대 팔(bar arm)이 더 짧으므로, 상기 V80은 보다 고밀도의 스트러트들을 갖는다. 예를 들면, 60mm V80 스캐폴드는 33개의 고리들을 갖고 스캐폴드당 총 396개의 고리 스트러트들을 갖는데, 이는 V76 디자인의 경우 스캐폴드당 총 216개의 고리 스트러트(27개의 고리들 × 고리당 8개의 스트러트들), 및 V59의 경우 스캐폴드당 200개의 고리 스트러트들과 비교될 수 있다. 체내 시험은, 스트러트의 밀도가 높을수록 V80에 대한 후기 내강 손실이 더 낮아짐을 보여준다.

[0271] 미국 특허원 제13/194,162호(사건 번호 104584.19)에 상세히 기재된 바와 같이, 상기 스캐폴드의 크립핑은, 상기 중합체 재료를 상기 중합체의 유리 전이 온도 부근이 아닌 상기 유리 전이 온도보다 낮은 온도로 가열하는 단계를 포함한다. 하나의 양태에서, 크립핑 동안의 상기 스캐폴드의 온도는 PLLA의 경우 유리 전이 온도보다 약 5 내지 10도 낮은 온도로 상승한다. 최종 크립핑된 직경으로 크립핑되는 경우, 상기 크립핑 저우(crimping jaw)는 최종 체류 기간 동안 최종 크립핑 직경으로 유지된다. 크러시 회복성을 갖는 중합체 스캐폴드를 크립핑 하기 위한 이러한 방법은, 상기 크립핑 저우가 방출되는 경우 리코일을 감소시키는데 유리하다. 상기 최종 체류 기간 후, 상기 스캐폴드는 상기 크립퍼(crimper)로부터 제거되고, 억제 쉬쓰는 리코일을 최소화하기 위해 상기 스캐폴드 바로 위에 배치된다. 이러한 쉬쓰의 예는 미국 특허원 제13/118,311호(62571.534)에 기재되어 있다.

[0272]

[0273] 스캐폴드 디자인의 시험

[0274]

표 2는 도 7 내지 도 23 및 하기 설명에서 기재한 바와 같은 다양한 성능 특성들을 평가 및 비교하기 위해 시험 관내 및 체내에서 시험된 다양한 스캐폴드의 특성들의 요약을 제공한다.

스캐폴드 타입	표 3 - 스캐폴드 타입				
	페런				
벽 두께 (in)	튜브 외부 직경 (mm)	크라운의 개수	인접한 고리들을 연결하는 링크	재료	
S-1, S-2					미국 특허원 제 13/252,121 호 (사건 번호 104584.22) 참조
V2	.008	7	9	3	PLLA
V23-008	.008	7	9	3	PLLA
V23-014	.014	9	9	3	PLLA
V59	.011	8	8	4	PLLA
V62	.011	7	9	3	PLLA
V76	.011	7	8	2	PLLA
V78	.011	7	8	2	PLLA
V79	.011	7	8	2	PLLA
V79 - PLCL90/10	.011	8	8	2	PLLA-PCL (90/10)
V80	.011	7	12	2	PLLA

[0275]

도 7 내지 도 16은 상기 V76 및 V62의 기계적 성질들을 상기 V59 스캐폴드(V59의 전체 설명에 대해서는 US2011/0190871을 참조한다)와 비교하는 데 사용되는 다양한 시험관내 시험들로부터의 결과를 보여준다. 이들 시험은, 방사방향 강도 및/또는 강성도, 급성 리코일, 크러시 회복율, 핀칭 강성도, 및 상기 스캐폴드에 반복적인 하중이 인가된 후 상기 스캐폴드의 피로도 또는 파괴를 측정하기 위한 것이다.

[0277]

상기 스캐폴드는 (상기 크립퍼 헤드 내부에서) 외부 직경이 약 0.085인치가 되도록 크립핑되고 E-빔 방사선에 의해 멸균처리된 후, 상기 시험을 개시하기 전 6.0mm 풍선을 사용하여 6.4mm 외부 직경이 되도록 팽창된다. 상기 스캐폴드는 PLLA로부터 제조되고 전술한 방법을 사용하여 이축 팽창된 튜브로부터 절단된다. 시험은, 상기 한 시험 조건들하에 V59, V62 및 V76 스캐폴드에서 나타나는 불연속하거나 균열이 가거나 파단된 스트러트들의 개수 또는 파괴 강인성을 평가하기 위해 수행된다.

[0278]

도 7은 V59, V62 및 V76 스캐폴드들 간의 3점 굴곡 시험으로부터의 결과를 비교한다. 도 8은 V59, V62 및 V76 스캐폴드들 간의 굴곡 피로도 시험으로부터의 결과를 비교한다. 상기 3점 굴곡 시험 및 굴곡 피로도 시험의 경우, 상기 굴곡 축은 무작위한 것으로 간주되며, 즉, 상기 통계적 결과는 상기 스캐폴드의 굴곡 축을 통과하고 이에 수직인 임의의 축에 대해 굴곡 축에 대한 피로도 데이터를 설명한다.

[0279]

도 9는 V59 및 V62 스캐폴드와 비교되는 V76 스캐폴드의 10% 정적 압축 및 연장에 대한 축방향 힘을 비교한다.

[0280]

도 10은 V76 스캐폴드가 대퇴부 동맥 내에 이식된 경우의 축방향 하중의 1개월 또는 6개월 시뮬레이션에 대해 V76 스캐폴드에 대한 크라운 및 링크에서 평균 및 표준편차 파괴를 나타내는 표이다. 이들 시험의 경우, 상기 V76 스캐폴드는 대퇴부 동맥의 축방향 하중을 시뮬레이션하면서 하중이 인가된 규소 튜빙 내에서 37°C에서 7% 축방향 압축 및 연장된다.

[0281]

도 11은 V76 및 V62 스캐폴드의 방사방향 강도를 V59 스캐폴드와 비교한다.

- [0282] 도 12는 V76 및 V62 스캐폴드의 방사방향 강성도를 V59 스캐폴드와 비교한다.
- [0283] 도 13은 V76 스캐폴드의 급성 리코일을 V59, V2(US2011/0190871에 기재되어 있음) 및 V62 스캐폴드와 비교한다.
- [0284] 도 14는 V76의 크러시-회복율을 V59 스캐폴드 및 V62 스캐폴드와 비교한다.
- [0285] 도 15는 V76의 전개-대-파괴를 V59 스캐폴드 및 V62 스캐폴드와 비교한다. 이러한 플롯은 상기 V76이 V59에 비해 더 큰 직경에서 임계적 파괴로 발달되기 시작함을 보여준다.
- [0286] 도 16은 V76 스캐폴드의 핀칭 강성도를 V59 스캐폴드 및 V62 스캐폴드와 비교한다.
- [0287] 도 17은 V59, V62, V76, V78, V79 및 V80 스캐폴드에 대해 상기 스캐폴드의 7% 축방향 압축의 500,000 사이클(6개월 워킹에 상응함) 후 전체 불연속(균열되거나 파단된 스트러트 및 링크) 퍼센티지를 도시한다.

