

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-514007

(P2016-514007A)

(43) 公表日 平成28年5月19日(2016.5.19)

(51) Int.Cl.

A61F 2/915 (2013.01)  
A61M 25/10 (2013.01)

F 1

A 61 F 2/915  
A 61 M 25/10

テーマコード(参考)

4 C 1 6 7

5 5 0

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願2016-500108 (P2016-500108)  
 (86) (22) 出願日 平成25年11月20日 (2013.11.20)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月13日 (2015.11.13)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/070947  
 (87) 國際公開番号 WO2014/149083  
 (87) 國際公開日 平成26年9月25日 (2014.9.25)  
 (31) 優先権主張番号 13/840,257  
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

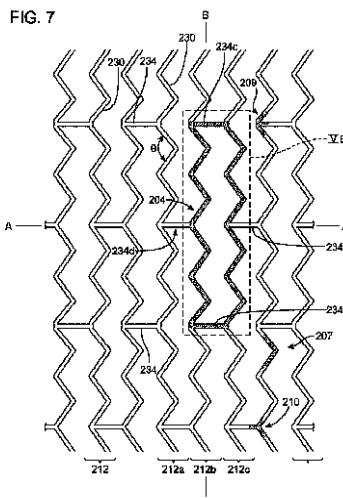
(71) 出願人 509268314  
 アボット カルディオバキュラー システムズ インコーポレーテッド  
 Abbott Cardiovascular Systems Inc.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95054 サンタクララ, レイクサイド ライブ 3200  
 3200 Lakeside Drive,  
 Santa Clara, California 95054, United States of America  
 (74) 代理人 100097320  
 弁理士 宮川 貞二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】強化された軸線方向疲労特性を有するポリマースキャフォールド

## (57) 【要約】

医療装置は、膨張バルーンを有するカテーテルにクリンプされるポリマースキャフォールドを含んでいます。そのスキャフォールドは、よりバランスのとれた、又は、異方性の少ない軸線方向及び半径方向機械的特性を提供するよう編成される2軸方向(A-A、B-B)に延伸されるチューブに起因するモフォロジを有する。スキャフォールドは、体内の末梢血管に埋め込まれるバルーン拡張可能スキャフォールドとして用いるのに適した、改良された機械的特性を有する。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

末梢血管に埋め込まれる医療装置であって、  
2軸延伸されるポリマーチューブから形成されるバルーン拡張スキヤフォールドを備え  
、

前記チューブは、約2と1の間の半径方向延伸対軸線方向延伸の比に起因する好ましい配向を有するポリマー鎖を備えるモフォロジを有し；

リンクによって相互接続されるリングのネットワークを形成する前記スキヤフォールドは、

リング当たり8又は12、又は8と12の間の冠部と、

隣接するリングの実質的にすべてのペアを接続する最大でも2つのリンクと、  
を含み、

前記スキヤフォールドのいずれのリングに対しても、リンクに接続される各冠部の各側部に、等しい数の支持されていない冠部が存在する、

医療装置。

**【請求項 2】**

前記スキヤフォールドは前記バルーンにクリンプされる、  
請求項1に記載の医療装置。

**【請求項 3】**

前記スキヤフォールドは、前記バルーンの公称バルーン直径又は膨張後バルーン直径よりも2.0、2.5、又は3.0倍小さいクリンプ直径を有する、

請求項1又は請求項2による医療装置。

**【請求項 4】**

前記スキヤフォールドは、前記バルーンの膨張直径よりも1.0、1.1、1.3、又は1.5倍大きい直径を有するチューブから形成される、

請求項1乃至請求項3のいずれか1項による医療装置。

**【請求項 5】**

スキヤフォールドのクリンプ前直径は5mmを超え、壁厚は0.2~0.3mm(0.008インチと0.012インチの間)である、

請求項1乃至請求項4のいずれか1項による医療装置。

**【請求項 6】**

前記スキヤフォールドの外径は5と7mmの間であり、壁厚は0.2~0.3mm(0.008インチと0.012インチの間)である、

請求項1乃至請求項5のいずれか1項による医療装置。

**【請求項 7】**

前記スキヤフォールドはクリンプ前直径を有し、前記スキヤフォールドは、そのクリンプ前直径の少なくとも75%まで押し潰された後、そのクリンプ前直径の90%超を達成する、

請求項1乃至請求項6のいずれか1項による医療装置。

**【請求項 8】**

前記半径方向延伸量は約400であり、前記軸線方向延伸量は約200である、

請求項1乃至請求項7のいずれか1項による医療装置。

**【請求項 9】**

前記スキヤフォールドの材料は、前記スキヤフォールドの材料のための破損時における半径方向の伸び及び破損時における軸線方向の伸びの比が約1又は1未満であるようなものである、

請求項1乃至請求項8のいずれか1項による医療装置。

**【請求項 10】**

前記スキヤフォールドはPLLAからできている、

請求項1乃至請求項9のいずれか1項による医療装置。

10

20

30

40

50

**【請求項 1 1】**

末梢血管に埋め込まれるスキャフォールドを製造する方法であって、  
 400 / 200 と 200 / 200 の間の R E / A E の比に従ってポリマーチューブを 2 軸延伸することによって前記スキャフォールドのリコイルを低減するステップと；  
 リンクによって相互接続されるリングのネットワークを形成することを含む、前記 2 軸延伸チューブからスキャフォールドを形成するステップとを備える；  
 方法。

**【請求項 1 2】**

前記スキャフォールドは、そのクリンプ前直径の 70 %まで押し潰された後、そのクリンプ前直径の少なくとも 80 %、又は少なくとも 90 %を達成する、  
 請求項 1 1 に記載の方法。

10

**【請求項 1 3】**

末梢血管に埋め込まれるスキャフォールドを製造する方法であって：  
 チューブを 2 軸延伸するステップであって、前記チューブの半径方向対軸線方向延伸の量は、前記 2 軸延伸チューブ材料の前記半径方向での破損時における伸び及び前記軸線方向での破損時における伸びが約 1 又は 1 未満であるような量であるステップと；  
 リンクによって相互接続されるリングのネットワークを形成することを含む、前記 2 軸延伸チューブからスキャフォールドを形成するステップとを備える；  
 方法。

