

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6117357号
(P6117357)

(45) 発行日 平成29年4月19日 (2017. 4. 19)

(24) 登録日 平成29年3月31日 (2017. 3. 31)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 L 31/06 (2006. 01) A 6 1 L 31/06
A 6 1 L 31/14 (2006. 01) A 6 1 L 31/14

請求項の数 15 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2015-524254 (P2015-524254)	(73) 特許権者	507328645
(86) (22) 出願日	平成25年3月29日 (2013. 3. 29)		アボット カーディオバスキュラー シス
(65) 公表番号	特表2015-522395 (P2015-522395A)		テムズ インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成27年8月6日 (2015. 8. 6)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/034679		054 サンタ クララ レイクサイド
(87) 国際公開番号	W02014/018128		ドライブ 3200
(87) 国際公開日	平成26年1月30日 (2014. 1. 30)	(74) 代理人	100079108
審査請求日	平成28年3月14日 (2016. 3. 14)		弁理士 稲葉 良幸
(31) 優先権主張番号	13/556, 986	(74) 代理人	100109346
(32) 優先日	平成24年7月24日 (2012. 7. 24)		弁理士 大貫 敏史
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100117189
			弁理士 江口 昭彦
		(74) 代理人	100134120
			弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体再吸収性足場の作製における浸透剤を用いたポリマー特性の改質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生体再吸収性ポリマーで作られた管を用意する工程と、
 前記生体再吸収性ポリマーに吸収されて前記生体再吸収性ポリマーの結晶性を増加させる溶媒に、前記管をある期間の間暴露する工程と、
 前記暴露した管から相互接続された支柱のパターンを有する足場を作製する工程と、
 を含み、
 前記溶媒がメチルアルコールである、生体再吸収性ステント足場を作製する方法。

【請求項 2】

前記生体再吸収性ポリマーが、ポリ (L - ラクチド) (PLLA) およびポリ (L - ラクチド - コ - グリコリド) から成る群から選択される、請求項 1 に記載の方法。 10

【請求項 3】

前記用意される管が 5 % 未満の結晶性を有し、当該結晶性が少なくとも 40 % まで増加する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記管を前記溶媒に暴露する期間が 1 ~ 4 日である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記溶媒が前記生体再吸収性ポリマーを溶解しない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記足場の作製に先立って、前記吸収された溶媒を除去する工程をさらに含む、請求項 20

1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記生体再吸収性ポリマーの剛性が 1 ~ 8 日間の暴露で少なくとも 30 % 減少する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記生体再吸収性ポリマーの破断点伸びが 1 ~ 8 日間の暴露で少なくとも 100 % 増加する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記足場の作製に先立って、前記暴露した管が径方向に拡張しない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記足場の作製に先立って、前記暴露した管が径方向に拡張する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記生体再吸収性ポリマーがポリ(L-ラクチド)である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記吸収された流体を含む前記暴露した管を第 1 の直径から第 2 の直径まで径方向に拡張する工程を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記暴露した管の温度が径方向の拡張中は 20 ~ 30 である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

送達バルーンの上で第 1 の直径からより小さい直径へと、吸収された溶媒を含む前記足場を捲縮する工程を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記吸収された溶媒が前記足場又は管の少なくとも 5 重量%である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ポリマー性医療用デバイス、特に、生体再吸収性ステントまたはステント足場材料に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、身体管腔に埋め込むように適合された、径方向に拡張可能な内部人工器官に関する。「内部人工器官」は、体内に配置される人工デバイスに相当する。「管腔」は、血管などの管状器官のキャビティを指す。ステントは、かかる内部人工器官の一例である。ステントは、開いた状態を保ち、場合によっては血管または尿路および胆管などの他の解剖学的管腔のセグメントを拡張するように機能する、ほぼ円筒形状のデバイスである。ステントは、血管内におけるアテローム硬化性狭窄の治療に使用される場合が多い。「狭窄」は、身体の通路またはオリフィスの狭小化もしくは狭窄を指す。かかる治療において、ステントは身体血管を補強し、血管系における血管形成後の再狭窄を防ぐ。「再狭窄」は、治療(バルーン血管形成術、ステント留置術、または弁形成術などによる)が明らかに成功した後で、血管または心臓弁内に狭窄が再発することを指す。

【0003】

ステントは、一般的に、ワイヤ、管、もしくは円筒形状に巻いたシート材料から形成される、相互接続する構造的要素または支柱のパターンあるいはネットワークを含む、足場または足場材料で構成される。この足場材料は、開いた状態を物理的に保ち、所望の場合に通路の壁を拡張させることから、その名前が付いている。一般的には、ステントは、治療部位へと送達しそこで展開させることができるように、カテーテル上へと圧縮または捲

10

20

30

40

50

縮させることができる。

【 0 0 0 4 】

送達は、カテーテルを使用して小さい管腔を通してステントを挿入することと、それを治療部位まで運搬することを含む。展開は、ステントが一旦所望の位置に置かれると、より大きい直径へと拡張させることを含む。バルーン血管形成術と比較して、ステントを用いた機械的介入では、再狭窄率が低減される。しかし、再狭窄はやはり重要な問題である。ステント留置したセグメントに再狭窄が生じると、バルーンのみで治療した病変よりも臨床上の選択肢が限定されるので、治療が困難な場合がある。

【 0 0 0 5 】

ステントは、機械的介入のためだけでなく、生物学的治療を提供するための媒介物としても使用される。生物学的治療は、薬物添加ステント (medicated stent) を使用して、治療物質を局所的に投与する。薬物添加ステントは、活性または生物活性の薬剤もしくは薬物を含むポリマー担体で、金属またはポリマーの足場の表面をコーティングすることによって作製されてもよい。ポリマーの足場はまた、活性薬剤もしくは薬物の担体として役立ってもよい。活性の薬剤または薬物はまた、ポリマー担体に組み込まれず、足場に含まれてもよい。

【 0 0 0 6 】

ステントは、いくつかの機械的要件を満たすことができないとなければならない。ステントは、足場が血管の壁を支持する際にかかる構造負荷、即ち径方向の圧縮力に耐えることができないとなければならない。したがって、ステントは適切な径方向の強度を有さなければならない。ステントが径方向の圧縮力に抵抗する能力である径方向の強度は、ステントの円周方向の周りにおけるステントの径方向の降伏強さおよび径方向の剛性に関する。ステントの「径方向の降伏強さ」または「径方向の強度」(本出願の目的に関する)は、圧縮荷重として理解されてもよく、それを超えた場合には降伏応力条件が作られて、ステントの直径がその無負荷直径に戻らなくなり、即ちステントの回復不能な変形が存在する。径方向の降伏強さを超えると、ステントの降伏がより激しくなると予想され、大幅な変形を生じさせるのに要する力が最小限になる。径方向の強度は、平坦な板の間でステントに対して圧縮荷重を加えることによって、あるいは内側に向いた径方向荷重をステントに加えることによって測定される。

【 0 0 0 7 】

一旦拡張すると、ステントは、拍動する心臓によって誘発される周期的荷重を含む様々な力がかかってくることがあるにもかかわらず、その耐用年数を通してそのサイズおよび形状を適切に維持しなければならない。例えば、径方向に向いた力は、ステントを内側に反跳させる傾向にあることがある。それに加えて、ステントは、捲縮、拡張、および周期的荷重を許容するのに十分な可撓性を有していなければならない。

【 0 0 0 8 】

ステントを用いた一部の治療は、限定された期間のみステントが存在することを要する。構造的組織支持および/または薬物送達を含んでもよい治療が一旦完了すると、ステントを治療位置から除去するかまたは消失させるのが望ましいことがある。ステントを消失させる1つの方法は、ステントを全体的または部分的に、体内の条件に暴露することによって侵食または壊変される材料から作製することによるものであってもよい。生体吸収性ポリマーなど、生分解性、生体吸収性、生体再吸収性、および/または生体侵食性の材料から作製されるステントは、それらに対する臨床上の必要性を終えた後でのみ、完全に侵食されるように設計することができる。

【 0 0 0 9 】

ステントに使用される金属と比較した場合の生体再吸収性ポリマーの欠点は、一般的にポリマーの方が強度が低いことである。したがって、生体再吸収性ポリマーの足場の作製における重要な態様は、ポリマーの強度を増大させる処理方法である。

【 0 0 1 0 】

本明細書において言及する全ての出版物および特許出願は、個々の出版物または特許出

10

20

30

40

50

願がそれぞれ参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示唆されるのと同程度まで、ならびに前記個々の出版物または特許出願がそれぞれ、あらゆる図面を含めて本明細書で十分に記載されるのと同程度まで、参照により本明細書に組み込まれる。

【発明の概要】

【0011】

本発明の実施形態のうち一つは、生体再吸収性スtent足場を作製する方法を含み、その方法は、生体再吸収性ポリマーで作られた管を用意する工程と、生体再吸収性ポリマーに吸収されて生体再吸収性ポリマーの結晶性を増加させる溶媒に、管をある期間の間暴露する工程と、暴露した管から相互接続された支柱のパターンを有する足場を作製する工程とを含む。

10

【0012】

本発明の実施形態のうち一つは、生体再吸収性スtent足場を作製する方法を含み、その方法は、生体再吸収性ポリマーで作られた管を用意する工程と、生体再吸収性ポリマーに吸収されて生体再吸収性ポリマーの結晶性を増加させる、メタノールを含む流体に、管をある期間の間暴露する工程と、暴露した管から相互接続された支柱のパターンを有する足場を作製する工程とを含む。

【0013】

本発明の実施形態のうち一つは、生体再吸収性スtent足場を作製する方法を含み、その方法は、生体再吸収性ポリマーで作られた管を用意する工程と、メタノールを含む流体に、管をある期間の間暴露する工程であって、溶媒が、生体再吸収性ポリマーに吸収されるとともに生体再吸収性ポリマーの可撓性を増加させる工程と、吸収された流体を含む暴露した管を第1の直径から第2の直径まで径方向に拡張する工程と、径方向に拡張した管から相互接続された支柱のパターンを有する足場を作製する工程とを含む。

20

【0014】

本発明の実施形態のうち一つは方法を含み、その方法は、生体再吸収性ポリマーの係数を減少させるとともに破断点伸びを増加させる、メタノールまたはエタノールを含む流体である吸収された浸透剤を含む、生体再吸収性ポリマーで作られた足場を用意する工程と、送達バルーンの上で第1の直径からより小さい直径へと足場を捲縮する工程とを含む。

【図面の簡単な説明】

【0015】

30

【図1】スtentを示す図である。

【図2】水に浸漬させた非晶質および半晶質のPLLAサンプルからの平均収着吸込み値 (average sorption uptake value) (%単位の重量変化)を示す図である。

【図3】水に浸漬させた非晶質および半晶質のPLLAサンプルからの平均脱着値 (%単位の重量変化)を示す図である。

【図4】メタノールに浸漬させた非晶質および半晶質のPLLAサンプルからの、時間の平方根の関数 (h)^{1/2}としての平均収着吸込み値 (%単位の重量変化)を示す図である。