체내 시험

[0288] 도 18 내지 도 21은 표 1에서 각각의 스캐폴드에 대해 이식한 지 28일 후 최소 내강 직경(MLD) 또는 후기 손실 및 협착 퍼센티지를 비교한다. 각각의 스캐폴드를 건강한 돼지 모델의 장골대퇴부 동맥 내로 이식하고, 28일 후 혈관 통증을 유지하는 데 있어서 상기 중합체 스캐폴드의 효율을 평가 및 비교하기 위해 외식편을 수득하였다. 상기 이식된 스캐폴드는 상기 돼지에 의한 다양한 정도의 고관절 확장 및 굴곡을 겪으며, 이는 최대 고관절 및 무릎 굴곡 동안 상기 이식된 스캐폴드의 약 90도 굴곡 및 약 3 내지 15% 축방향 압축을 취하는 것으로 사료된다.

[0289] 상기 스캐폴드는 (상기 크림퍼 헤드 내에서) 외부 직경 약 0.085인치로 크림핑되고 E-빔 방사선에 의해 멀균처리되며 표준 과정을 사용하여 동물 모델 내로 도입된 다음, 상기 동맥 내에서 6.0mm 풍선을 사용하여 6.4mm 외부 직경이 되도록 팽창된다. 상기 스캐폴드는 PLLA(exc. V79 PLLA-PCL)로부터 제조되고, 전술한 과정을 사용하여 이축 팽창된 튜브로부터 절단된다.

[0290] 도 18 내지 21에서의 데이터는 MLD 및 협착%를 측정하기 위한 정량적 혈관 분석(QVA)를 사용하여 얻었다. 도면에서 숫자 "n"은 도 18 내지 21에서 제공되는 평균 및 표준 편차값에 도달하는데 사용된 외식편의 수를 나타낸다.

[0291] 도 18은 V59, V62, V76, V79 및 V80 스캐폴드에 대한 외식편에서 발견되는 스트러트 불연속의 총 수를 계수한다.

[0292] 도 19는 V59, V62, V76, V79 및 V80 스캐폴드에 대한 외식편에서 후기 내강 손실 또는 최소 내강 직경(MLD)을 포함한다.

[0293] 도 20은 도 19로부터의 후기 내강 손실을 도시하며, 통계적 유의성이 스캐폴드들 간에 지시된다. V59 스캐폴드 데이터에 비해 V80 스캐폴드 데이터의 경우 0.011(t-시험)의 유의한 p값을 갖는다. 하기 표 2a 및 표 2b는 상기 스캐폴드들의 특징들의 요약을 제공한다. "ACL" 및 "CRF"는 체내 시험에 대해 상이한 위치를 지시한다.

표 4A: 표 2에서의 스캐폴드 타입에 대한 성능 특성

스캐폴드 타입	협착 (28 일) (%)	후기 내강 손실 (28 일) (mm)	축 방향 피로도 % (6 개월)		강성도 (N/mm)	체내 파괴 % (28 일)
			스트러트	링크		
도 21	도 19	도 17	도 17	도 16	도 18	
V2	18 (ACL)	1.6 (ACL)	-	-	0.6	19
V23-008	10 (ACL)	1.8 (ACL)	-	-	0.6	18
V23-014	6 (ACL)	1.0 (ACL)	-	-	1.0	-
V59	24 (CRF) / 10 (ACL)	1.5 (CRF) / 2.1 (ACL)	8.1	31.7	1.24	38 (ACL) / 28 (CRF)
V62	-	-	2.3	15.7	1.62	-
V76	13 (CRF)	1.0 (CRF)	0.58	4.23	1.63	11
V78	16	1.6	0.60	0.00	1.36	16
V79	12	1.4	1.8	0.9	1.41	13
V79 (PLLA-PCL)	37	1.3	-	-	1.21	1
V80	12	0.4	0.00	0.00	0.91	8

표 4B: 표 2에서의 스캐폴드 타입에 대한 성능 특성						
스캐폴드 타입	급성 리코일 (%)	7 일 후 리코일 (%)	크러시 회복율 (18% 압괴)	크러시 회복율 (33% 압괴)	크러시 회복율 (50% 압괴)	크러시 회복율 (67% 압괴)
	도 13 및 도 22					
V2	2.5					
V23-008	4.4	3.6				
V23-014	-					
V59	3.2	3.8	99%	94%	86%	82.5%
V62	3.8	7.67	99%	96%	91%	82.5%
V76	3.3	6.11	99%	96%	91%	75%
V78	3.0	5.91				
V79	3.4	6.33	98%	94%	83.4%	75.3%
V79 (PLLA-PCL)	3.0		98%	94%	88%	76%
V80	3.6	7.52	98%	94%	87%	83%

[0296]

[0297] 도 17을 참조하면, 많은 수의 크레스트는 독특한 가요성을 갖는 V80 스캐폴드를 제공하며, 결과적으로 축방향 피로도 성질이 6개월 시뮬레이팅 워킹에 의해 평가되는 경우 기타 스캐폴드에 비해 내파괴성이 더 높다. 상기 낮은 파괴율은 잘 이해되며, 또한 도 18에 나타낸 바와 같이 체내 시험과 우수한 상관관계를 보여준다.

[0298]

상기 V80 스캐폴드가 기타 스캐폴드에 비해 더 많은 스트러트/스캐폴드-길이를 가지므로, 상기 스트러트는 더 작은 너비를 필요로 하고, 결과적으로 상기 V80 스캐폴드의 방사방향 강도는 기타 2-링크 스캐폴드(V76-V79)에 비해 훨씬 더 낮다.

[0299]

방사방향 강도 및 강성도는 때때로 스캐폴딩 성질과 동의어로 생각된다. 이러한 관점에 따라, 상기 V80 디자인은 기타 스캐폴드에 비해 개통 유지력이 불량한 것으로 보일 것이다. 그러나, 도 19에서 알 수 있는 바와 같이, 상기 V80 스캐폴드는 다른 보다 방사방향 강성도가 큰 스캐폴드들에 비해, 심지어 상기 파괴 퍼센티지 및 /또는 파괴율이 유사한 경우, 예를 들면, V80과 비교되는 V79에 비해 훨씬 더 낮은 후기 손실을 나타낸다. 도 20에서 나타낸 바와 같이, 상기 더 낮은 후기 손실은 기타 스캐폴드 디자인에 비해 28일째에 통계적인 유의성을 나타낸다.