20

**【請求項 1 4】**

末梢血管に埋め込まれる医療装置であって：  
 2 軸延伸されたポリマーチューブから形成されるバルーン拡張スキャフォールドを備え、前記 2 軸延伸チューブ材料が、約 1 又は 1 未満の破損時における半径方向の伸びと破損時における軸線方向の伸びの比を有し、  
 リンクによって相互接続されるリングのネットワークを形成する前記スキャフォールドは、

リング当たり 8 又は 12 の冠部と、

隣接するリングの実質的にすべてのペアを接続する最大でも 2 つのリンクと、を含み、前記スキャフォールドのいずれのリングに対しても、リンクに接続される各冠部の各側部に、等しい数の支持されていない冠部が存在する、

30

医療装置。

**【請求項 1 5】**

前記スキャフォールドのいずれのリングに対しても、リンクに接続される各冠部の各側部に、等しい数の支持されていない冠部が存在する、

請求項 1 1 に記載の方法。

**【請求項 1 6】**

請求項 1 乃至 請求項 1 0 のいずれか 1 項と組み合わされる請求項 1 4 に記載の機器。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 乃至 請求項 1 0 のいずれか 1 項と組み合わされる請求項 1 3 に記載の方法。

40

**【請求項 1 8】**

請求項 1 乃至 請求項 1 5 のいずれか 1 項で見出されるいずれかの特徴のいずれかの組み合わせ。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0 0 0 1】**

本発明は薬剤溶出医療装置に関し、より詳細には、本発明は送達バルーンによって拡張されるポリマースキャフォールド（骨格、足場）に関する。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

半径方向に拡張可能なエンドプロステーゼは、解剖学的管腔に埋め込まれる人工装具で

50

ある。「解剖学的管腔 (anatomical lumen)」とは、血管、尿路及び胆管等の管状臓器の管路 (duct)、キャビティ (空洞) のことをいう。ステントはエンドプロステーゼの一例であり、概して円筒形を成し、解剖学的管腔の一部を開通したままに保ち、時に拡張させるよう機能する (ステントの一例を、Lau他の米国特許第6,066,167号で見ることができる)。ステントは、血管内のアテローム硬化性狭窄の治療に用いられることが多い。「狭窄」とは体内の通路又は開口が狭くなっている、又はくびれていることを指す。このような治療において、ステントは血管壁を補強し、血管系における血管形成術後の再狭窄を防ぐ。「再狭窄」は、治療 (バルーン血管形成術、ステント埋込術又は弁形成術) が一見して成功した後で再発する血管又は心臓弁の狭窄のことをいう。

## 【0003】

10

ステントを用いる患部または病巣の治療には、ステントの送達及び展開の両方が関与する。「送達」とは、解剖学的管腔を通して病巣等の所望の治療部位までステントを導入及び搬送することをいう。「展開」とは、治療域の管腔内でのステントの拡張のことである。ステントの送達及び展開は、カテーテルの一端にステントを位置決めし、皮膚を貫通してカテーテルの前記一端を解剖学的管腔に挿入し、解剖学的管腔内で所望の治療箇所までカテーテルを進め、ステントを治療箇所で拡張し、カテーテルを管腔から取り出すことにより達成される。

## 【0004】

20

バルーン膨張ステントの場合には、ステントはカテーテル上に配設したバルーンの周りに取り付けられる。ステントの取り付けには、通常、解剖学的管腔に挿入する前に、ステントをバルーン上へ圧縮つまりクリンプ (圧着又は縮径) することが含まれる。管腔内の治療部位において、バルーンを膨張させることによってステントが拡張される。次いでバルーンを収縮させ、カテーテルをステント及び管腔から引き抜くと、ステントが治療部位に残る。自己拡張ステントの場合、ステントを収縮可能なシース (鞘状体) を介してカテーテルに固定してもよい。ステントが治療部位にあるときにシースを引き抜いて、ステントを自己拡張させてもよい。

## 【0005】

30

ステントはいくつもの機能上の基本的な要件を満たさねばならない。ステントは、構造的な負荷、例えばステントが展開後に血管の壁を支持するときにかかる半径方向圧縮力、に耐えることができなければならない。したがって、ステントは十分な半径方向強度がなくてはならない。ステントは、展開後にかかるであろう種々の力にもかかわらず、その寿命を通してその大きさと形状を十分に維持しなければならない。特に、ステントは、そうした力にもかかわらず所望の治療期間にわたり、所定の直径で血管を十分に維持しなければならない。治療期間は、血管が所望の直径を維持するのにステントをそれ以上必要としなくなる、血管壁の再構築に必要な時間であればよい。

## 【0006】

40

半径方向強度は、半径方向の圧縮力に耐えるステントの能力であり、ステントの周方向周りの半径方向降伏強さ及び半径方向スティフネスさに関連する。ステントの「半径方向降伏強さ」又は「半径方向強度」は (本願の目的では) 圧縮負荷として理解することができ、その値を超えると降伏応力状態を生じてステント直径が無負荷時の直径に戻らない、すなわちステントに回復不能の変形が残る。半径方向降伏強さを超えると、さらにひどく降伏してしまうことになり、最小限の力を加えるだけでステントは大きく変形する。

## 【0007】

50

半径方向降伏強度を超える前であっても、半径方向圧縮負荷に続いてステントの永久変形を生じるかもしれないが、ステントのどこかに生じるこの程度の永久変形は、血管を半径方向に支持するステントの機能全体に対して重大な影響を及ぼすほど深刻ではない。したがって、場合によっては、当該技術では、「半径方向降伏強度」は、それを超えるとスキャフォールドのスティフネス (堅さ、剛性) が劇的に変化する最大半径方向荷重としてとらえてよい。「半径方向降伏強度」の単位は、多くの場合、力を長さで除したものであり、単位長さ当たりをベースとした半径方向降伏強度として表される。したがって、单

位長さ当たりの半径方向降伏強度、例えば  $F \cdot N / mm$  に対して、この値を超えると、結果として、2つの異なる長さ  $L_1$  及び  $L_2$  を有するステントのスティフネスに著しい変化をもたらす半径方向負荷はそれぞれ、積  $F \times L_1$  及び  $F \times L_2$  となる。しかし、両方とも値  $F$  は同じであるため、簡便な式を用いて、ステントの長さとは無関係な半径方向降伏強度を正しく評価することができる。通常、スティフネスが失われる点を特定する半径方向力は、ステント長さが変化するとき、単位長さ当たりベースではそれ程変化しない。