【図5】メタノールに浸漬させた非晶質および半晶質のPLLAサンプルからの、時間の平方根の関数 (h)^{1/2}としての平均脱着値 (%単位の重量変化)を示す図である。

40

【図6】エタノールに浸漬させた非晶質および半晶質のPLLAサンプルからの、時間の平方根の関数 (h)^{1/2}としての平均収着吸込み値 (%単位の重量変化)を示す図である。

【図7】エタノールに浸漬させた非晶質および半晶質のPLLAサンプルからの、時間の平方根の関数 (h)^{1/2}としての平均脱着値 (%単位の重量変化)を示す図である。

【図8】溶媒と材料との間の親和性を示す、半晶質サンプル上にある水、エタノール、およびメタノールの液滴の画像を示す図である。

【図9】水に浸漬させた非晶質PLLAサンプルのDSCサーモグラムを示す図である。

【図10】エタノールに浸漬させた非晶質PLLAサンプルのDSCサーモグラムを示す図である。

50

【図１１】メタノールに浸漬させた非晶質ＰＬＬＡサンプルのＤＳＣサーモグラムを示す図である。

【図１２】メタノールに浸漬させた乾燥非晶質ＰＬＬＡサンプルのＤＳＣサーモグラムを示す図である。

【図１３】水に浸漬させた半晶質ＰＬＬＡサンプルのＤＳＣサーモグラムを示す図である。

【図１４】エタノールに浸漬させた半晶質ＰＬＬＡサンプルのＤＳＣサーモグラムを示す図である。

【図１５】メタノールに浸漬させた半晶質ＰＬＬＡサンプルのＤＳＣサーモグラムを示す図である。

10

【図１６】図面下部の浸漬させていない乾燥非晶質サンプル、ならびにそれに続く水、エタノール、およびメタノールに浸漬させた非晶質ＰＬＬＡサンプルのＷＡＸＤパターンを示す図である。

【図１７】図面下部の浸漬させていない乾燥半晶質サンプル、ならびにそれに続く水、エタノール、およびメタノールに浸漬させた非晶質ＰＬＬＡサンプルのＷＡＸＤパターンを示す図である。

【図１８】仮想温度を評価するための温度の関数としての面積変化の切断方法を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００１６】

20

本明細書に記載する各種の方法は、任意の非晶質または半晶質ポリマーの埋込み可能な医療用デバイスに広く適用可能であり、特に、使用の際に耐荷重部分を有するデバイス、または、使用中に変形する部分を有するデバイスに適用可能である。特に、この方法は、自己拡張型ステント、バルーン拡張型ステント、およびステントグラフトなどの、管状の埋込み可能な医療用デバイスに適用することができる。

【００１７】

図１は、例示的なステントまたは足場パターン１００の一部を示す。図１のパターン１００は、軸線Ａ－Ａが足場の中心軸または長手方向軸に平行であるような、管状の足場構造を表している。図１は、捲縮前または展開後の状態の足場を示す。パターン１００は、複数のリング支柱１０２およびリンク支柱１０４から構成される。リング支柱１０２は、円筒状の軸線Ａ－Ａの周りに配置される複数の円筒状のリングを、例えばリング１０６および１０８を形成する。リングはリンク支柱１０４によって接続される。足場は、リングおよび支柱によって画成される本体内のギャップ１１０を備えたほぼ管状の本体を画成する、支柱およびリンクの開いた骨組を備える。図１の円筒状の管は、最初は管壁にギャップを有さないことがある薄壁の管に対してかかるパターンを切り込むレーザー切断デバイスによって描かれる、支柱およびリンクのこの開いた骨組状に形成されてもよい。

30

【００１８】

ステント１００などのステントは、ポリマーの管から、または管を形成するためにシートを巻いて接合することによってシートから作製されてもよい。管もしくはシートは、押しまたは射出成形によって形成することができる。図１に示されるようなステントパターンは、レーザー切断または化学的エッチングなどの技法を用いて、管もしくはシートに形成することができる。次に、身体管腔内へと送達するため、ステントをバルーンまたはカテーテル上に捲縮することができる。

40

【００１９】

本発明のステントまたは足場は、部分的にまたは完全に、生分解性、生体再吸収性、および生体吸収性のポリマーから作ることができる。ステントはまた、一部には、生体安定性ポリマーで作ることができる。ステントを作製するのに使用されるポリマーは、生体安定性、生体再吸収性か、生体吸収性、生分解性、または生体侵食性であることができる。生体安定性とは、生分解性でないポリマーを指す。生分解性、生体再吸収性、生体吸収性、および生体侵食性という用語は、交換可能に使用され、血液などの体液に暴露すると異

50

なる度合いの分子レベルへと完全に分解および／または侵食することができるとともに、身体によって徐々に再吸収、吸収、および／または消去することができる、ポリマーを指す。ポリマーの分解および吸収の過程は、例えば、加水分解および代謝の過程によって引き起こされ得る。

【0020】

冠血管およびその他に適用するためのステントパターンの例示的实施形態が、Yang & Low, et al. に対する米国出願第 12 / 447, 758 号 (US 2010 / 0004735 号) に記載されている。適切なステントパターンの他の例は、US 2008 / 0275537 号に見出される。足場の厚さは 130 ~ 180 ミクロンであってもよい。足場の支柱の例示的な断面は 150 × 150 ミクロンである。足場は、2.5 ~ 4 mm に、より狭くは 3 ~ 3.5 mm に、または約 2.5 mm、3 mm、もしくは 3.5 mm の予め捲縮した、あるいは作製したままの直径を有してもよい。足場は、半柔軟なまたは非柔軟なバルーンの上で、作製したままの直径から、直径約 1.8 ~ 2.2 mm の捲縮したプロファイルへと捲縮することができる。足場は、直径約 3 mm ~ 4 mm へと展開してもよい。

10

【0021】

浅大腿動脈 (SFA) およびその他に適用するための例示的なステント足場パターンが、US 2011 / 0190872 号、US 2011 / 0190871 号、および米国特許出願第 13 / 549, 366 号に開示されている。冠状動脈ステントと比較して、周辺性の (SFA) ステント足場は、通常、一例として浅大腿動脈に埋め込んだとき、約 36 ~ 60 mm またはさらには約 40 ~ 200 mm の長さを有する。SFA のための足場は、5 ~ 10 mm の、またはより狭くは 6 ~ 8 mm の予め捲縮した直径を有してもよく、50 % 圧潰からの少なくとも 80 % の回復性を保持しながら、所望の挟持剛性 (pinching stiffness) を有することができる。SFA のための足場は、約 .008 インチ ~ .014 インチ (0.20 ~ 0.36 cm) の壁厚を有してもよく、非柔軟なバルーンによって、例えば直径約 1.8 ~ 2.2 mm (例えば、2 mm) の捲縮したプロファイルから直径 6.5 mm に展開されるように構成されてもよい。SFA の足場は、直径約 4 mm ~ 7 mm に展開されてもよい。

20

【0022】

かかる足場は、任意選択により薬物を含む、ポリマーコーティングをさらに含んでもよい。コーティングは (足場の周囲の周りで) 等角であってもよく、厚さ 2 ~ 8 ミクロンであってもよい。本明細書に記載する他の実施形態では、足場は一部には複合材料で作られてもよい。

30

【0023】

生体再吸収性ステントは、冠状動脈、浅大腿動脈、膝窩動脈、神経血管、および空洞を含む、様々なタイプの身体管腔の治療に有用であり得る。一般に、これらの治療には、ある期間の間は血管を機械的に支持し、次に望ましくは吸収されて埋込み部位から消失するステントを要する。生体吸収性のステントまたは足場材料の重要な性質としては、機械的性質および分解性が挙げられる。機械的要件としては、高い径方向強度、高い径方向剛性、および高い破壊靱性が挙げられる。分解性としては、吸収プロファイル、例えば分子量、径方向強度、および質量の時間に伴う変化が挙げられる。

40

【0024】

径方向の強度および剛性に関して、ステントは、ステントに対してかかる構造負荷、即ち径方向の圧縮力に耐えるのに十分な、径方向の強度および／または剛性を有するべきであり、それによってステントが、所望の期間にわたって選択された直径で血管の壁を支持することができる。適切な径方向の強度および／または剛性を有するポリマーステントにより、ステントが、血管に埋め込んだ後の十分な期間の間、所望の直径で管腔を維持することができる。

【0025】

それに加えて、ステントは、ステントの機能を損なうであろう断裂および亀裂を伴うことなく、捲縮、拡張、および周期的荷重を許容するのに断裂に対する十分な靱性または耐

50

性を有するべきである。断裂に対する靱性または耐性は、材料に関しては破断点伸びによって、また足場に関しては、捲縮もしくは展開後など、使用中の足場における亀裂の数および程度によって特徴付けることができる。ステントの使用におけるこれらの態様は、足場の構造的要素における様々なヒンジ部分の変形を伴う。

【 0 0 2 6 】

一部の生体再吸収性ポリマー、例えば半晶質ポリマーは、人体内の生理学的条件下で剛性または剛直であり、足場材料として使用に対して有望であることが示されてきた。具体的には、約 37 °C であるヒトの体温を十分に上回るガラス転移温度 (T_g) を有するポリマーは、埋込み時に剛性または剛直であるはずである。ポリ (L - ラクチド) (PLLA) は、比較的高強度であって約 37 °C のヒトの体温で剛直であるため、ステント材料として魅力的である。表 1 に示されるように、PLLA は、他の生分解性ポリマーと比較して高い強度および引張り係数を有する。ヒトの体温を大きく上回るガラス転移温度を有するので、ヒトの体温で剛性かつ剛直なままである。この特性により、顕著な反跳 (例えば、10 % 未満) を伴うことなく、展開された直径またはその付近で管腔を維持する、PLLA ステント足場材料の能力が促進される。

【 0 0 2 7 】

他の剛直な生体再吸収性ポリマーとしては、ポリ (D - ラクチド) (PDLA)、ポリグリコリド (PGA)、およびポリ (L - ラクチド - コ - グリコリド) (PLGA) が挙げられる。PLGA としては、85 : 15 (LA : GA) (もしくは 82 : 18 ~ 88 : 12 の範囲)、95 : 5 (もしくは 93 : 7 ~ 97 : 3 の範囲) のモル% を有するもの、または 85 : 15 もしくは 95 : 5 の PLGA として特定される市販の PLGA 製品が挙げられる。剛直なポリマーは、ヒトの体温よりも高い、またはヒトの体温の 5 °C 以内の T_g を有するポリマーを指すことがある。

【 0 0 2 8 】

【表 1】

表1.生体再吸収性ポリマーの性質の比較

	Tm(°C)	Tg(°C)	引張り強度 (MPa)	引張り係 数 (MPa)	破断点伸び (%)	吸収速度
PLLA	175	65	28~50	1200~2700	6	1.5~5年
P4HB	60	-51	50	70	1000	8~52週
PCL	57	-62	16	400	80	2年
PDO	110 ¹	-10 ¹	1.5 ^{1, 2}	30 ²	35 ³	6~12 ¹ 6 ²
PGA	225	35	70	6900	<3	6週
DL-PLA	非晶質	50~53	16	400	80	2年
P3HB	180	1	36	2500	3	2年