[0300]

어떠한 특정한 이론에 결부되려는 것은 아니지만, 상기 V80 디자인이 현저하게 더 낮은 후기 손실을 나타내는 이유에 대한 설명은 스트러트들의 개수가 더 많거나 밀도가 더 높은 것에 있는 것으로 사료된다. 스트러트들의 개수가 많을수록, V80은 더 많은 스캐폴딩을 제공한다(표면적이 넓을수록 지지체가 더 많다). 특히, 스트러트가 파괴하는 경우, 상기 혈관을 뒷받침하는 유의한 지지가 여전하다. V80의 이러한 양태는 하기 방식으로 이해될 수 있다. 파괴 개수가 동일한 경우, 스트러트-크라운 구조물의 총수에 대해 비기능 스트러트-크라운 구조물의 %가 더 낮다. 따라서, V80은 기타 디자인과 동일한 개수로 파괴될 수 있으면서도 혈관 내강 표면에 대해 보다 우수하고 보다 일관된 스캐폴딩을 제공할 수 있는데, 그 이유는, 모든 고장난 크라운-스트러트 구조물에 대해 보다 다수의 온전한 크라운-스트러트 구조물을 갖기 때문이다.

[0301]

도 21은 크라운의 수는 더 적지만 벽 두께는 더 두꺼운 V23-014 스캐폴드가 V80에 비해 더 낮은 협착%를 제공함을 나타낸다. 이는 상기 스캐폴드 스트러트의 피로 수명 증가(즉, 더 적은 파괴)에 의해 설명될 수 있는데, 그 이유는, 더 두꺼운 벽이 동일한 하중 조건의 경우 스트러트에 대한 평균 응력을 낮추기 때문이다.

[0302]

도 22는 V78, V79, V80 및 V79 스캐폴드에 대한 급성 리코일을 나타낸다.

[0303]

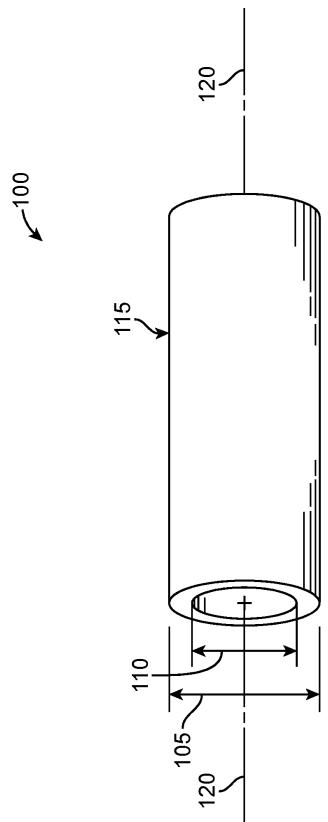
도 23은 V59, V62, V76, V78, V79 및 V80 스캐폴드에 대한 방사방향 강도(N/mm) 및 방사방향 강성도(mm당 N/mm)를 나타낸다.

[0304]

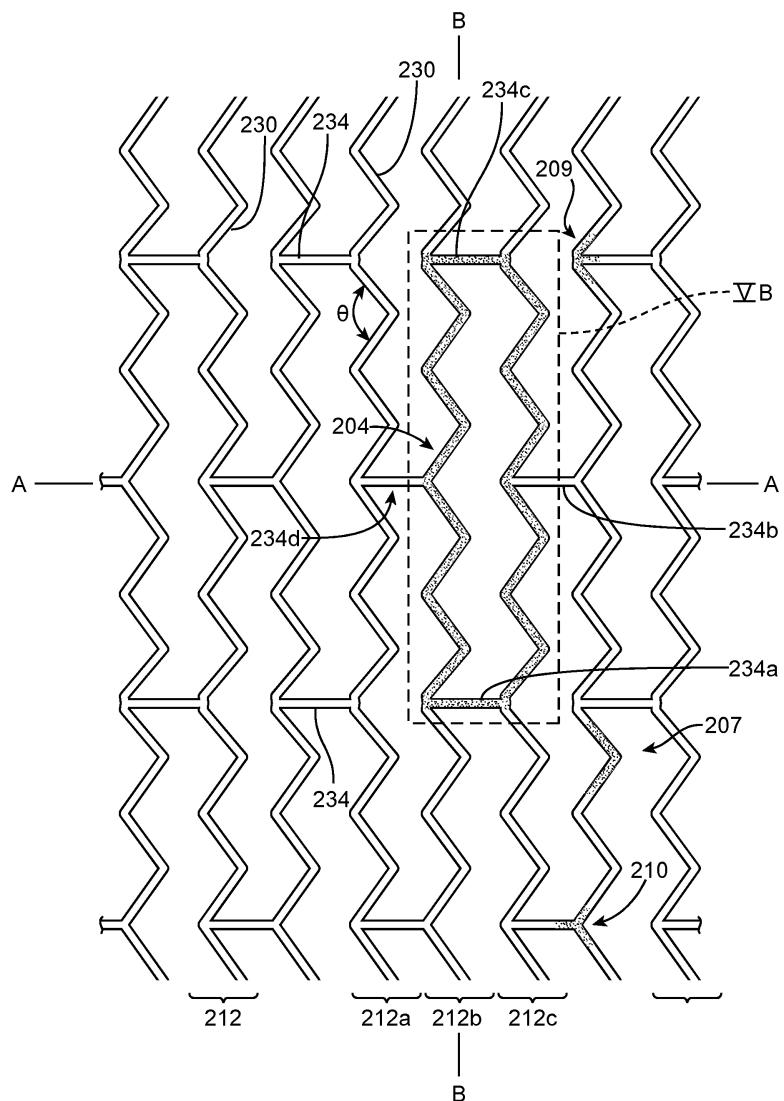
본 발명의 특정 양태가 제시 및 기술되었으나, 본 발명의 보다 광범위한 양태에서 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서 변화 및 수정이 이루어질 수 있음이 당 분야의 숙련가들에게 명백할 것이다. 따라서, 첨부된 특허청구 범위는 이들의 범위 내에서 상기 모든 변화 및 수정을 본 발명의 진정한 요지 및 범위 내에 속하는 것으로 포함하는 것이다.