#### 【0008】

一般的に用いられる種類の末梢用ステントは、ニチノール等の超弾性材料製の自己拡張ステントである。この種類の材料は、押しつぶし負荷または長手方向曲げ等の過酷な変形後にその元の構成に戻る能力で知られている。しかし、この様々な自己拡張型ステントの品質は好ましくない。とりわけ、超弾性材料の高弾性が、このステントが支持する血管に「慢性外向き力」(COF)と一般に呼ばれるものを生じる。COFに起因する合併症は、Schwartz, Lewis B. 他、「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 で検討されている。自己拡張型ステントによって血管に作用するCOFは、自己拡張型ステントによって治療される病巣の高度の再狭窄の主な一因であるとされている。薬を溶出する自己拡張型ステントから送達される抗増殖剤であっても、ステントのCOFによって生じる再狭窄を軽減できないことが分かっている。血管を支持するようバルーンによって塑性変形するステントにはこの欠点がない。実際、バルーンにより拡張されるステントは、超弾性材料製の自己拡張型ステントとは対照的に、残留する外向き力を血管に作用させずに血管を支持する所望の直径まで展開できる望ましい特性を有している。

10

20

30

40

#### 【0009】

US2010/0004735に記載されているようなバルーン膨張型ポリマースキヤフォールドは、生分解性、生体吸収性、生体再吸収性、または生体内分解性のポリマーからできている。生分解性、生体吸収性、生体再吸収性、生体溶解性、または生体内分解性という用語は、分解、吸収、再吸収、または侵食されて、埋込部位から消え去る材料またはステントの性質を指す。US2010/0004735に記載されているポリマースキヤフォールドは、例えば、金属ステントとは対照的に、限られた期間のみ体内に残ることを意図されている。そのようなスキヤフォールドは、生分解性、または生体内分解性のポリマーで作られる。多くの治療用途では、例えば血管の開通性及び/又は薬剤送達の維持という意図した機能が達成されるまでの限られた期間中は、ステントを体内に置いておく必要がある。さらに、生分解性スキヤフォールドは金属ステントと比べて、後期の血栓症発生率の低下につながる可能性があり、解剖学的管腔の治癒率を改善できることがわかっている。これらの場合、金属ステントとは対照的に、血管内での人工器官の存在を限られた期間とするために、ポリマースキヤフォールド、特に生体内分解性ポリマースキヤフォールドを用いて血管を治療したいという要望がある。しかし、ポリマースキヤフォールドを開発する場合、克服すべき課題は多い。

#### 【0010】

ポリマースキヤフォールドへの使用が考慮されるポリマー材料、例えば、ポリ(L-ラクチド)(「PLLA」)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)(「PLGA」)、D-ラクチドが10%未満のポリ(D-ラクチド-co-グリコリド)又はポリ(L-ラクチド-co-D-ラクチド)(「PDLA」)、及びPLLA/PDLA立体錯体について、ステントの形成に用いられる金属材料との比較を通じて、以下のいくつかの方法で説明できる。適切なポリマーの強度重量比は低く、これは、金属と同等の機械的特性を得るにはより多くの材料が必要であることを意味している。したがって、ストラット(支柱、構造部材)は、ステントが所望の半径で管腔壁を支持するのに必要な強度を持つべくより肉厚で、より幅広にしなければならない。このようなポリマー製のスキヤフォー

50

ルドも脆い傾向があり、または限定的な破壊靱性しか有さない。材料に固有の異方性及び頻度（速度）依存性の非弾性特性（すなわち、材料の強度／スティフネスが、材料が変形する率（速度）に依存して変化する）は、ポリマー、特に、PLLA又はPLGA等の生体吸収性ポリマーとの働きを複雑にしている。

#### 【0011】

冠動脈中への埋め込みを意図されたポリマースキャフォールド、即ち冠血管スキャフォールドのためのチューブを作成する加工ステップについて、さまざまな研究がなされてきた。US2011/0062638（代理人整理番号62571.390）を参照。これらの研究で調べられた特性は、例えば、半径方向強度（radial strength）、半径方向スティフネス（堅さ、剛性）（radial stiffness）、極限ひずみ、半径方向に拡張されたスキャフォールドの破断、壁厚方向にわたる均質性であった。これらの研究の報告には、軸線方向拡張及び半径方向拡張の程度を異にする比の組み合わせ（US2011/0062638の表1）で変化させることによって機械的特性がどのように影響を受けるかに関する報告が含まれている。冠血管スキャフォールドには、半径方向延伸が約400%そして軸線方向延伸が約20%の押出ポリマーチューブが用いられてきた。この2軸延伸チューブはレーザを用いて切断されて冠血管スキャフォールドになる。

#### 【0012】

冠動脈に埋め込まれるステントは、血液が鼓動する心臓へ、及びそこから圧送される際の血管の周期的な収縮及び膨張に起因する、典型的には、本質的に周期性の半径方向荷重を主として受ける。しかし、末梢血管又は冠動脈の外側にある血管、例えば、腸骨動脈、大腿動脈、膝窩動脈、腎動脈、及び鎖骨下動脈に埋め込まれるステントは、半径方向力と、押し潰し又はピンチング（締め付け）の荷重、の両方を支えることができねばならない。これらの種類のステントは、身体の表面に近い血管に埋め込まれる。これらのステントが身体の表面に近いため、特に押し潰しまたはピンチング荷重を受けやすく、これらの荷重は、ステントを部分的に又は完全に潰し、それによって血管内の流体フローを閉塞してしまう。

#### 【0013】

主に半径方向荷重の影響に対抗するように設計された冠血管スキャフォールドと比べて、末梢血管スキャフォールドは、Duerig、Tolomeo、WholeyのOverview of superelastic stent Design, Min Inv Ther & Allied Technol 9(3/4), pp. 235-246(2000)及びStoeckel、Pelton、DuerigのSelf-Expanding Nitinol Stents - Material and Design Considerations, European Radiology (2003)において、金属製ステントに対して検討されている、押し潰し又はピンチング荷重と半径方向荷重との間の著しい相違を考慮しなければならない。それに対応してステントの押し潰し及び半径方向スティフネス特性も劇的に変わってくる。したがって、ある程度の半径方向スティフネスを有するステントは、一般的に言って、そのステントが持つピンチング・スティフネスの程度も示し得ない。これら2つのスティフネス特性は同一でもなく、同様でさえもない。