PLLA(ポリ(L-ラクチド));P4HB(ポリ-4-ヒドロキシブチレート);PCL(ポリカプロラクトン);PGA(ポリグリコリド);DL-PLA(ポリ(DL-ラクチド));P3HB(ポリ-3-ヒドロキシブチレート);PDO(p-ポリジオキサノン)

PDOを除く全て、Martine et al, Biochemical Engineering 16 (2003) 97-105

¹ Medical Plastics and Biomaterials Magazine, March 1998

² Medical Device Manufacturing & Technology 2005

³ The Biomedical Engineering Handbook, Joseph D. Bronzino, Ed. CRC Press in Cooperation with IEEE Press, Boca Raton, FL, 1995

10

20

30

40

50

【0029】

半晶質ポリマーの強度および剛性などの機械的性質は、結晶化度に大きく依存し、それに応じて変動する。結果として、生体再吸収性半晶質ポリマーから作られる足場の径方向の強度および剛性は、同様に結晶性に依存する。一般に、強度および剛性（ならびに径方向強度および径方向剛性）は、結晶性の増加に伴って増加する。

【0030】

半晶質ポリマー構成体の結晶性は、その製造に使用される異なる処理方法に応じて著しく変動し、それらの方法の中でも、押出し、射出成形、熱成形、および紡糸が半晶質ポリマーの処理に利用される。機械的性質の変更の鍵となるのは、結晶性の度合いの微調整、および最も望ましい性質を得るための結晶構造によるものであり、その性質には破壊靱性、可撓性、および機械的強度が含まれてもよく、それによって望ましい足場特性が、即ち足場の断裂の低減および高い径方向強度がもたらされる。

10

【0031】

生体再吸収性足場の作製プロセスは、次の工程を含むことができる。

- (1) 押出しまたは射出成形を使用してポリマー管を形成する工程、
- (2) 形成された管の強度を増加する処理工程、
- (3) レーザー切断を用いて、工程(1)または(2)から得た管にステントパターンをレーザー加工することにより、処理済みの管からステント足場材料を形成する工程、
- (4) 任意選択により、足場材料の上の治療用コーティングを形成する工程、
- (5) ステントを送達バルーンの上で捲縮する工程、ならびに、
- (6) 電子ビーム(E-ビーム)放射によって滅菌する工程。

20

【0032】

ポリマー管は、ギャップまたは穴を何ら有さない壁を有してもよい。生体吸収性ステントの製造プロセスの詳細な考察は、例えば、参照により本明細書に組み込む、米国特許出願公開第20070283552号のどこかに見出すことができる。

【0033】

押出し工程で、ポリマーは、ポリマーの融解温度を超えて押出し成形機内で処理され、次に金型を通して搬送されてポリマー管が形成される。上記の工程(2)で、押出成形された管に対して、押出成形された管の結晶性を改質して、管の、したがって完成した足場の径方向強度を増大させるプロセスを施してもよい。強度が増大することで、埋込み部位で拡張させたときに足場によって管腔を支持するのに要する、支柱の厚さが低減される。例示的实施形態では、支柱厚さは、100~250ミクロン、あるいはより狭くは120~180、130~170、もしくは140~160ミクロン、160~200ミクロン、または180~220ミクロンであることができる。

30

【0034】

強度を増大させるための過去に開示された処理方法としては、結晶性、結晶構造、および形態を改質する処理方法が挙げられる。これらの方法としては、一般的にはポリマーのT_gとT_mとの間の温度で、ポリマー管をアニーリングするものが挙げられる。次に、アニーリングを施したポリマー管から足場が形成されてもよい。

【0035】

強度を増大させる他の方法としては、一般的にはやはりT_gとT_mとの間の温度で、元の直径から拡張された直径へと管を径方向に拡張させるものが挙げられる。結晶性は温度によって誘起されることがあるが、この方法の結晶性は主に歪み誘起による結晶化によって誘起される。次に、拡張した直径で管から足場が形成されてもよい。

40

【0036】

本発明の実施形態は、ポリマー構成体のある期間の間、その強度を増大させる生体再吸収性ポリマーの結晶性を改質する液体に暴露する工程を含む、足場作製プロセスを含む。液体は、生体再吸収性ポリマーに浸透するかまたは吸収され、生体再吸収性ポリマーの結晶性を誘起または増加する。ポリマー構成体は、足場作製プロセスにおける中間物、例えばポリマー管である。

50

【 0 0 3 7 】

方法は、ポリマー管を獲得または作成する工程と、ある期間の間ポリマー管を液体浸透剤に暴露する工程とを含むことができる。ポリマー管の結晶性はこの暴露の間に誘起または増加される。パターンを管へとレーザー加工することによって、暴露した管から足場が作製されてもよい。生体再吸収性の足場は暴露した管から作製された足場である。結果として得られる足場は、結晶性の増加によって強度が増大している。足場を作製するのに先立って、浸透剤の一部または全てを暴露した管から除去することができる。

【 0 0 3 8 】

浸透剤に対する暴露は、約 25、または 20 ~ 30 の周囲温度で行うことができる。それに加えて、周囲よりも高い温度で、例えば約 37 または 37 ~ 45 で暴露を行うことができる。特定の温度での暴露は、特定の温度の浸透剤にサンプルを暴露することによって達成することができる。

10

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態では、暴露したポリマー管は拡張した直径へと径方向に拡張され、拡張した直径の管から足場を作製することができる。浸透剤を管から除去するのに先立って、管を径方向に拡張させることができる。この場合、浸透剤がポリマーを可塑化して、ポリマーの乾燥 T_g を下回る温度で径方向の拡張を可能にしてもよい。例えば、管は、およそその周囲温度、25、または 20 ~ 30 で拡張させてもよい。あるいは、径方向の拡張に先立って、浸透剤の一部または全てをポリマー管から除去することができる。浸透剤が全て除去されるこの場合は、管は、乾燥している暴露した管の T_g と T_m との間の温度で拡張してもよい。

20

【 0 0 4 0 】

他の実施形態では、足場は、暴露した管が径方向に拡張しない、暴露した管から作製される。

【 0 0 4 1 】

液体または浸透剤は、ポリマーの大部分に浸透するかまたは吸収させることができ、さらに、浸透または吸収の際にポリマーの結晶性を改質することができる、液体として定義される。浸透剤は、1つまたは複数の分子拡散メカニズムによってポリマーに浸透してもよい。例えば、ポリマー中における浸透剤の拡散は、フィック型（ケース I）または非フィック型であることができる。浸透剤はさらに、ポリマーを溶解することなく、ポリマーに浸透するかまたはポリマーを膨張させることができる。

30

【 0 0 4 2 】

誘起結晶化は溶媒誘起結晶化と呼ばれることがある。溶媒誘起結晶化は、拡散、膨張、および結晶化が結合されたプロセスを伴う複雑な現象である。いくつかの変数が、各プロセスの速度および/または程度、ならびに初期の結晶性/配向、分子量分布、および溶媒の化学的性質を含む、結晶形態の発達に影響する場合がある。理論によって束縛されるものではないが、溶媒または浸透剤がポリマー内へと拡散し、溶媒がポリマーの結晶化温度を低下させるため、結晶化を誘起する。特に、ポリマーによる浸透剤の吸収は、ポリマーの T_g を低下させる傾向がある。T_g が低下する結果として、ポリマー鎖が整列し結晶化するのに十分な移動度を有してもよい温度が低下する。

40

【 0 0 4 3 】

異なる浸透剤は所与のポリマーに対して異なる効果を有するので、適切な浸透剤は、ポリマーのタイプおよびその結晶形態に依存する。PLLA および他のポリマーのための代表的な浸透剤としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、およびクロロホルムが挙げられるが、それらに限定されない。

【 0 0 4 4 】

管を暴露する代表的な方法としては、浸透剤に管を液浸させ浸漬するもの、管に浸透剤を噴霧するもの、およびブラシなどのアプリケータを用いて浸透剤を塗布するものを挙げることができるが、それらに限定されない。

【 0 0 4 5 】

50

ポリマー管は、1～4時間、4時間～24時間または1日間、1～4日間、4日間～1週間、1週間～4週間であることができる期間の間、ポリマーを暴露する。暴露時間は、所与の時間枠内で所与の浸透剤によって提供される、結晶性の改質および/または機械的性質の改質によって決定されるか、あるいはそれらによって決定付けられる。吸収された浸透剤の量（浸透剤の吸込み率）、浸透剤の吸込みの速度論または速度、ならびにポリマーの飽和の程度および時間は、所与の浸透剤とポリマーの組み合わせに依存する。

【0046】

一般に、特定の結晶性の改質および機械的性質の改質は最短時間で達成されることが望ましい。これによって製造プロセスがより効率的になる。

【0047】

生体再吸収性ポリマーの機械的性質は、まだポリマーに吸収されている状態で浸透剤に暴露することによって改質することができる。浸漬材料の係数は、10～20%、20～30%、30～40%、少なくとも30%、または少なくとも40%減少してもよい。浸透剤とポリマーの組み合わせに応じて、1～2時間、2～24時間、1～8日間、6～8日間、または8～10日間の滴下が生じる場合がある。浸漬材料の破断点伸びは、40～50%、50～70%、70～100%、100～150%、150～200%、200～250%、少なくとも100%、または少なくとも200%減少してもよい。浸透剤とポリマーの組み合わせに応じて、1～2時間、2～24時間、1～8日間、6～8日間、または8～10日間の増加が生じる場合がある。

【0048】

発明者らは、吸込み率、吸込みの速度論、飽和吸込み（saturation uptake）、乾燥および湿潤状態における機械的性質に対する影響、浸透メカニズム、ガラス転移性に対する影響、ならびに誘起される結晶化度の点で、溶媒の間での驚くべき予期しない差をPLLAに関して見出している。

【0049】

管における浸透剤の吸込み率は次のように定義される。

（暴露したサンプル重量 - 初期サンプル重量） / 初期サンプル重量

ここで、サンプルはポリマー管であることができる。浸透剤の吸込み率は、1～6%、1～10%、1～2%、1～4%、2～4%、または2～6%であり得る。ポリマーサンプルは、特定のポリマーサンプルに対する最大吸込み率である飽和吸込み率に達するように、ある期間の間暴露されてもよい。ポリマーはまた、飽和レベルよりも低い吸込み率に達するように、ある期間の間暴露されてもよい。

【0050】

管の初期の結晶性は非晶質または実質的に非晶質であってもよい。例えば、初期の結晶性は5%未満であることができ、1%未満、2%未満、または5%未満である。初期の結晶性はまた、1～5%、1～2%、または2～5%であることができる。管はまた、暴露に先立って半晶質であることができ、10～55%、10～20%、20～30%、30～40%、または40～55%の初期の結晶性を有することができる。半晶質の管は、アニーリングまたは径方向の拡張など、別のタイプの結晶性改質プロセスを施しているポリマー管であることができる。