도면

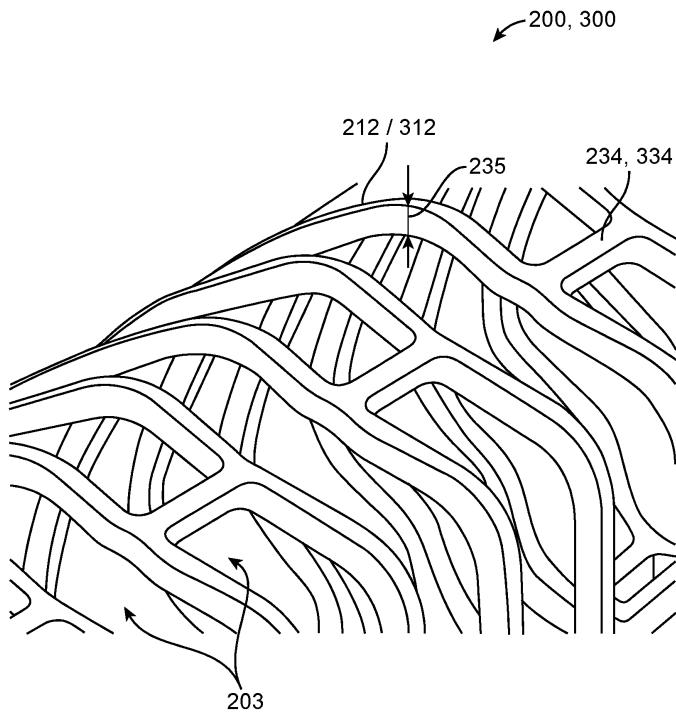
도면1



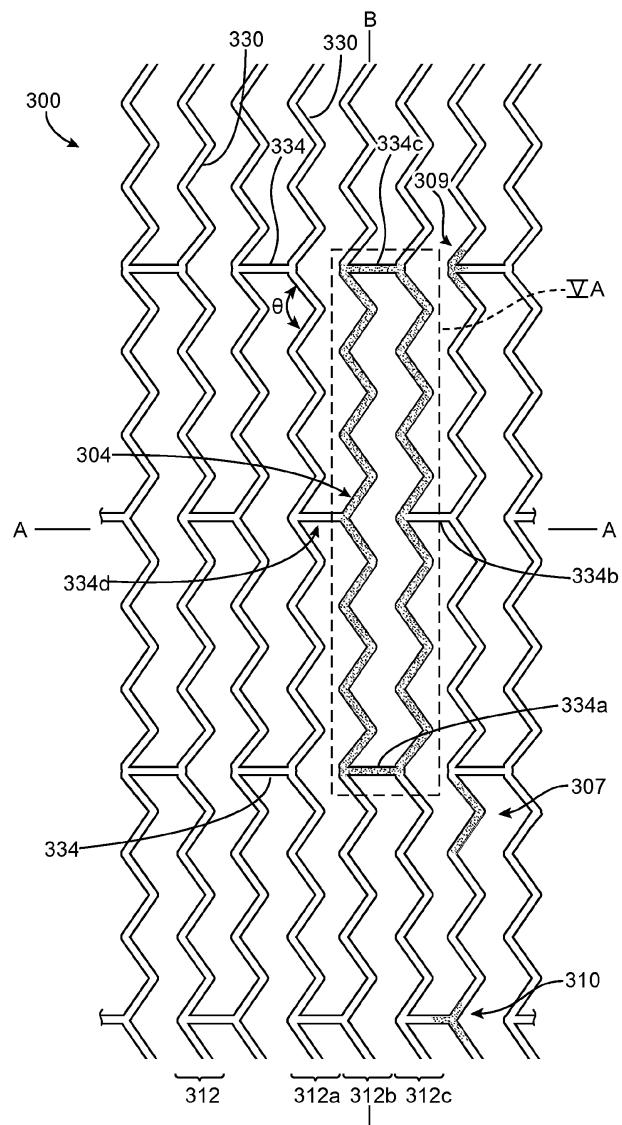
도면2



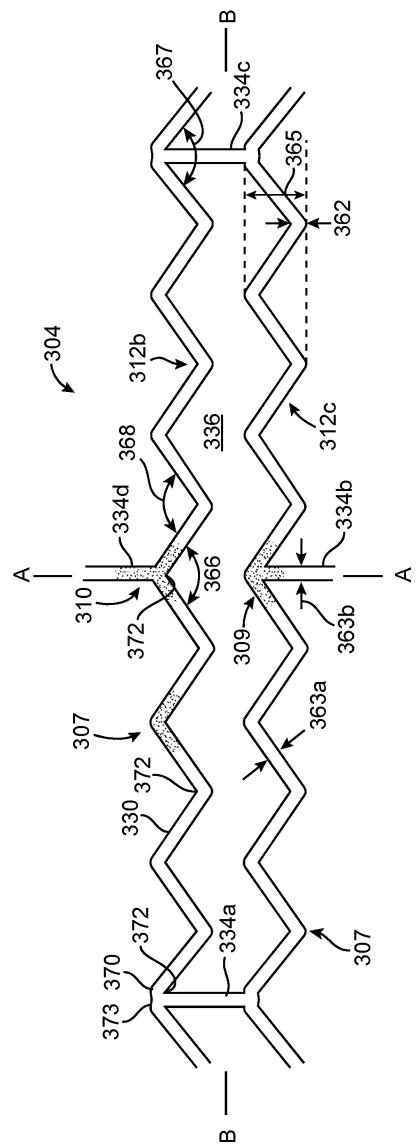
도면3



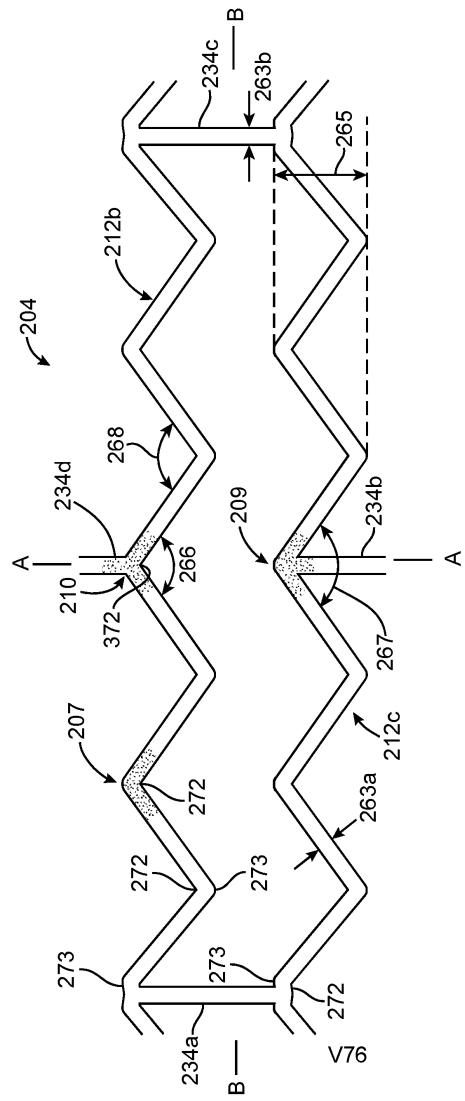
도면4



도면5a



도면5b

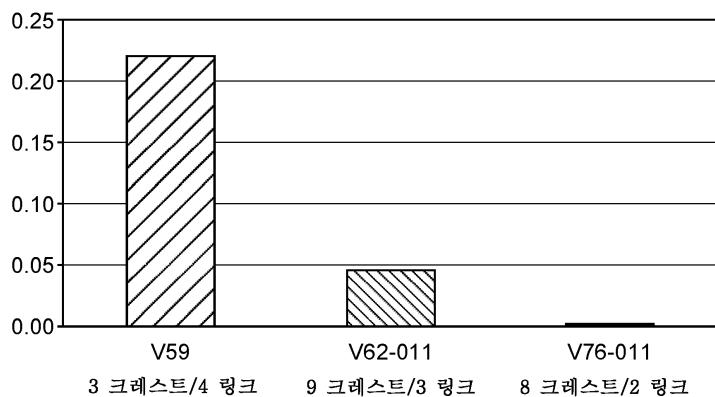


도면6a

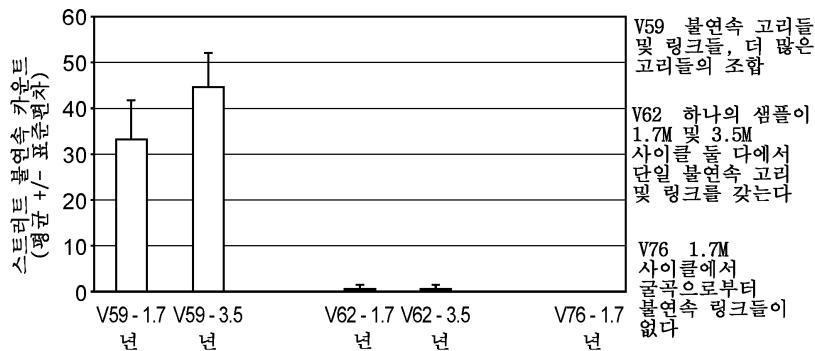
도면6b

특성	도 5b			V76	
	형	목	in	mm	기타
총 길이	—	—	1.44	36.5	
고리의 개수	—	—			17
고리당 링크의 개수	—	—			2
고리당 크레스트의 개수	—	—			8
철단 투브 외부 척정	—	—	0.28	7	
벽 두께	—	—	0.011	0.279	
스트리트 너비	263a	0.012	0.300		
링크 너비	263b	0.008	0.200		
스트리트 길이	—	0.069	1.740		
각도 (U) - 도	268				81
각도 (W) - 도	267				81
각도 (Y) - 도	266				81