#### 【0014】

押し潰し荷重に加えて、末梢血管用のスキャフォールドは、冠血管スキャフォールドとは対照的に、全く異なる時間変化負荷を経験する。この経験は、ステントの用途適合性の従来の尺度、即ちその半径方向強度／スティフネスが、末梢血管埋込みスキャフォールド（「末梢血管スキャフォールド」）が、必要とする間、末梢血管内で支持を提供する時間依存性の機械的特性を有するかどうかの正確な尺度ではないという範囲の経験である。これは、末梢血管用スキャフォールドが冠血管用スキャフォールドとは著しく異なる環境に置かれるからである。血管のサイズはより大きい。そして、血管は、特に付属肢（appendage）の近くに位置する場合、より大きく動く。したがって、末梢血管用のスキャフォールドは、軸線方向負荷、曲げ負荷、ねじり負荷、及び半径方向負荷の組み合わせを含む、

10

20

30

40

50

より複雑な負荷に耐える必要がある。例えば、Bosiers, M. 及び Schwartz, L.、Development of Bioreorbable Scaffolds for the Superficial Femoral Artery, SFA: Contemporary Endovascular Management (「Interventions in the SFA」欄)を参照。末梢血管埋込みステント及びスキャフォールドに対するこうした挑戦も、関連する挑戦も、U.S. 2011/0190872 (代理人用整理番号 104584.10) で検討されている。特に、歩行に伴う軸線方向負荷が、スキャフォールドストラットの破損の主要原因であることが見出された。

## 【0015】

10

支持をそれ以上必要としなくなるまで、血管に対する機械的支持を提供するよう十分に長い期間その構造的完全性を維持できる、末梢血管を治療するための人工器官 (プロステーゼ、prosthesis) を開発する必要がある。リコイル (recoil 反動・反跳) 量が調節された又は低減された、しかも血管運動の程度が高い領域に必要な所望の軸線方向及び半径方向強度並びに韌性を提供できるような人工器官を更に開発する必要がある。

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0016】

20

これらのニーズに応じて、末梢血管に埋め込まれるスキャフォールドに課せられた要求を充たすために好適な機械的特性を有する、2軸延伸チューブから形成される、末梢血管埋込み可能な生体内分解性ポリマースキャフォールドが提供される。バランスよく組み合わせられ、等方性である又は異方性の少ない2軸延伸チューブを有し、(2軸延伸中の) 全ひずみの程度が相対的に高い末梢血管スキャフォールドを形成して判明したことは、そのようなスキャフォールドは、構造支持を提供すること、そして血管内でのその構造的完全性を維持する、より高い能力を備えるという点である。

## 【0017】

30

冠血管スキャフォールドへと形成されるチューブは、400%の半径方向延伸及び20%の軸線方向延伸を含む延伸プロセスに従って作成され、それによって、軸線方向対半径方向の荷重方向に関して非常に大きい異方性配向を有するチューブを製造する、即ち、チューブの材料は主に周方向ポリマー配向を有する。試験において、末梢血管に対して、よりバランスのとれた2軸ポリマー配向を持つスキャフォールドは疲労破壊耐性を向上できることが見出された。実際に、軸線方向疲労破壊耐性は、より多くの2軸ポリマー配向 (延伸比 400 / 200) を持つチューブを用いて向上したことが発見された。さらに、破損時の伸びは、異方性チューブの材料が2時間を超えて水分に曝露されると、現行の延伸プロセス (400 / 45) により製造されるチューブに対して軸線方向及び周方向の配向に劇的な変化が生ずることが発見された。一方、乾燥した材料に対しては、ほとんど差がなかった。また、少なくとも6日間の水 (37) への曝露後、よりバランスのとれた、又は均一な2軸ポリマー配向 (例えば、延伸比 2、1、又は 2 から 1 の間) を有するチューブについて、破損時の伸びは、軸線方向と周方向との間の相違は何ら観察されなかった。

## 【0018】

40

調節 (400%半径方向及び45%軸線方向) と 400% 及び 200% とを比較する試験では、後者は軸線方向のひずみがより大なので、半径方向強度 / スティフネスをいくらか欠いたことが示された。軸線方向の破損耐性をより高めることによって、半径方向の機械的強度がある程度失われる。しかし、(機械的強度の) 低下はそれ程でもなかった。加えて、(400% / 200%) 延伸は、1時間後のリコイルを向上させ、又そのスキャフォールドは、リコイルが24時間後に横ばいとなるレベルに迅速に達する。そのレベルは、制御群と比較した場合に、改善されたものである。

## 【0019】

50

本発明の一の態様によれば、軸線方向疲労試験、半径方向強度、及びリコイルにより観

察された結果から、2軸方向の異方性の少ないチューブの材料が、末梢血管用の良好なスキャフォールドを生成することを示唆している。好ましい延伸比は約2であり、これは約1又は1未満の、37で6日間浸漬後の伸び比（周方向／軸線方向）を生じる。

#### 【0020】

本発明の一態様によれば、リング構造を形成するバルーン拡張型スキャフォールドが存在する。スキャフォールドは、半径方向対軸線方向の延伸の比が約2又は2未満であるバランスのとれた2軸延伸チューブから形成される。各リングは、2つ以下のリンクによって隣接するリングに接続され、各リングは、ストラット(strut)（支柱、構造部材）構成要素によって形成される少なくとも8つの冠部又は12の冠部を有している。

#### 【0021】

本発明の第1の態様によれば、バルーン拡張され、末梢血管に埋め込まれるスキャフォールド、かかるスキャフォールドを作成する方法、又はバルーンにクリンプ（圧縮、縮径）されるスキャフォールドがあり、2軸延伸、全ひずみ、及び／又は破損時における半径方向対軸線方向伸び比を有するスキャフォールドは、他の機械的特性に重大な悪影響を及ぼすことなく、軸線方向における向上した韌性を与える。