【0051】

いくつかの実施形態では、吸収された浸透剤を含む足場は、作製したままの直径から低減された捲縮直径へと送達バルーンの上で捲縮することができる。浸透剤の濃度は上述したようなものであることができる。表4に示されるように、吸収された浸透剤は、管の生体再吸収性ポリマーの係数を減少させるとともに破断点伸びを増加させることができる。したがって、捲縮プロセス中の断裂を低減または排除することができる。足場は、捲縮中は周囲温度にあってもよい。

【0052】

捲縮後、周囲温度での蒸発によって、または周囲温度を上回る温度、例えば30～45まで足場を加熱することによって、浸透剤を足場から除去することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施形態では、足場は浸透剤を含まない管から作ることができる。次に、管に関して上に開示したような方法で、足場を浸透剤に暴露してもよい。次に、上述したように足場を捲縮することができる。

【実施例】

【 0 0 5 4 】

製造プロセスにおいて機械的性質を変更し調整して製品の品質を向上させるため、様々なタイプの浸透剤に暴露することによる P L L A 構成体の改質を調査する研究を実施した。研究した浸透剤には、水、エタノール、およびメタノールが含まれた。

【 0 0 5 5 】

以下の研究を行った。

浸透剤の収着、脱着、および速度論の重量測定による研究、

示差走査熱分析 (DSC) を用いた熱分析を使用した、仮想温度 (ガラス質構造)、ガラス転移温度、低温結晶化温度の変化の研究、

広角度 X 線散乱を使用した結晶構造、ならびに

機械的試験。

【 0 0 5 6 】

非晶質および半晶質の P L L A サンプルに対して研究を行った。非晶質 P L L A サンプルは、外径 (OD) 4 mm および壁厚 1 . 5 mm の押し出し管であった。半晶質 P L L A サンプルは、OD 9 mm および壁厚 2 0 0 ミクロンの拡張押し出し管であった。

【 0 0 5 7 】

浸透剤の収着、脱着、および速度論

収着の研究に先立って、測定される重量変化が浸透剤の吸収によるものであって空気からの湿気によるものではないことを確実にするために、材料を真空中で 2 週間乾燥させて、完全に乾燥したサンプルを得た。水、エタノール、およびメタノールという異なる 3 つの浸透剤を、収着の研究に使用した。収着は、サンプルを 3 7 で浸漬し、Precisa 高精度バランスモデル XR 205SM-DR を用いた重量測定によって、重量変化を測定することによって実施した。吸込みはパーセンテージ単位で測定し、真空中でサンプルを乾燥させた後であって浸漬前の初期質量で質量増加を割ることによって計算した。

【 0 0 5 8 】

サンプルの脱着は、青いゲル状の乾燥剤の中に入れた Secador 製の自動乾燥器内で実施し、さらに箱は、新鮮な空気を箱に提供し、この場合はアルコールなどの化学物質がない状態に保つため、換気エンジンを備えていた。

【 0 0 5 9 】

3 つのサンプルを各実験に使用した。それに加えて、サンプルは、一次元拡散方程式を使用できるようにする形で切断し準備し、またフィックの拡散に従う収着速度論については、次式を使用して拡散定数 D を計算することができる。

【 0 0 6 0 】

【数 1】

$$D = \frac{0.049l^2}{t_{1/2}}$$

【 0 0 6 1 】

熱分析

熱分析は、示差走査熱量計 (DSC) を使用することによって特性決定した。DSC の研究は、水、エタノール、およびメタノールという 3 つの異なる浸透剤に、P L L A サンプ

10

20

30

40

50

ルを様々な時間で浸漬することによって実施した。浸漬時間は、1、5、25、72時間、1週間、および4週間であった。データは、Mettler Toledo STARE V9.2ソフトウェアを使用して、Mettler Toledo DSC 1示差走査熱量計を用いて得られ、行われた。これは、浸漬時間および後硬化時間の関数としての、仮想温度 T_f の変化、およびサンプルにおける結晶性の変化を測定するために実施した。サンプルは、湿潤状態および乾燥状態の両方で特性決定した。湿潤状態では、浸透剤を除去することなく浸漬の直後にDSCを実施し、乾燥状態では、浸透剤および浸漬時間に応じて、また脱着曲線の助けを借りて、サンプルを真空中で3~20日間にわたって乾燥させて、サンプルが完全に乾燥していることを確認した。

【0062】

非晶質PLLAサンプルは管の軸線方向に沿って切断し、半晶質PLLAサンプルは、DSCカップの底部と継続的に接触させてノイズを低減するために、小片に切断した。サンプルサイズは1個当たり約15mgであり、非晶質および半晶質のPLLAに対して10K/分の過熱速度を使用した。非晶質および半晶質両方のPLLAサンプル上で、換気穴なしでDSCカップをシールし隔離した。

【0063】

DSCデータおよびサーモグラムを使用して、ポリマーの仮想温度 T_f （ガラス質状態）を計算した。

【0064】

広角X線回折（WAXD）

電圧45kVおよび電流35mAで、X'Pert PRO PANalytical（CuK α 放射）上でWAXD分析を行った。X'Pert High Score Plus上でデータ評価を行った。2 θ 角は2°~60°の角度範囲内であった。浸漬試験の終了時に非晶質および半晶質のPLLAサンプルを分析した。

【0065】

引張り試験

浸透剤および浸漬時間の関数としての機械的性質の変化を見るために、Instron 5944 Universal Testing機械を用いて引張り試験を実施した。Instronは50Nのロードセルを備えていた。サンプリングは100mm/分の引張り率で行い、10mmのグリップ間距離を使用した。管状にされた幾何学形状により、サンプルはダンベル状として形成されず、その代わりに、ルーラーを用いて約2mmの直線で線形的に印付けし、それに続いて、軸線方向に沿って薄いストライプを切り込んだ。

【0066】

浸透剤の収着、脱着、および速度論の結果

水の収着、脱着、および速度論

図2は、時間の平方根の関数 $(h)^{1/2}$ としての、水に浸漬させた非晶質PLLAおよび半晶質PLLAのサンプルの水分収着を示す。非晶質および半晶質のPLLAは両方とも、フィック（ケースI）の拡散挙動に従う。両方の場合において、曲線の最初の部分は直線であり、収着飽和に達すると曲線は水平になり、一定の質量増加が得られる。非晶質PLLAサンプルは約2日間で飽和に達し、水分吸込みは約0.1%であった。半晶質PLLAサンプルはより早く飽和に達し、1日以内に完全に飽和した。しかし、水分吸込みは約0.06%で、非晶質PLLAサンプルよりも半晶質サンプルの方が低かった。非晶質および半晶質のPLLAの収着値は、40および相対湿度（RH）90%での等温収着によって得られる値と相関する（R. A. Cairncross, S. Ramaswamy, R. O'Connor: International Polymer Processing（2007）, 22,（1）, 33-37）。

【0067】

半晶質PLLAの水分吸込みがより低いことは、サンプル中の結晶化度によって説明することができる。収着メカニズムは、半晶質相を通してではなく非晶質相を通して材料中へと拡散することであると考えられる。その場合、これは、非晶質ポリマーの収着が平衡状態に達したとき、この材料が達し得る最大可能な収着であることを意味する。しかし、

10

20

30

40

50

半晶質ポリマーの場合、最大可能な収着はポリマー中の結晶化度がより低い非晶質ポリマーと同じである。この場合、半晶質ポリマーは約40%の結晶性を有し、つまり、半晶質PLL Aサンプルの水分吸込みは非晶質PLL Aサンプルの60%の水分吸込みに達し得る。

【0068】

図3は、水に浸漬させたPLL Aサンプルの脱着曲線を示す。サンプルの脱着速度論は、非晶質および半晶質のPLL Aサンプルの収着速度論に相関し、つまり、半晶質PLL Aサンプルの場合のように高速の収着は高速の脱着をももたらすが、より低速の吸込みを示した非晶質PLL Aサンプルはより低速の脱着も示した。

【0069】

メタノールの収着および速度論

図4は、非晶質PLL Aサンプルのメタノール収着曲線を示す。曲線は、収着の速度論が異なる二段階の特性的拡散を有する。メタノール浸漬の最初の2時間以内に1.5%の高速の初期メタノール吸込みを有し、その後、メタノールの低速で線形的な浸透剤収着が続き、4週間または5週間以内に飽和に達しなかった。非晶質PLL Aサンプルの低速のメタノール吸込みは、やはり図4に示される、半晶質PLL Aサンプルのメタノール収着と比較して多少予期されない。曲線は、溶媒誘起結晶化と収着吸込みとの間の競合するメカニズムによる、二段階の特性的挙動を有する。

【0070】

半晶質サンプルは、約25時間以内に約6%の飽和に達する、高速の線形的な初期の吸込みを有する。拡散はフィック（ケースI）の拡散に類似している。しかし、収着は一定の吸込みに達せず、それよりもむしろ、浸漬時間の追加に伴ってほぼ5%まで減少する。

【0071】

メタノール収着の重量変化における減少の可能な説明は、バルク材料内部の低い分子量鎖がゆっくりと材料から濾過されて除去されるということであり得る。別の仮説は、重量変化の減少が溶媒誘起結晶化によるというものであり（S Mitsuhiro, T Naozumi, I Yusu ke: Polymer (2007), 48, (9), 2768-2777）、本明細書で考察したDSC研究を用いて試験した。誘起結晶化についての後者の仮説は、非晶質PLL Aサンプル中におけるメタノールの低速の吸込みに対する理由でもあり得る。

【0072】

さらに、非晶質PLL Aのメタノール収着は2時間の浸漬後に既に低速なので、そのことは、誘起結晶化が非常に高速で起こることも意味する。これは、非晶質PLL Aサンプルのメタノール収着が互いを打ち消す2つのメカニズムを有することを示す。半晶質PLL Aサンプル中のメタノール収着は高速である。それに加えて、誘起結晶化の結果として、半晶質サンプルよりも非晶質PLL Aサンプルから、より低速のメタノール吸込みが得られると考えられる。

【0073】

図5は、メタノールに浸漬させたPLL Aサンプルの脱着を示す。非晶質PLL Aサンプルは、収着実験に先立って、脱着実験の時間枠内で初期重量に達しなかった。脱着曲線は、最初の25時間はわずかに急であり、脱着実験の残りの時間の間はゆっくりと平らになっている、脱着速度論の変動を呈している。半晶質PLL Aサンプルの脱着は、メタノール吸込みの収着と相関するように見え、高速の吸込みは高速の脱着をももたらす。さらに、メタノールに浸漬させた半晶質PLL Aサンプルの脱着は、収着実験に先立って、サンプルの初期重量を下回る重量に達した。これは、上述したような、バルク材料内部の低い分子量鎖がゆっくりと材料から濾過されて除去されるという理論を裏付けている。