내부 반경 (U)	—				
외부 반경 (U)	272	0.0077	0.18		
내부 반경 (W)	273	0.019	0.48		
외부 반경 (W)	272	0.007	0.18		
내부 반경 (Y)	273	0.019	0.48		
	272	0.007	0.18		

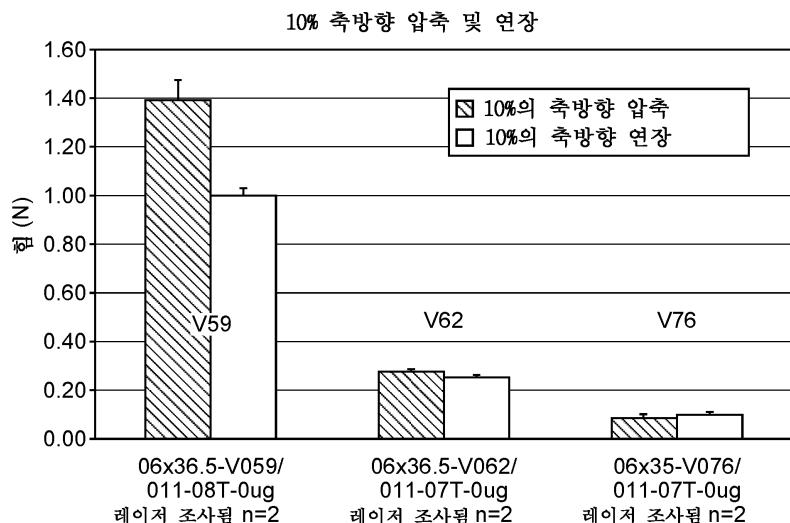
도면7



도면8



도면9

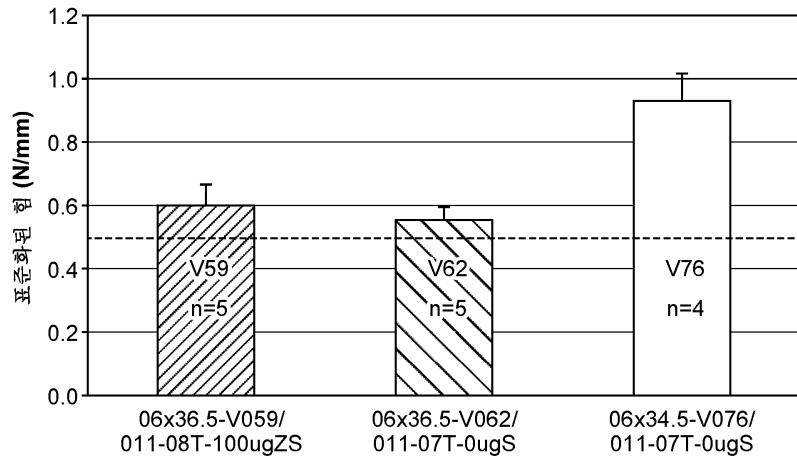


도면10

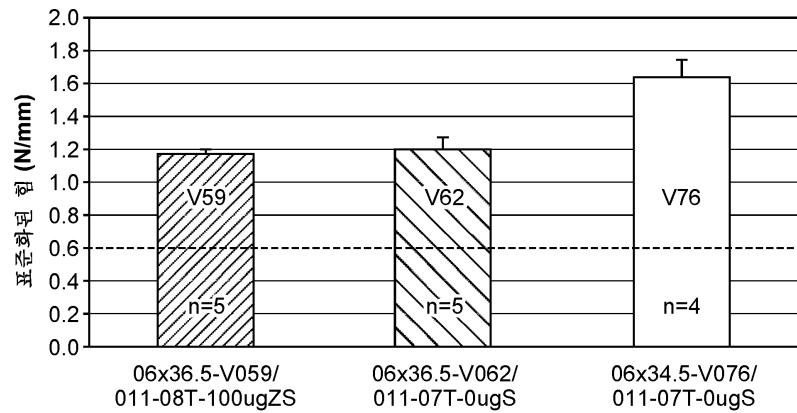
1Hz에서의 7% 압축 80,000 사이클 (1개월)	축방향 압축 시험기 (산타 클라라(Santa Clara))		
	크라운에서의 파괴	연결 링크에서의 파괴	전체 파괴
V76 (6 x 60 mm) N=5	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

1Hz에서의 7% 압축 500,000 사이클 (6개월)	축방향 압축 시험기 (산타 클라라)		
	크라운에서의 파괴	연결 링크에서의 파괴	전체 파괴
V76 (6 x 60 mm) N=5	2.4 ± 2.30	2.2 ± 1.92	4.6 ± 2.19