10

#### 【0022】

本発明の第2の態様によれば、バルーン拡張され、末梢血管に埋め込まれるスキャフォールド、又はかかるスキャフォールドを作成する方法、又はバルーンにクリンプされるスキャフォールドがあり、2軸延伸、全ひずみ、及び／又は破損時における半径方向対軸線方向伸び比を有するスキャフォールドは、急性期（短時間）、埋込みから1時間、1日、及び埋込みから1週間の間に、向上したリコイル特性を提供する。

20

#### 【0023】

本発明の第3の態様によれば、バルーン拡張され、末梢血管に埋め込まれるスキャフォールド、かかるスキャフォールドを作成する方法、又はバルーンにクリンプされるスキャフォールドがあり、スキャフォールドは2軸延伸、全ひずみ、及び／又は破損時における半径方向対軸線方向伸び比を有し、スキャフォールドはリング当たり最大でも2つのリンクと8又は12の冠部を有する。

#### 【0024】

本発明の第4の態様によれば、バルーン拡張され、末梢血管に埋め込まれるスキャフォールド、かかるスキャフォールドを作成する方法、又はバルーンにクリンプされるスキャフォールドがあり、スキャフォールドは2軸延伸、全ひずみ、及び／又は破損時における半径方向対軸線方向伸び比を有し、スキャフォールドは、クリンプ前直径を有するか、又は5mmを超えるか、又は拡張直徑又は拡張後直徑よりも約1.1、1.0、1.2、1.3、1.4、1.5又は約1.0～1.5倍大きいチューブ直徑からできており、クリンプされた直徑よりも約2、2.5、3、又は3.5倍大きい拡張された直徑又はクリンプ前直徑；及び／又は、7mmの外径及び／又は0.279mmの壁厚を有する。

30

#### 【0025】

本発明の第5の態様によれば、バルーン拡張され、末梢血管に埋め込まれるスキャフォールド、かかるスキャフォールドを作成する方法、又はバルーンにクリンプされるスキャフォールドがあり、2軸延伸、全ひずみ、及び／又は破損時における半径方向対軸線方向伸び比を有するスキャフォールドは、10%のリコイル量及び拡張直徑の90%を超える拡張後直徑を生じる。

40

#### 【0026】

本発明の第1、第2、第3、第4、及び第5の態様のそれぞれに対して、2軸延伸は、半径方向において約400～500から、そして、軸線方向において約150～200からの範囲に及んでいてもよく、RE/AE（半径方向延伸／軸線方向延伸）の比は、約2と1との間、2.5対1、3対1、及び4対1であってもよい。

#### 【0027】

2軸延伸チューブ、スキャフォールド、又はバルーンにクリンプされるスキャフォールドに関する本発明の第1、第2、第3、第4、及び第5の態様のそれぞれに対して、軸線

50

方向及び半径方向におけるスキャフォールド／チューブの材料のモフォロジ（形態と構造）は、約2、2未満、1未満、又は2～1の間の半径方向対軸線方向延伸比に起因する、即ち前記比から得られるポリマー結晶の好ましい配向を備え；及び／又は、その材料は約1又は1未満の破損時における半径方向対軸線方向伸び比を有する。

## 【0028】

本発明の別の態様によれば、バランスのとれた2軸延伸チューブから形成され、隣接するリング構造を接続する最大でも2つのリンクを有し、スキャフォールドが血管に機械的支持を提供するのに必要な期間、例えば、埋込み後、最初の約1、2、又は3ヶ月間のスキャフォールドの疲労寿命を延ばすよう、増加した数の冠部を持っている、又は持っていないスキャフォールドが提供される。テストにより、末梢血管に埋め込まれるスキャフォールドに対して、特に、付属肢の動脈内に位置するスキャフォールドに対して、スキャフォールド構造の損傷は、多くの場合、繰り返し行われる軸線方向圧縮／伸張及び曲げにより発生することが明らかとなった。スキャフォールドは一般に、半径方向、軸線方向、曲げ及びねじり荷重の複合及び時間変動の組み合わせを受けるが、従来のスキャフォールド設計は、繰り返しによる周期的な軸線方向荷重及び曲げ荷重、例えば、6か月間にわたる歩行に相当すると考えられる500,000サイクルの7%の軸線方向圧縮／伸張により、亀裂形成を大変に受けやすいことがわかっている。リング構造間で繰り返される衝突、リンクの長手方向の座屈（曲がり）、又は軸線方向スティフネスと曲げスティフネスの低減から生じる可能性のある他の挙動は、in-vivo（体内に関する）研究に基づいて、血管支持又はスキャフォールド完全性に対して重大な悪影響を及ぼすことが見出された。

10

20

30

40

## 【0029】

別の実施の形態によれば、末梢血管に埋め込まれる医療装置は、半径方向に拡張されるポリマーチューブから形成されるバルーン拡張スキャフォールドを含み、リンクによって相互接続されるリングのネットワーク（網目構造）を形成するスキャフォールドは、リング当たり少なくとも8又は12の冠部と、隣接するリングの実質的にすべてのペア（対）に接続する最大でも2つのリンクとを含み、スキャフォールドのいずれのリングに対しても、リンクに接続される各冠部の各側部（両側）に、等しい数の支持されていない冠部が存在する。2つのリンクにより、構造部は、軸方向の荷重と曲げを受けている間に誘導される応力を良好に吸收／分布させることができる。さらに、構造部の総疲労寿命は、2つのリンクが用いられた場合に著しく増加することが見出された。加えて、リンクを中心とする冠部又は頂部の対称性は、応力をより均一に分布させる手助けをするか、又は、冠部付近の応力集中を減らして、軸方向の荷重と曲げを受けている間の疲労寿命の向上を手助けする。

## 【0030】

本明細書に記載したすべての刊行物及び特許出願は、あたかもそれぞれ個々の刊行物及び特許出願が具体的に、そして個々に引用して組み込まれるよう指示されたものと同等の範囲で、引用してここに組み込む。組み込まれる刊行物又は特許と本明細書との間に用語及び／又は語句のいずれかの一貫性のない使用が存在する場合、これらの用語及び／又は語句は、本明細書中で用いられる用法と一致する意味を有する。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0031】