【0074】

エタノールの収着および速度論

図6は、非晶質および半晶質のPLL Aサンプルのエタノール収着を示す。非晶質PLL Aサンプルのエタノール収着は、曲線の始めは線形的な吸込みを有し、約4日間で約6%の収着飽和に達すると、曲線は水平になり、一定の浸透剤吸込みが得られ、非晶質PL

10

20

30

40

50

ＬＡサンプルのエタノール収着もやはりフィック（ケースⅠ）の拡散挙動に従うことが示されている。図６はまた、６％のエタノール吸込みが非晶質ＰＬＬＡの水分収着よりもはるかに高いことを示す。

【００７５】

エタノールに浸漬させた半晶質ＰＬＬＡサンプルの収着曲線は、非フィックまたは異常拡散挙動を示す、わずかにＳ字状の形態を有する。５％の飽和吸込みに約８日間で達した。この挙動は、拡散および緩和の速度が比較可能であるときに生じる傾向があり、また、浸透剤分子の収着に応答してポリマー構造が変化してもよい、限定された速度と関連付けられる。それに加えて、半晶質サンプルのエタノール収着はまた、水に浸漬された半晶質ＰＬＬＡサンプルよりも高い５％の浸透剤吸込みを有する。

10

【００７６】

非晶質ＰＬＬＡサンプルのエタノール吸込みも、半晶質サンプルよりも高かったが、非晶質サンプルの４０％高い吸込みほどの差はなかった。特定の浸漬時間後の非晶質ＰＬＬＡと半晶質ＰＬＬＡとの間の差は４０％未満であり、それによって、ＰＬＬＡサンプル間の吸込みの差はより低くなる。非晶質ＰＬＬＡと半晶質ＰＬＬＡとの間のエタノール吸込みの差がより低いことに対する仮説は、ＤＳＣを用いて試験し本明細書で考察した、溶媒誘起結晶化によるものである。

【００７７】

さらに、収着飽和に達するまでの浸漬時間は、水分収着よりもエタノール収着の場合にはるかに長かった。非晶質サンプルは６％の飽和に達するのに約４日間かかったが、半晶質ＰＬＬＡサンプルは飽和に達するのに約１週間かかった。より長い収着飽和時間に対する可能な説明は、エタノール収着の量が水分収着よりもはるかに高いことである。吸込みの差は、水とエタノールとの間の親水性の差、または水およびエタノールが両方とも親水性であるため、ＰＬＬＡとの親和性および可溶性の差であると考えられる。

20

【００７８】

図８は、浸透剤および半晶質ＰＬＬＡの親和性試験を示す。画像は、ＰＬＬＡの疎水性を示す材料上に水がどのように液滴を形成するかを示している。しかし、エタノールおよびメタノールは液滴を形成せず、それら２つの溶媒は材料との高い親和性を有することが示されている。高い親和性により、エタノールおよびメタノールは材料に浸透することができ、したがって約６％のやや高い収着に結び付く。他方で、水は、材料に吸収されるかまたは材料に浸透しないように思われ、したがって、水に浸漬させたサンプルの少量および高速の吸込みに結び付く。

30

【００７９】

図７は、エタノールに浸漬させたＰＬＬＡサンプルの脱着を示す。脱着曲線上からわかるように、非晶質または半晶質のＰＬＬＡサンプルはどちらも、脱着実験の時間枠内で初期重量に達しなかった。エタノールに浸漬させたサンプルの脱着は、水の場合に示したような収着吸込みと相関するものとは思われず、エタノールの脱着は収着吸込みよりも低速であるように見えた。可能な理由としては、エタノールとＰＬＬＡとの間の親和性がより強いことであり、それには実験を行った方法よりも強い脱着メカニズムを要することがある。真空中における脱着の実施は、初期重量に達することによってサンプルをより速く完全に乾燥させてもよい。

40

【００８０】

さらに、低速の脱着に対する別の可能な説明はＰＬＬＡの結晶構造内にある。結晶化条件に応じて、 α および β 結晶を含有する多形結晶構造が得られることが可能である。

β はより安定性が低く、わずかに大きい格子寸法および緩いＰＬＬＡ鎖の配置によって特性付けられることが報告されている（M.L Di Lorenzo, et al., Crystal polymorphism of poly (L-lactic acid) and it's influence on thermal properties, Thermochim.Acta (2011), doi: 0.1016/j.tca.2010.12.027）。より大きくより緩い β 結晶構造がメタノールを封入し、分子を格子内部に捕捉し、その結果、エタノールの脱着がより低速になることが可能なことがある。

50

【 0 0 8 1 】

熱分析

水、エタノール、およびメタノールに浸漬させた非晶質 PLLA サンプルの DSC 特性決定

全ての湿潤 PLLA サンプルの仮想温度の変化を表 2 に提示し、乾燥サンプルの仮想温度を表 3 に提示する。

【 0 0 8 2 】

【表 2】

浸漬時間:	浸漬なし	1時間	5時間	25時間	72時間	1週	4週
非晶質PLLA							
水サンプル	58.0	56.9	53.4	50.1	45.7	44.6	41.7
エタノールサンプル	58.0	54.6	53.8	53.4	49.8	46.0	40.8
メタノールサンプル	58.0	54.7	45.8	33.0	34.7	34.1	34.8
半晶質PLLA							
水サンプル	75.6	70.8	69.1	69.5	72.5	71.3	66.3
エタノールサンプル	75.6	69.2	66.2	51.7	48.5	43.3	45.7
メタノールサンプル	75.6	67.5	63.99	47.8	37.9	36.9	37.9

表2.浸漬後の湿潤状態の非晶質PLLAおよび半晶質PLLAサンプルにおける計算仮想温度

【 0 0 8 3 】

【表 3】

浸漬時間:	浸漬なし	1時間	5時間	25時間	72時間	1週	4週
非晶質PLLA							
水サンプル	58.0	55.20	58.13	52.13	51.13	51.12	49.39
エタノールサンプル	58.0	55.84	55.76	55.26	52.42	52.28	47.23
メタノールサンプル	58.0	54.51	50.08	47.20	54.04	59.36	58.10
半晶質PLLA							
水サンプル	75.6	68.97	69.19	71.30	69.59	72.03	69.19
エタノールサンプル	75.6	71.11	68.34	64.88	67.13	62.38	62.40
メタノールサンプル	75.6	69.56	69.04	64.38	72.45	72.64	73.77

表3.乾燥非晶質PLLAおよび半晶質PLLAサンプルにおける計算仮想温度

【 0 0 8 4 】

図 9 は、水に浸漬させた非晶質 PLLA サンプルの DSC サーモグラムを示す。一番下は標準サンプルであり、続いて、1 日間浸漬させたサンプル（真中）、および 4 日間浸漬させたサンプル（一番上）である。図 9 は、矢印で示されるように、浸漬時間の増加に伴ってヒステリシスピークが左にシフトしており、4 週間の浸漬後に 68.5 で始まって 63.5 で終わっている。このシフトの結果、仮想温度が低下して、ポリマーのガラス質構造を変化させる。さらに、低温結晶化ピークのシフトも生じて、4 週間の浸漬後に 106 から 100 まで低下している。湿潤状態の水に浸漬させた非晶質 PLLA サンプルの仮想温度は、25 時間を超えて浸漬させた乾燥サンプルよりも低かった。これらの結果は、水分収着が非晶質 PLLA の T_f を低下させることを示す。さらに、表 3 に提示されている、サンプルを乾燥環境中で 40 で後硬化させること [16] によって得られる T_f 値を比較することにより、その結果も、PLLA が乾燥環境中よりも湿潤環境中でより早く後硬化することを示している。

【 0 0 8 5 】

図 10 は、エタノールに浸漬させた非晶質 PLLA サンプルの DSC サーモグラムを示す。一番下は標準サンプルであり、続いて、それぞれ 3 日間浸漬させたサンプル（真中）、および 4 週間浸漬させたサンプル（一番上）である。サーモグラムは、水に浸漬させたサンプルと比較してエタノールに浸漬させたサンプルの方が差が大きいことを示している

。転移が約 37 ° の領域で発達し、二倍の T_g を示すことが示されている。4 週間の浸漬後、二倍の T_g は 1 つの T_g へと消失しており、結果として T_g の範囲が広がっている。水がサンプルに浸漬されるにつれて、ヒステリシスピークはやはり左にシフトしており、同時に、一番上の曲線によって示されるように、低温結晶化ピークが浸漬時間とともに減少し、4 週間の浸漬後はほぼ消えている。このことは、サンプル中の結晶化度によってエタノールへの浸漬時間が増加することを示すが、それは、サンプル中の結晶化度が結晶化融解から低温結晶化ピークを引くことによって計算されるためである。

【 0 0 8 6 】

未処理サンプルである標準の場合、結晶化度は 1 ~ 2 % である。エタノールに 4 週間浸漬した後、結晶化度は 58 % である。サーモグラムにおける熱流の何らかの増加は、エタノール浸透剤の蒸発熱によるものであるが、図 6 の非晶質 PLLA サンプルのエタノール収着曲線は、エタノール中への収着 1 週間以内で収着飽和に達したことを示していた。これは、エタノールに浸漬させたサンプルが飽和に達したときに、エタノール吸込みの増加が起こらないことを示すが、図 10 のサーモグラムは 1 週間後であっても低温結晶化ピークが徐々に減少したことを示し、つまり、結晶化の増加および誘起は非晶質 PLLA サンプルのエタノール収着によって得られる。エタノールに浸漬させたサンプルの T_f は、全ての湿潤非晶質サンプルに関して乾燥サンプルよりも低く、このことは PLLA に対するエタノールの可塑化の効果を示す。

【 0 0 8 7 】

図 11 は、メタノールに浸漬させた非晶質 PLLA サンプルの DSC サーモグラムを示す。一番下は標準サンプルの曲線であり、続いて、それぞれ 1 日間浸漬させたサンプル（真中）、および 4 週間浸漬させたサンプル（一番上）である。メタノールに浸漬させたサンプルの特有のサーモグラムは、図 9 および 10 のサーモグラムと比較してさらに異なる。図 11 で、1 日間の浸漬後、メタノールに浸漬させたサンプルのサーモグラム（真中の曲線）は、図 10 におけるエタノールに 4 週間浸漬させた場合（一番上の曲線）と類似の特徴を示していることがわかる。メタノールに浸漬させたサンプルの結晶化度は 62 % であり、これは、4 週間エタノールに浸漬させたサンプルから得られる 58 % の結晶性に匹敵する。

【 0 0 8 8 】

さらに、非晶質 PLLA サンプルは、3 日間浸漬した後に低温結晶化を全く示さず、その傾向は 4 週間の浸漬時間後にもそのままである。それに加えて、消えた低温結晶化ピークにより、表 2 に示されるように、37 ° でメタノールに 1 ~ 2 日間浸漬する内に、仮想温度は 58 ° から 34 ° まで急速に低下する。