도면11



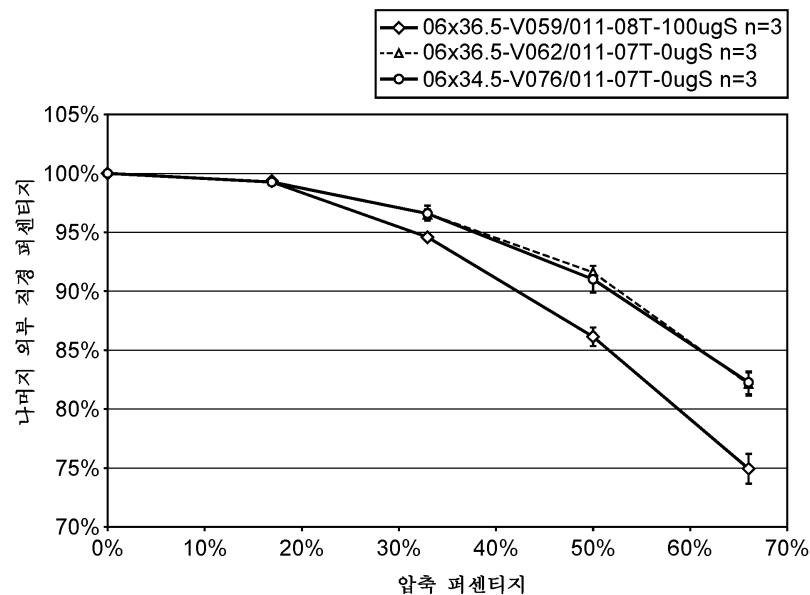
도면12



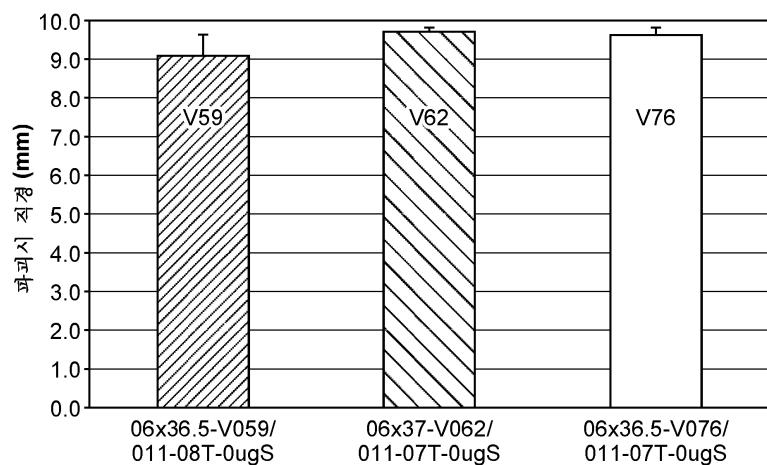
도면13

디자인	급성 치료일 %
V59	3.2 ± 0.6%
V62	3.8 ± 0.6%
V2	2.5 ± 0.5%
V76	3.3 ± 0.6%

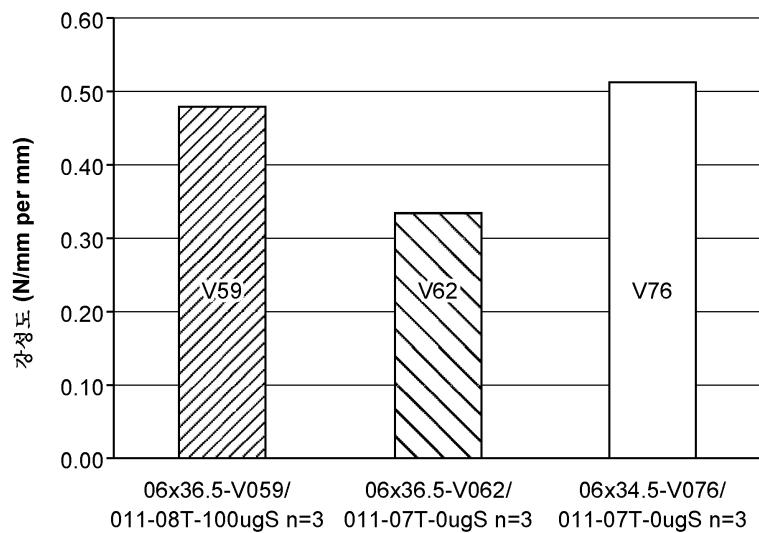
도면14



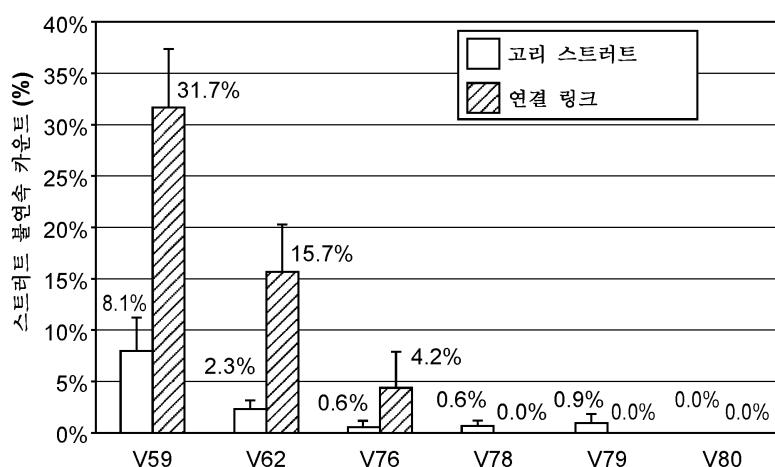
도면15



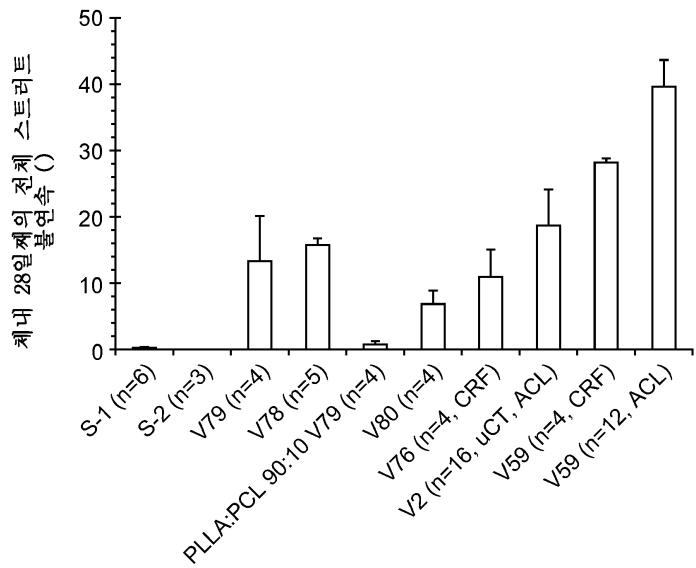