【図1】変形したポリマーチューブの斜視図である。チューブはスキャフォールドに形成される。

## 【0032】

【図2】異なる2軸延伸比を有するチューブからできているスキャフォールドのストラット、リンクの数、及び不連続性の総数を示すグラフの図である。試験は、6ヶ月間の歩行をシミュレートした軸線方向疲労試験である。

## 【0033】

【図3】異なる2軸延伸比を有するチューブから形成されるスキャフォールドの破損時に

50

おける軸線方向伸びを示すグラフの図である。伸びは、乾燥、37°の水中に2時間浸漬、及び同条件で6日間浸漬、の3ケースに対して示されている。

【0034】

【図4】異なる2軸延伸比を有するチューブから形成されるスキャフォールドの破損時における半径方向伸びを示すグラフの図である。伸びは、乾燥、37°の水中に2時間浸漬、及び同条件で6日間浸漬、の3つのケースに対して示されている。

【0035】

【図5】異なる2軸延伸比を有するチューブから形成されるスキャフォールドの正規化された半径方向強度(N/mm)を示すグラフの図である。半径方向強度は、軸線方向疲労試験前後のスキャフォールドに対して示されている。

10

【0036】

【図6】異なる2軸延伸比を有するチューブから形成されるスキャフォールドのうちの2つの24時間半径方向リコイルを示すグラフの図である。

【0037】

【図7】スキャフォールドの第1の実施の形態によるスキャフォールドパターンの部分平面図である。

【0038】

【図8】スキャフォールド構造の部分斜視図である。

【0039】

【図9】スキャフォールドの第2の実施の形態によるスキャフォールドパターンの部分平面図である。

20

【0040】

【図10A】図9のセクションVA-VAで切り取ったスキャフォールドパターンの一部の平面図である。

【0041】

【図10B】図7のセクションVB-VBで切り取ったスキャフォールドパターンの一部の平面図である。

【0042】

【図11A】図11Aは、本開示の態様によるスキャフォールドの特徴の例を示す表の図である。

30

【0043】

【図12A】図12Aは、脚部の浅大腿動脈内に埋め込まれるスキャフォールドに関する複合的な負荷環境を示す図である。

【図12B】図12Bは、脚部の浅大腿動脈内に埋め込まれるスキャフォールドに関する複合的な負荷環境を示す別の図である。

【発明を実施するための形態】

【0044】

以下の通りに、開示を進めていく。先ず、後に続く開示で用いることになる用語を定義する。前駆体から変形ポリマーチューブを形成するプロセスの実施の形態について開示する。開示によれば、潰れ回復可能な及びバルーン拡張可能なスキャフォールドは、破壊韌性を含むスキャフォールドの機械的特性の強化を目的とするプロセスによって形成されるチューブ(図1)から切り取られる。このプロセスを検討した後、スキャフォールドに加工されるチューブに対する最良の又は改良された2軸延伸を決定するためになされた研究について述べる。最後に、2つの好ましいスキャフォールドの設計を開示する。

40

【0045】

本開示のために、以下の用語及び定義を適用する。

【0046】

用語「約」は、記載された値よりも10%、5%、もしくは2%大あるいは未満、又は

50

記載の平均値からの 1 シグマのばらつきを意味する。

【 0 0 4 7 】

「基準血管直径」( R V D )は血管の病変部位に隣接する領域内の血管の直径であって、その領域は正常に見える、又はごくわずかに病変があるように見える領域である。

【 0 0 4 8 】

「最小管腔直径」( M L D )は、最も径が縮小した部位における血管病変部位の直径である。

【 0 0 4 9 】

%「直径再狭窄」( % D S )は、基準血管直径と最小管腔直径との間の差の百分率、すなわち( R V D - M L D ) / R V D である。

10

【 0 0 5 0 】

「急(急性)増加」は、処置前と処置後の最小管腔直径の差として定義される。

【 0 0 5 1 】

「後期損失」は、処置後又は経皮的冠インターベンション( P C I )後の最小管腔直径とフォローアップ(追跡検査)時の最小管腔直径との差として定義される。

【 0 0 5 2 】

「膨張直径」又は「拡張直径」とは、支持バルーンが膨張してスキャフォールドをそのクリンプされた構成から拡張し、スキャフォールドを血管内に埋め込む場合にスキャフォールドが達する直径を指す。膨張直径は、公称バルーン直径を超えて膨張した後のバルーン直径を指してもよい。それは、例えば、6.5 mm のバルーンが約 7.4 mm の膨張後直径を有する、あるいは 6.0 mm のバルーンが約 6.5 mm の膨張後直径を有するということである。バルーンの公称直径対膨張後直径の比は 1.05 から 1.15 の範囲であってよい(すなわち、膨張後直径は、公称バルーン直径より 5% から 15% 大きくてもよい)。バルーン圧力により膨張直径に達した後のスキャフォールド直径は、主に、スキャフォールドの製造及び加工の方法、スキャフォールドの材料並びにスキャフォールドの設計の何れか又はすべてに関係するリコイル(跳ね返り)効果によってある程度まで径が縮小する。

20

【 0 0 5 3 】

スキャフォールドの「膨張後直径」( P D D )とは、その拡張直径に達した後、バルーンを患者の血管系から除去した後のスキャフォールドの直径を指す。P D D は、リコイル効果の原因となる。例えば、急性 P D D とは、スキャフォールド内の急性リコイルの原因となるスキャフォールド直径を指す。

30

【 0 0 5 4 】

「クリンプ前直径」は、チューブ又はバルーンへクリンプされる前のスキャフォールドの外径( O D )を意味する。同様に、「クリンプ直径」は、バルーンヘリンピングされたときのスキャフォールドの O D を意味する。「クリンプ前直径」は、クリンプ後直径の 2 、 2.5 、 3.0 倍であってもよく、拡張直径又は膨張後直径の約 0.9 、 1.0 、 1.1 、 1.3 倍及び約 1 から 1.5 倍であってもよい。