【 0 0 8 9 】

図 12 は、メタノールに浸漬させた乾燥非晶質 PLLA サンプルの DSC サーモグラムを示す。DSC を用いて特性決定した、乾燥メタノールに浸漬させた非晶質 PLLA のサンプルは、25 時間の浸漬後、サンプルを乾燥させると低温結晶化ピークが消失したことを示した。これは、形態の不可逆的变化が生じて、サンプルを非晶質から半晶質の構造へと転移していることを示す。非晶質 PLLA の低温結晶化ピークがなければ、サーモグラムは、図 13 に示される半晶質 PLLA のサーモグラムに多少類似しているように見える。

【 0 0 9 0 】

しかし、図 12 に示されるメタノール誘起結晶化と図 13 の半晶質 PLLA の DSC サーモグラムとの間の最も顕著な差は、異なる T_g を有する 2 つの半晶質 PLLA 構造があることである。等方性非晶質 PLLA サンプルのメタノール誘起結晶化からの T_g は、初期の仮想温度と同じ約 58 ° である。一方、高度に配向された半晶質 PLLA サンプルは 75 ° の T_g を有する。2 つの処理方法によって得られる鎖配向の差は、異なる T_g として現れ、メタノール誘起結晶化による非晶質 PLLA と同じ T_g を有する半晶質 PLLA を得ることが可能であることを意味する。このより多くの等方性 PLLA は、より安定した貯蔵寿命特性を、また大抵はより良好な断裂疲労特性を有するはずである。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

水、エタノール、およびメタノールに浸漬させた半晶質 P L L A サンプルの D S C 特性決定

図 1 3、1 4、および 1 5 はそれぞれ、水、エタノール、およびメタノールに浸漬させた半晶質 P L L A サンプルの D S C サーマグラムを示す。図 1 3 および 1 4 では、サーモグラムは、一番下に標準サンプルを、続いてそれぞれ 3 日間浸漬させたサンプル（真中）および 4 週間浸漬させたサンプルの平均値を示す。図 1 5 では、一番下が標準サンプル、続いて 1 日間、3 日間、1 週間、および 4 週間浸漬させたサンプルである。半晶質 P L L A サンプルからの仮想温度の変化は、表 2 に提示される。

【 0 0 9 2 】

半晶質 P L L A の水に浸漬させたサンプルは、結晶化度の変化を何ら示さなかった。しかし、仮想温度の小さい変化が測定され、表 2 に提示されており、これは、仮想温度の速い初期の低下が 1 時間の浸漬後に起こることを示し、仮想温度を 7 5 . 6 から 7 0 . 8 まで低下させる。次に、仮想温度は、浸漬時間とは無関係に、約 6 9 ~ 7 1 のままである。しかし、4 週間の浸漬後、仮想温度はさらに 6 6 まで低下する。

【 0 0 9 3 】

エタノールおよびメタノールに浸漬させた半晶質 P L L A サンプルの仮想温度の変化も、表 2 に提示される。エタノールに浸漬させたサンプル（図 1 4）およびメタノールに浸漬させたサンプル（図 1 5）のサーモグラムは、全てのサーモグラム曲線が互いに類似して見える、図 1 3 の水に浸漬させたサンプルと比較して、異なる特徴的な挙動を示した。エタノールおよびメタノールに浸漬させたサンプル両方の仮想温度は、水に浸漬させたサンプルよりもはるかに低下し、4 週間の浸漬後、それぞれ約 4 5 および 3 7 の仮想温度を有していた。

【 0 0 9 4 】

さらに、エタノールおよびメタノールに浸漬させた半晶質サンプルのサーモグラムも、誘起結晶化を示し、浸漬時間とともに増加する追加の融解ピークを有する。これは、図 1 5 のメタノールに浸漬させたサンプルの場合に、より明確である。上述したように、エタノールおよびメタノールの浸透剤の蒸発熱が寄与する熱流の増加がある。蒸発熱および結晶の融解による、熱流の増加における相対的な寄与は、データによっては示されていない。しかし、図 5 のメタノールに浸漬させた半晶質 P L L A サンプルの場合の収着曲線を見ることにより、2 5 時間以内で飽和に達することが分かり、メタノール吸込みの増加が起こらないことが示される。その代わりに、メタノール収着吸込みのわずかな減少がわかる。これは、D S C サーマグラムによって示される、誘起結晶化によるものであると考えられる。1 日間の浸漬後にメタノールの追加の吸込みはないので、このことは、3 日間以上浸漬させたサンプルに対して、蒸発熱によるそれ以上の寄与はないはずであることを示す。しかし、図 1 5 のメタノールに浸漬させたサンプルのサーモグラムにおいて、熱流および融解ピークが浸漬時間に伴って増加し、つまりメタノールに浸漬したサンプルでは誘起結晶化が起こらないことを示すことが明確に分かる。誘起結晶化に関するデータはエタノールに浸漬させたサンプルの場合は明白ではないが、エタノールに浸漬させた非晶質 P L L A では起こるので、それが起こると考えられる理由がある。

【 0 0 9 5 】

水、エタノール、メタノールに浸漬させた乾燥半晶質サンプルの D S C 特性決定は、結晶化におけるいかなる大きな変化も何ら示していない。しかし、表 3 に提示される乾燥サンプルの T_f の変化は、水に浸漬させたサンプルの T_f が、既に 1 時間の浸漬後、6 9 まで急速に低下し、浸漬時間とは無関係にその温度 ± 1 で保たれることを示す。エタノールに浸漬させた乾燥サンプルは、 T_f が一定して低下して、1 週間のエタノール浸漬後は約 6 2 で保たれることを示す。

【 0 0 9 6 】

しかし、図 7 のエタノールに浸漬させたサンプルの脱着曲線を再び見ると、エタノールを脱着するのが困難であることが示されていた。湿潤サンプルがはるかに低い T_f を有す

10

20

30

40

50

ることを考慮すると、DSC特性決定の時点ではサンプルが完全に乾燥していなかった可能性がある。メタノールに浸漬させた乾燥サンプルは、U字形の T_f の変化を示し、つまり、最初の25時間の浸漬で75.6 から64.4 まで低下し、72時間の浸漬後に72 まで上昇したことが示された。4週間の浸漬後であっても 72 ± 1 のままであり、4週間の硬化後、 T_f の減少はわずかに2 であった。

【0097】

図12を参照すると、非晶質PLLAは不可逆的に変化する。同じ変化が半晶質サンプルの非晶質相で生じる可能性があり、それによって多形結晶構造がもたらされ、結果的に、水およびエタノールの浸漬と比較して、メタノールに浸漬させたサンプルの乾燥状態における T_f の変化は非常に小さくなる。

10

【0098】

X線測定

非晶質および半晶質のPLLAサンプルのWAXDパターンがそれぞれ、図16および17に示される。図16は、図面の下部に、浸漬を伴わない乾燥非晶質サンプルのWAXDパターンを示す。水に浸漬させたサンプルのWAXDパターンは下から2番目である。これら2つのサンプルは非晶質のハローを示し、サンプルを4週間水に浸漬させたときに結晶性の変化がないことを示している。

【0099】

エタノールおよびメタノールに浸漬させたサンプルのWAXDパターンはそれぞれ、図面の上から2番目および一番上である。これらのパターンは両方とも、サンプルを4週間浸漬させた後、約 16.7° および 19.1° の2つのピークが現れている。それらの2 値のピークは、結晶化斜方晶単位格子における(200)/(110)および(203)面の反射に対応する[17]。

20

【0100】

図17は、約 17.3° 、 19.2° 、および 24.3° にピークを有する、図面下部の浸漬を伴わない乾燥半晶質サンプルのWAXDパターンを示す。結晶の2 値のシフトが可能であり、結晶温度 T_c に依存する。最初の2つのピークは、(200)/(110)面における 16.7° から 17.3° へのシフト、および(203)面における 19.1° から 19.2° へのシフトを有する結晶を示す。図16と比較して、 24.3° の追加のピークは、結晶および'結晶が共存する多形構造を示す[15]。同じ種類のピークが、図17において、下から2番目の水に浸漬させたサンプルに対しても示され、ならびに、約 17° および 19° の他の2つのピークも示されており、水処理によって結晶性の変化が起こっていないことを示している。

30

【0101】

図17の上から2番目の、エタノールに浸漬させたサンプルの場合、WAXDパターンは、約 17° の結晶および'結晶ならびに 19° のピークが、浸漬なしのサンプルおよび水に浸漬させたサンプルよりも高強度であることを示している。より高い強度はサンプルの結晶化度の増加を示す。さらに、約 24.3° のピークは消失または減少している。その消失は、エタノール浸漬によって および'結晶の多形結晶構造が純粋な結晶構造へと転移してもよいことを示す。しかし、かかる転移がエタノール浸漬のみによって生じる可能性は低く、かかる違いのためには、かかる転移を得るための熱処理を要することがあると考えられる。さらに、エタノールの低速の脱着は、エタノール分子のある種の捕捉が生じることを示す。

40

【0102】

メタノールに浸漬させたサンプルのWAXDパターンは、図17の一番上の曲線であり、 16.5° での強度の非常に高い増加を示しており、これは、浸漬なしのサンプル、水に浸漬させたサンプル、およびエタノールに浸漬させたサンプルと比較して、ピークのわずかなシフトである。さらに追加のピークが 14.6° 、 22.3° 、および 28.7° に現れており、それぞれ、(010)、(015)、および(018)面の反射に対応する。ピークは、 105 T_c 125 の間のPLLAの結晶化に対応し、それはやは

50

り、メタノール浸漬によって および ' 結晶が共存する多形構造がもたらされることを意味する [1 5]。

【 0 1 0 3 】

機械的性質の引張り試験および変化

浸漬時間および浸透剤の吸込みによる、半晶質 P L L A サンプルの機械的性質の変化が、表 4 に提示される。浸漬時間は、3 7 で水、エタノール、およびメタノールに 2 分間、7 0 分間、および 8 日間であり、ならびに、エタノールおよびメタノールに浸漬させたサンプルの 7 0 分間および 8 日間の浸漬後、4 日間サンプルを乾燥させた。

【 0 1 0 4 】

【表 4】

溶媒	標準	2分	70分	乾燥	8日	乾燥
水						
E係数	1.81	1.84	1.72	1.86	1.61	データなし
伸び%	57	31	33	23	19	データなし
エタノール						
E係数	1.81	1.73	1.66	1.83	1.28	1.64
伸び%	57	45	64	19	97	117
メタノール						
E係数	1.81	1.76	1.42	1.92	1.13	1.52
伸び%	57	56	101	18	180	33

表4. GPa単位の半晶質PLLA E係数の機械的試験データ

【 0 1 0 5 】

水に浸漬させたサンプルは、8 日間の浸漬後、E 係数が 1 . 8 1 ~ 1 . 6 1 G P a から減少したのに伴う機械的性質のわずかな変化を示し、より低い破断点歪み (strain at br eak) によって可撓性が低く剛性が高い材料がもたらされた。