도면16



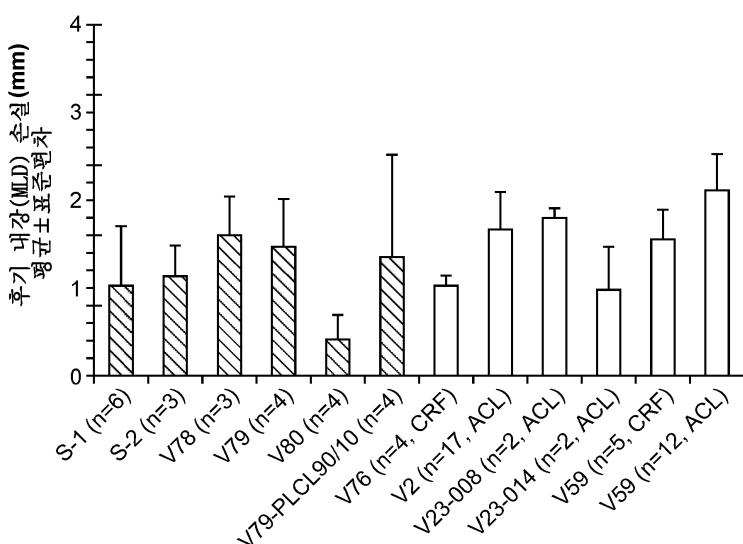
도면17



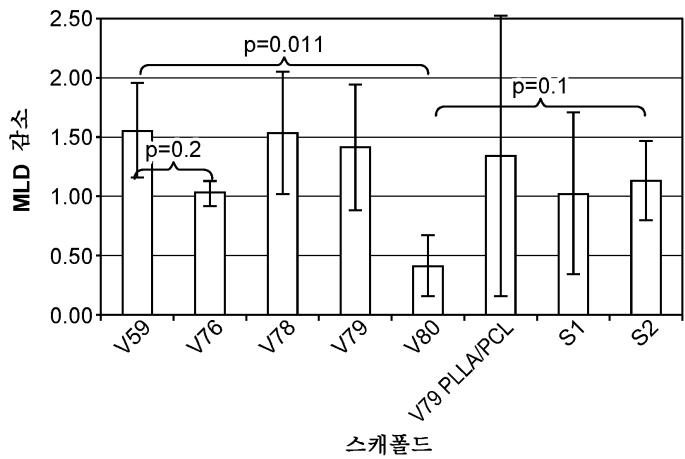
도면18



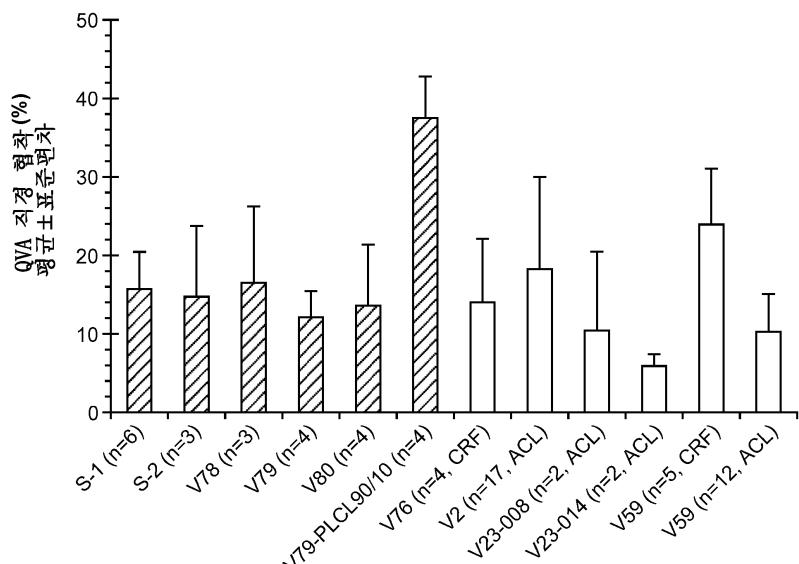
도면19



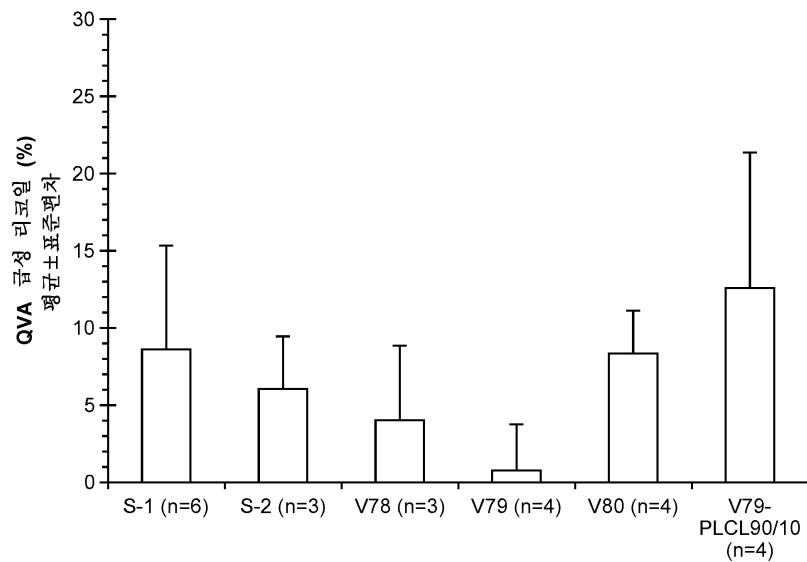
도면20



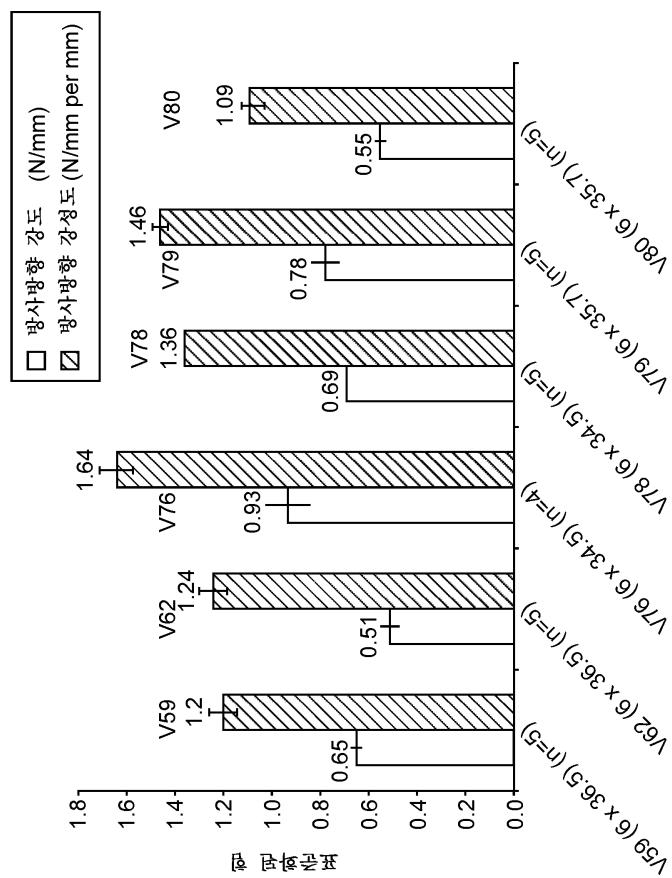
도면21



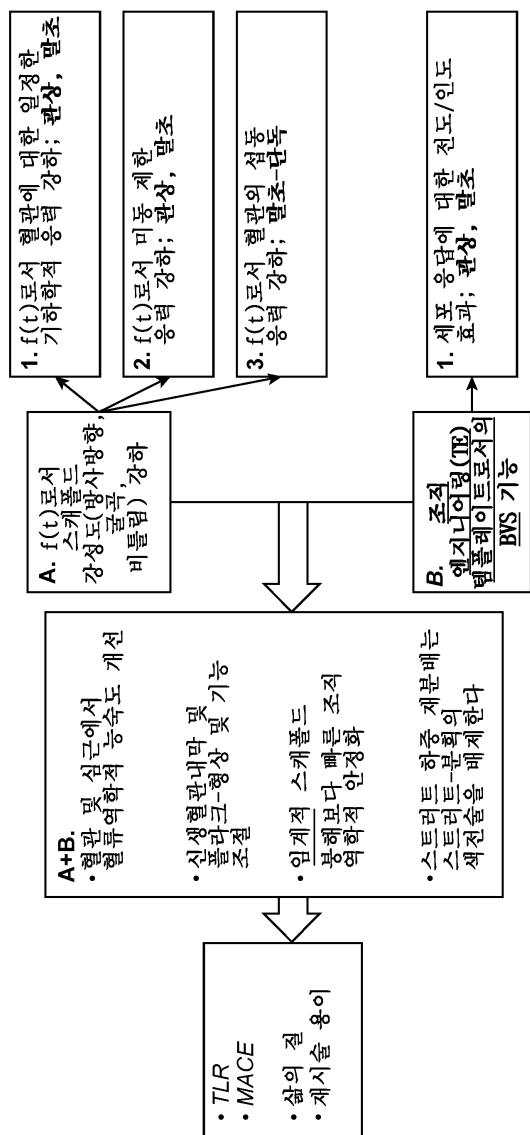