【 0 0 5 5 】

「リコイル」は、材料の塑性 / 非弾性変形後の材料の反応を意味する。スキャフォールドがその弾性域を超えて半径方向に良好に変形し、外圧(例えば、管腔表面へのバルーン圧)が除去された場合、スキャフォールド直径は、外圧がかけられる前のその初期状態に戻る傾向がある。したがって、スキャフォールドはかけられたバルーン圧力により半径方向に拡張され、バルーンが除去された場合、スキャフォールドは、バルーン圧力がかけられる前のより小さな直径、すなわちクリンプ直径に向かって戻る傾向がある。埋込後 30 分以内のリコイルが 10% で、拡張直径が 6 mm であるスキャフォールドは、5.4 mm の急な膨張後直径を有する。バルーン拡張スキャフォールドに対するリコイル効果は長期間にわたって発生し得る。スキャフォールドの埋込後検査では、埋込後約 1 週間にわたりリコイルが増加することが分かっている。特に記載のない限り、「リコイル」は、スキャフォールドの半径方向(軸線方向又は長手方向に対立する方向)に沿うリコイルを意味す

40

50

る。

**【0056】**

「急性リコイル」は、血管への埋込後、最初の約30分以内のスキヤフォールド直径減少率として定義される。

**【0057】**

ガラス転移温度（本明細書中「 $T_g$ 」という）は、ポリマーのアモルファス領域が大気圧において脆いガラス状態から固体変形可能又は延性状態に変化する温度である。言い換えるれば、 $T_g$ は、ポリマー鎖におけるセグメント運動が始まる温度に相当する。所定ポリマーの $T_g$ は加熱速度に依存し、ポリマーの熱履歴の影響を受ける。その上、ポリマーの化学構造は、ポリマー鎖の運動性に影響を与えることによって、ガラス転移に重大な影響を及ぼす。 $T_g$ の下限は $T_g - LOW$ であり、中間点は $T_g - MID$ 及び上限は $T_g - HIGH$ である。

10

**【0058】**

「応力」は、力が対象となる材料の面内の小面積に作用している状態での、単位面積あたりの力を指す。応力は、面の法線成分と平行成分とに分けることができ、それぞれ法線応力及び剪断応力と称する。例えば、引張応力は、対象材料の拡張（長さの増加）を招くように加えられる応力の法線成分である。さらに、圧縮応力は、対象材料に加えられる圧縮（長さの減少）を生み出す応力の法線成分である。

20

**【0059】**

「ひずみ」は、応力又は負荷が加えられたときに材料内に生じる伸び又は圧縮の量を指す。ひずみは、元の長さに対する比率又は百分率、すなわち、長さを元の長さで除した変化として表してもよい。したがって、ひずみは、伸びではプラス、圧縮ではマイナスの値となる。

20

**【0060】**

「弾性係数」は、材料に加えた応力つまり単位面積あたりの力の成分を、加えた力の軸線方向のひずみ（加えた力の結果であるひずみ）で除した比率として定義される。例えば、材料は引張り及び圧縮の弾性係数を有する。

30

**【0061】**

「韌性」又は「破壊韌性」は、破壊前に吸収されるエネルギー量、すなわち、材料を破壊するために必要な仕事量に相当する。韌性の一の尺度は、ひずみゼロから破壊時のひずみまでの応力-ひずみ曲線の下側の面積である。応力は材料に作用する引張力に比例し、ひずみは材料の長さに比例する。したがって、曲線の下側の面積は、ポリマーが破断する前に伸張した距離に対する力の積分値に比例する。この積分値は、サンプル（試験片）を破断させるために必要な仕事（エネルギー）である。韌性は、サンプルが破断する前に吸収できるエネルギーの尺度である。韌性と強度とは異なる。強度はあるが韌性の無い材料は脆性材料であると言える。脆性材料は強度があるが、破断前に大きく変形できない。

30

**【0062】**

ここで用いるとき、用語「軸線方向」及び「長手方向」は、互換的に使用され、ステントの中央軸線又はチューブ状構造の中央軸線と平行又は実質的に平行な方向、向き、又は線を指す。用語「周方向」はステント又はチューブ状構造の円周に沿う方向を指す。用語「半径方向」は、ステントの中心軸線又はチューブ状構造の中心軸線に垂直又は実質的に垂直な方向、向き、又は線を指し、時に、周方向の特性、すなわち半径方向強度を説明するために用いられる。

40

**【0063】**

用語「つぶれ回復性」は、スキヤフォールドが締め付け負荷又はつぶれ負荷からどれほど回復するかを記述するために使用され、用語「つぶれ耐性」は、スキヤフォールドの永久変形を引き起こすのに要する力を記述するために使用される。良好なつぶれ回復性を持たないスキヤフォールド又はステントは、実質的に、つぶす力が除去された後に元の直径まで戻らない。先に指摘したように、所望の半径方向力を有するスキヤフォールド又はステントが、容認し得ないつぶれ回復性を有する可能性がある。そして、所望のつぶれ回復

50

性を有するスキャフォールド又はステントが、容認し得ない半径方向力を有する可能性がある。スキャフォールドのつぶれ回復性及びつぶれ耐性の様子は、U S 2 0 1 1 0 1 9 0 8 7 1においてより詳細に説明されている。

#### 【0064】

用語「モフォロジ（形態学又は形態と構造）」とは、ポリマーの結晶化パーセント、ポリマー内の結晶の相対的大きさ、ポリマー内の結晶の空間分布における均一度、及び分子及び/又は結晶の長距離秩序（long range order）又は好みの配向の度合いによって、少なくとも部分的に特徴付けられてもよいポリマーの微細構造を指す。モフォロジは、ゴム強化材料における相分離の度合いを指してもよい。結晶化パーセンテージとは、ポリマー中の結晶領域のアモルファス領域に対する割合を指す。ポリマー結晶は、そのサイズを変えることができ、場合によっては、核を中心として幾何学的に配列され、かかる配列は、好みの方向性のある配向を有していても、そうでなくてもよい。ポリマー結晶は、追加のポリマー分子がポリマー分子鎖の秩序配列と結合するように、核から外方に成長してもよい。かかる成長は、好みの方向性のある配向に沿って生じてもよい。

10

#### 【0065】

バルーン拡張スキャフォールドへと形成される延伸加工されたチューブ（図1）への元のチューブ、即ち前駆体、の2軸延伸の程度は、半径方向延伸（RE）及び軸線方向延伸（AE）で表現される：