【 0 1 0 6 】

エタノールに浸漬させたサンプルは、8 日間の浸漬後、1 . 8 1 から 1 . 7 1 G P a へ (約 6 % の低下) 、および 1 . 8 1 から 1 . 2 8 G P a へ (約 3 0 % の低下) の E 係数の減少を示したが、破断点歪みは 4 5 % から 9 7 % まで増加して (約 1 1 6 % の増加) 、エタノール浸漬の結果として、より柔軟で可撓性が高い材料が得られることが示された。これは、エタノール浸漬が半晶質 P L L A サンプルに対して可塑化の効果を有することを示す。

【 0 1 0 7 】

メタノールに浸漬されたサンプルはエタノールに浸漬されたサンプルと同様の結果を示したが、可塑化の効果が向上した。それに加えて、メタノール浸漬は、8 日間のエタノール浸漬を 7 0 分間のメタノール浸漬と比較すると、より短い浸漬時間から同様の特性を得られることにより、より効率的であるものと思われる。E 係数は、7 0 分間で 1 . 8 1 から 1 . 4 2 G P a へ (約 2 1 % の低下) 、また 8 日間の浸漬で 1 . 1 3 G P a へ (約 3 8 % の低下) と減少した。伸びは、7 0 分間で 5 7 から 1 0 1 % へ (約 7 7 % の増加) 、また 8 日間で 1 8 0 へ (約 2 1 6 % の増加) へと増加した。このより短い時間は、恐らくは、材料中のメタノールの吸込みがエタノールの場合よりも高速であることによる。

【 0 1 0 8 】

しかし、図 7 および 5 に示されるように、半晶質 P L L A におけるエタノールおよびメタノール両方の収着は、8 日間の浸漬後に飽和に達した。しかし、メタノールに浸漬させたサンプルは、エタノールに浸漬させたサンプルよりもはるかに高い可撓性を示す。これは、半晶質 P L L A の場合、メタノールの方がエタノールよりもはるかに効率的な可塑剤であることのさらなる証拠である。

【 0 1 0 9 】

表 4 にやはり示されるように、70 分間の浸漬後に 4 日間乾燥することで、E 係数が全てのサンプルに対して増加し、さらには浸漬前の初期の E 係数よりも高かった。さらに、全てのサンプルがより剛性にもなった。8 日間の浸漬後に 4 日間乾燥したエタノールサンプルは、湿潤状態と比較して E 係数が増加した。しかし、破断点歪みが増加したが、これは湿潤状態よりも乾燥状態により剛性になることが予期されるので、その増加は予期しないものであった。4 日間の乾燥は、エタノールに浸漬されたサンプルを乾燥させるには不十分であることを考慮すると、これは依然として驚くべき結果である。メタノールに浸漬されたサンプルの 4 日間の乾燥は、サンプルが、湿潤状態よりも乾燥状態の方が高い E 係数を有し、より剛性になることを示した。

10

【 0 1 1 0 】

エタノールおよびメタノールに浸漬されたサンプルの可塑化効果は、それらが半晶質 PLLA の物理的改質に対する溶媒として効率的であることを示す。水が同じ可塑化効果を示さない理由は、恐らくは、材料中への浸透が不十分であることによる。水は表面に吸着するだけであり、バルクの中に浸透することができない。他方で、エタノールおよびメタノールは、バルク材料の中に浸透することができ、その結果、可塑剤として良好に働く。

【 0 1 1 1 】

結果の概要

非晶質および半晶質の PLLA サンプルの水分収着はフィックの拡散に従い、吸込みはそれぞれ 0.06 および 0.1 % であって、両方の例で 25 時間以内に飽和に達した。水分収着はまた非晶質および半晶質の PLLA を低下させた。しかし、水浸漬から結晶性の変化は得られなかった。

20

【 0 1 1 2 】

非晶質 PLLA サンプルのエタノール収着はフィックの拡散に従った。エタノールに浸漬させたサンプルの DSC は、メタノールに浸漬させたサンプルと同様に誘起結晶化を示した。半晶質サンプルは異常な非フィック型の拡散挙動を示した。非晶質 PLLA の場合のエタノール吸込みは約 6 %、飽和時間は約 4 日間であり、半晶質 PLLA の場合のエタノール吸込みは約 5 % であり、飽和に達するのに約 8 日間を要した。

【 0 1 1 3 】

非晶質 PLLA サンプルのメタノール収着はフィックの拡散に類似している。しかし、一定の吸込みの代わりに重量の減少が観察され、これは、低分子量分画の浸出によるもの、またはメタノール浸透剤の吸込みを減少させる誘起結晶化によるものであることがある。DSC は、仮想温度が 34 °C まで大幅にかつ急速に低下したことを示した。さらに、低温結晶化ピークは 1 ~ 2 日間の浸漬後に消失して、誘起結晶化をもたらした。半晶質サンプルは、DSC で証明された、浸透剤の吸込みおよび誘起結晶化という 2 つの競合するメカニズムによる、二段階の拡散を示した。

30

【 0 1 1 4 】

エタノールおよびメタノールの浸透剤吸込みは、半晶質 PLLA サンプル上で約 5 ~ 6 % であったが、これは水の 0.1 % の吸込みと比較して高い。これは、水、エタノール、およびメタノールと PLLA サンプルとの間の親和性が異なることによるものと考えられ、エタノールおよびメタノールの場合にはるかに高いことが示された。これはまた、エタノールおよびメタノールが効率的な浸透剤および可塑剤であり、一方で水はそうではないことを示す。

40

【 0 1 1 5 】

機械的試験は、エタノールおよびメタノールの可塑化効果を示し、特にメタノール浸漬により、はるかに可撓性の高い材料が得られた。しかし、可撓性が増加するにつれて E 係数も減少した。

【 0 1 1 6 】

「分子量」は、数平均分子量 (M_n) または重量平均分子量 (M_w) のどちらかを指す。

【 0 1 1 7 】

50

「半晶質ポリマー」は、結晶分子構造の領域および非晶質領域を有する、またはそれらの領域を有することができる、ポリマーを指す。結晶領域は、非結晶領域内に分散させるか埋め込むことができる、結晶子または球晶と呼ばれてもよい。

【0118】

「仮想温度」は、巨視的性質の非平衡値が平衡値になる温度として定義される。A. Tool and C. G. Eichline, J. Am. Ceram. Soc. 14, 276 (1931)。 T_f は、非平衡ガラスと平衡液体との間のマップとして作用する。温度 T_i のガラスは温度 T_f の過冷却液体と同じ構造を有する。仮想温度は、切断方法を使用することによって計算した。この方法は、面積変化対温度を比較し、これら2つの面積変化間の傾向線によって T_f が与えられる。2つの方法は図18に示される。

10

【0119】

「ガラス転移温度」 T_g は、ポリマーの非晶質ドメインが、大気圧で脆化ガラス状態から固体変形可能または延性状態へと変化する温度である。換言すれば、 T_g は、ポリマーの鎖におけるセグメント運動の発現が起こる温度に対応する。非晶質または半晶質ポリマーが上昇する温度に暴露されると、温度が上昇するにつれて、ポリマーの膨張係数および熱容量の両方が増加して、分子運動の増加が示される。温度が増加するにつれて、熱容量が増加する。熱容量の増加は、移動による熱放散の増加に対応する。所与のポリマーの T_g は加熱速度に依存する場合があります、ポリマーの熱履歴ならびにその結晶化度による影響を受ける場合がある。さらに、ポリマーの化学構造は、移動度に影響を与えることによってガラス転移に大きく影響する。

20

【0120】

T_g は、ガラス転移が起こる温度範囲のほぼ中間点として決定することができる (ASTM D883-90)。 T_g の最も頻繁に使用される定義は、示差走査熱分析 (DSC) における加熱に対するエネルギー放出を使用する。本明細書で使用する時、 T_g は、20 / 分の加熱速度で示差走査熱分析 (DSC) によって測定されるようなガラス転移温度を指す。

【0121】

「応力」は、面内の小面積を通して作用する力などのような、単位面積当たりの力を指す。応力は、垂直応力および剪断応力とそれぞれ呼ばれる、面に対して垂直および平行な成分に分割することができる。例えば、引張り応力は、膨張（長さの増加）に結び付き、加えられる応力の垂直成分である。それに加えて、圧縮応力は、材料の圧縮（長さの減少）に結び付き、材料に加えられる応力の垂直成分である。応力は、長さの変化を指す、材料の変形をもたらしてもよい。「膨張」または「圧縮」は、サンプルが応力を受けたときの、材料のサンプルの長さの増加または減少として定義されてもよい。材料の破断点伸びは、材料で作られたサンプルが張力下で破断する前に起こる、長さの増加率である。

30

【0122】

「歪み」は、所与の応力または負荷において材料に起こる膨張または圧縮の量を指す。歪みは、元の長さの分画または割合、即ち長さの変化を元の長さで割ったものとして表現されてもよい。したがって、歪みは、膨張の場合は正、圧縮の場合は負である。

【0123】

「強度」は、断裂に先立って材料が耐えるであろう、軸線に沿った最大応力を指す。極限強度は、試験中に加えられる最大荷重を元の断面積で割ったものから計算される。

40

【0124】

「係数」または「剛性」は、材料に加えられる単位面積当たりの応力または力の成分を、加えられた力に由来する加えられた力の軸線に沿った歪みで割った比として定義されてもよい。係数は、一般的に、応力の初期の傾斜であり、線形領域内の低歪みにおける歪み曲線である。例えば、材料は引張り係数および圧縮係数の両方を有する。

【0125】

材料に対する引張り応力は、断裂に先立って材料が耐えるであろう最大引張り応力を指す「引張り強度」に達するまで増加されてもよい。極限引張り強度は、試験中に加えられる最大負荷を元の断面積で割ったものから計算される。同様に、「圧縮強度」は、軸方向

50

に向けた押し力に材料が耐える能力である。圧縮強度の限界に達すると、材料は潰れる。

【 0 1 2 6 】

「靱性」は、断裂に先立って吸収されるエネルギー量、または同等に、材料を断裂させるのに要する作業量である。靱性の1つの尺度は、ゼロ歪みから断裂時の歪みまでの応力・歪み曲線下の面積である。靱性の単位は、この場合、材料の単位体積当たりのエネルギーである。例えば、L. H. Van Vlack, "Elements of Materials Science and Engineering," pp.270-271, Addison-Wesley (Reading, PA, 1989)を参照のこと。

【 0 1 2 7 】

本発明の特定の実施形態について図示し記載してきたが、本発明のより広範な態様から逸脱することなく変更および修正を行うことができることが、当業者には明白となるであろう。したがって、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の趣旨および範囲内にある全ての変更および修正を特許請求の範囲内に包含する。