도면22



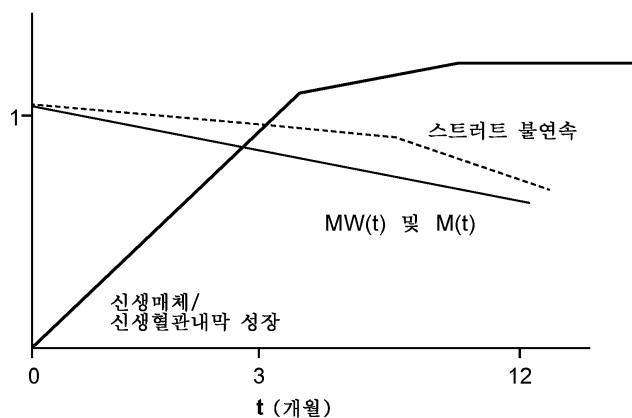
도면23



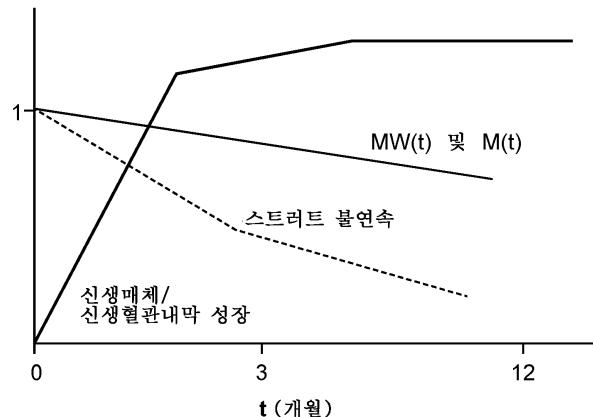
도면24



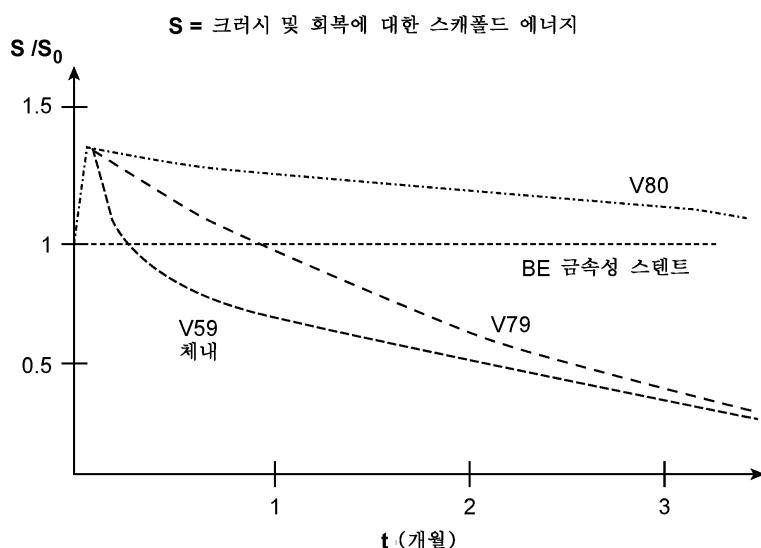
도면25a



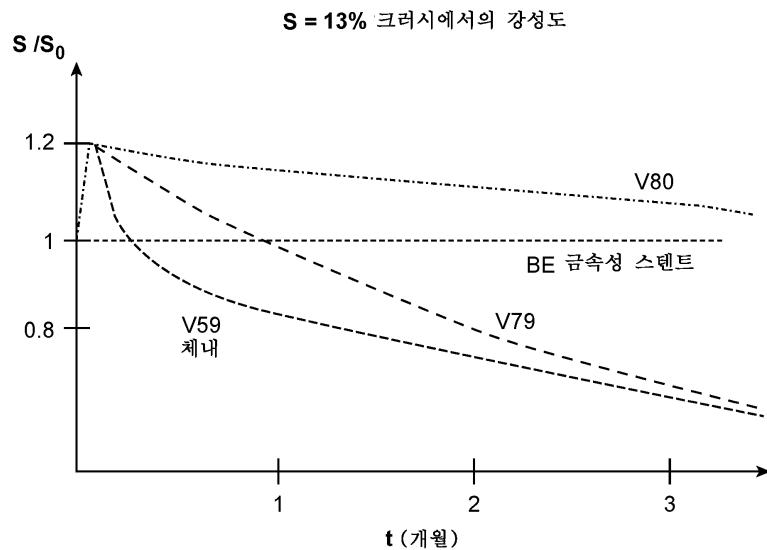
도면25b



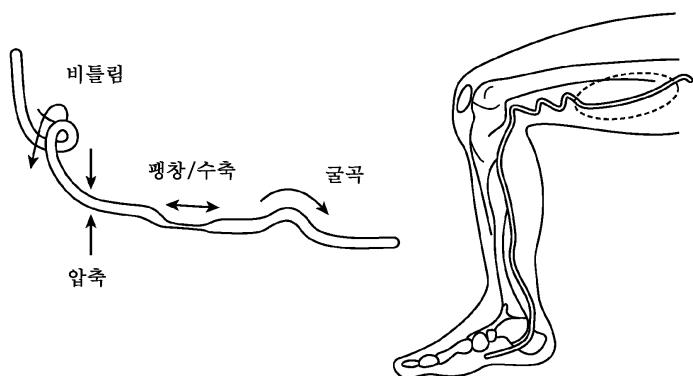
도면26a



도면26b



도면27a



도면27b