10

【 図 1 】

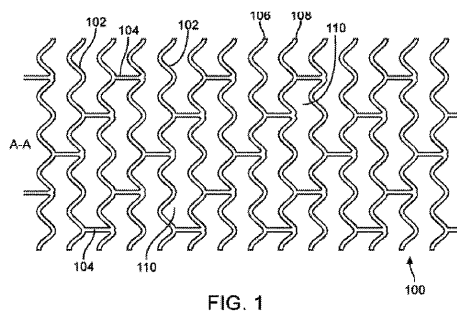
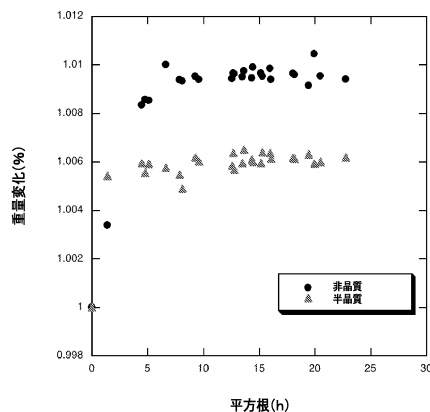
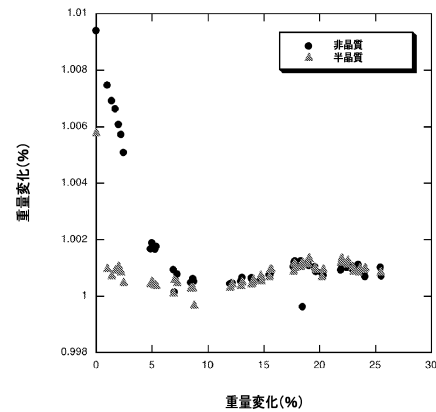


FIG. 1

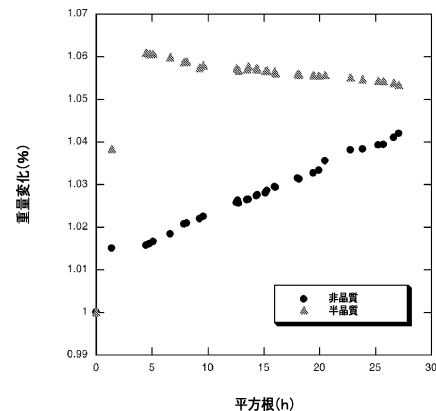
【 図 2 】



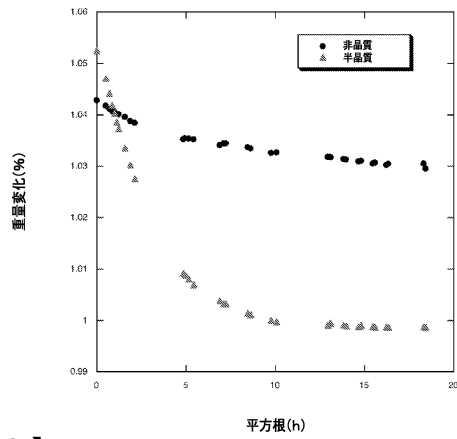
【 図 3 】



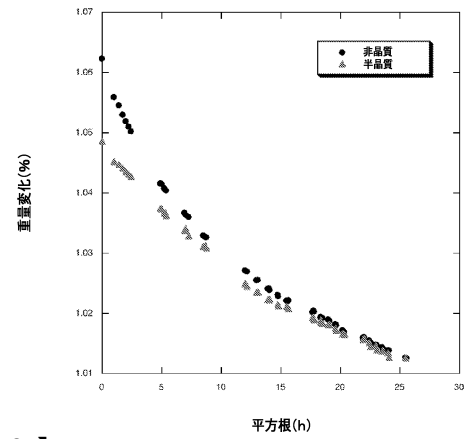
【 図 4 】



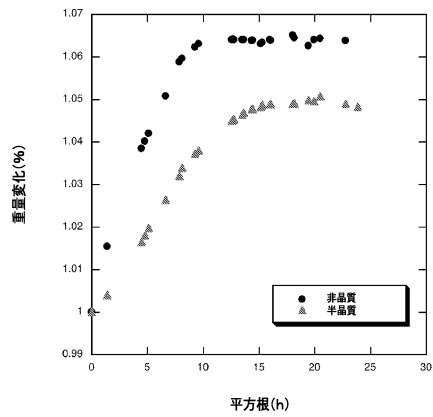
【図5】



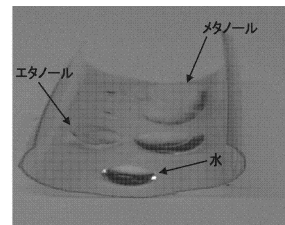
【図7】



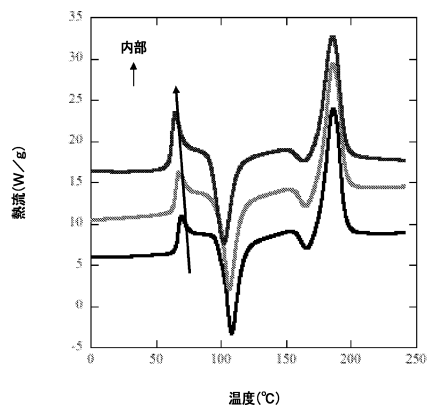
【図6】



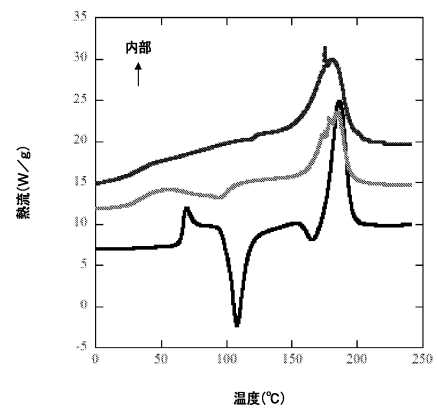
【図8】



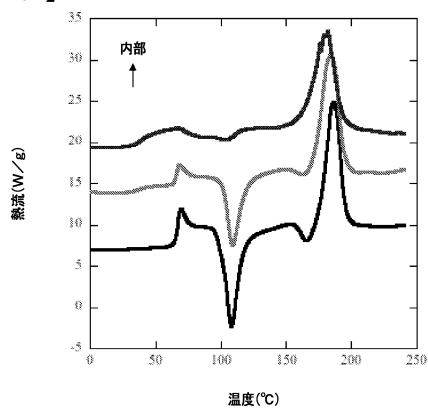
【図9】



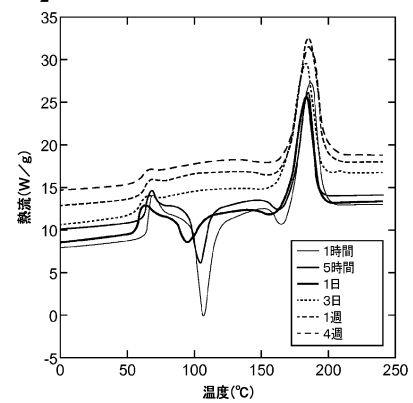
【図11】



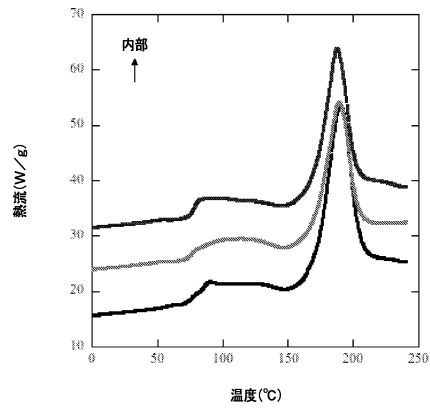
【図10】



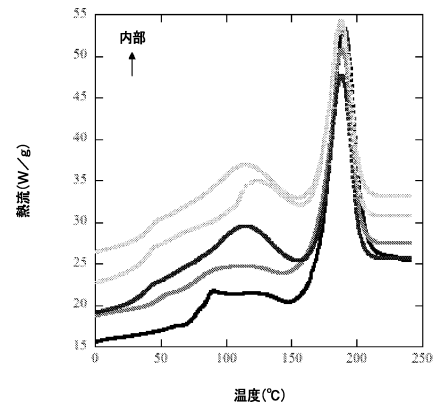
【図12】



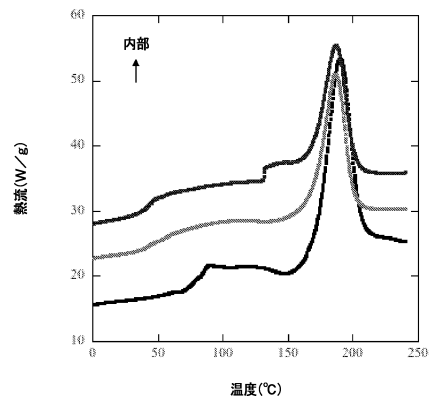
【図 13】



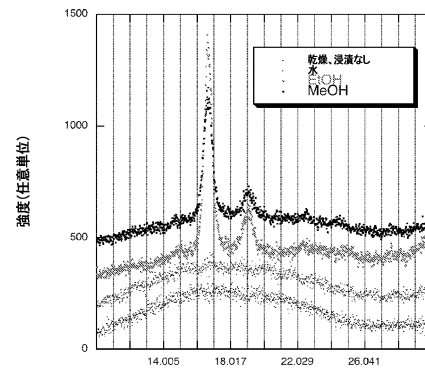
【図 15】



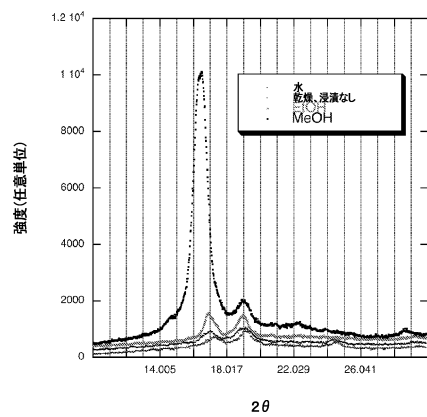
【図 14】



【図 16】



【図 17】



【図 18】

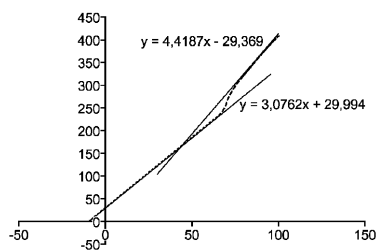


FIG. 18

フロントページの続き

- (72)発明者 トロルサス, ミカエル
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95124, サン ノゼ, ホスタ レーン 5989
- (72)発明者 スタンカス, ジョン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95008, キャンベル, ウェスト サニーオークス アベ
ニュー 820
- (72)発明者 ゴー, マイケル フィ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 95131, サン ノゼ, オネコ コート 1578
- (72)発明者 ツァイ, ウェン チャン
スウェーデン王国, ヘゲルステン エス - 126 28, テルスボルグスバゲン 108
- (72)発明者 グラウザー, ティエリー
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94062, レッドウッド シティ, クオーツ ストリート
408

審査官 常見 優

- (56)参考文献 国際公開第2011/123194(WO, A1)
米国特許出願公開第2009/0149940(US, A1)
米国特許出願公開第2010/0262224(US, A1)
米国特許出願公開第2003/0083732(US, A1)
国際公開第2007/146410(WO, A2)
特表2007-521069(JP, A)
国際公開第2011/011242(WO, A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L15/00-33/18
A61F 2/00-4/00
13/00-13/84
15/00-17/00
A61B13/00-18/28
A61M25/00-99/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)