20

$$R E \% = [ ( \text{延伸チューブ内径} ) / ( \text{前駆体内径} ) - 1 ] \times 100$$

$$A E \% = [ ( \text{延伸チューブ長さ} ) / ( \text{前駆体チューブ長さ} ) - 1 ] \times 100$$

#### 【0066】

大腿動脈は、様々な力が、本装置を同時に、潰したり、捩ったり、伸ばしたり、縮めたりするような、血管埋込みに対する動的環境をもたらす。図12A乃至図12Bは、脚部の大脛動脈に作用するこれらの力の性質を示している。力の印加は、点荷重から分散荷重までの間、又はその組み合わせで変化するかもしれない、時間の関数として変化するかもしれない。最近の成果では、高結晶性PLLA製の生体再吸収性スキャフォールドが、血管へ恒久的で一定の半径方向外向きの力を生起することなく潰れ回復性を提供できることが示されている。恒久的で一定の半径方向外向きの力は、ニチノール自己拡張ステントに伴う後期臨床的問題の原因であるかもしれない。しかし、生体再吸収性スキャフォールドによる更なる挑戦は、それらスキャフォールドに時間の関数としての最適な破損耐性を持たせることである；即ち、様々な動的負荷環境の下での、それらスキャフォールドの疲労寿命又は生存性を向上させることである。

30

#### 【0067】

血管スキャフォールドの破損耐性は、設計及び材料だけでなく製造プロセス及び展開パラメータにも依存する。したがって、スキャフォールドを均一に拡張し、展開することができるプロセス、設計、及び送達システムを有することが特に必要である。非均一な展開の結果として、スキャフォールドの種々のストラット及び冠部は、疲労寿命に有害な影響を及ぼす全く異なる力及び動きにさらされる可能性がある。

40

#### 【0068】

図7及び図9に図解するポリマースキャフォールドは、図1に示すようなポリ（L-ラクチド）（「PLLA」）チューブ101から形成される。チューブ101を形成するプロセスは、チューブ前駆体の押出し成形から始まる。ポリマーの溶融温度を超えて加熱されたPLLA樹脂原料は、続いて、237（華氏450度）の好みの押出し温度で型を介して押出し成形される。プロセスのこのステップのさらなる詳細は、U S 2 0 1 1 / 0 0 6 6 2 2 2（以後、「222公報とする」）に記載されている。前駆体に対し、好みくはブロー成形を用いて、慎重に制御した半径方向及び軸線方向の延伸加工が続いて行われる。この延伸プロセスを用いることにより、前駆体に端を発するスキャフォールドの所

50

望の機械的特性が生み出される。望ましい特性には、例えば、結晶性、壁厚及び「真円度」、降伏強さ、スティフネス及び破壊韌性等の寸法的及び形態的な均一性が含まれる。結果として得られたチューブ101は、次に、レーザ切断プロセスによりスキヤフォールドに形成される。

#### 【0069】

前駆体の延伸は、前駆体の押出し成形中の圧力、速度、及び温度を含む慎重に制御されるパラメータを用いて行われる。延伸は、所望の結果が得られるように所定量分だけ軸線方向及び半径方向の両方向で発生するのが好ましい。PLLA前駆体は、PLLAガラス転移温度（即ち60～70）を超えるが、溶融温度未満（165～175）、好ましくは、約110～120に加熱される。

10

#### 【0070】

好ましいブロー成形プロセスは、前駆体の長手方向軸線に沿った所定の長手方向速度で、前駆体を徐々に変形させる。チューブ変形プロセスは、以下でより詳細に説明するように、ポリマー鎖を半径方向及び/又は2軸方向に配向することを意図している。上記のように、再配置を生じる配向又は変形は、変形プロセス中に材料の結晶性及び結晶の種類の形成に影響を及ぼすよう、例えば、圧力、熱（即ち、温度）、変形率等の処理パラメータの厳密な選択に従って行われる。

#### 【0071】

代わりの実施の形態において、チューブは、ポリ（L-ラクチド-co-グリコリド）、ポリ（D-ラクチド-co-グリコリド）（「PLGA」）、ポリカプロラクトン（「PCL」）、他の適切な半結晶性コポリマー、又は、これらのポリマーの混合物からできてもよい。ゴム強化材料も、ブラックコポリマー又は上記材料とポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、及びポリジオキサン等の低Tg材料との組み合わせのポリマーブレンドを用いることによって達成されてもよい。代わりに、多層構造体を押出し成形するようにしてもよい。材料選択は、多くの末梢血管位置、特に四肢に近い位置、に関連する複雑な負荷環境を考慮するときに制限されることになる。

20

#### 【0072】

ブロー成形は、第1に、チューブ前駆体（即ち、前駆体）を中空の円筒状部材つまり型の内部に位置決めすることを含む。型は、前駆体の外径又は表面の変形を型の内径に制限することによって前駆体の半径方向変形の程度を制御する。型内にある間、前駆体の温度は、変形を容易にするようPLLAのTgよりも高い。この温度は、「延伸温度」又は「プロセス温度」と称する処理パラメータである。延伸温度までの加熱は、ガスを延伸温度まで加熱し、加熱されたガスを、前駆体を収容する型の外面上へ吐出することによって達成できる。

30

#### 【0073】

型内にある間、前駆体の一端は封止される、又は閉鎖される。したがって、前駆体の他端へのガスの導入は、前駆体の外面と型の内面との間の領域において雰囲気圧（大気圧）に対する内部流体圧を増加させる。この内部流体圧は、「延伸圧力」又は「プロセス圧力」と称する処理パラメータである。延伸圧力を生じるために用いることのできるガスの例は、周囲空気（大気）、実質的に純粋な酸素、実質的に純粋な窒素、及び他の実質的に純粋な不活性ガスを含むがこれらに限定されるものではない。他のブロー成形プロセスパラメータと組み合わされて、延伸圧力は、前駆体が図1に示すチューブ101を生じるよう半径方向及び軸線方向に変形する速度に影響を及ぼす。ブロー成形は、前駆体の一端を引っ張ることを含んでもよい。別の処理パラメータである張力は、前駆体の他端を定位保持する間に、一端へ印加される。半径方向及び軸線方向に変形させられた前駆体は、次に、圧力を下げる、及び/又は、張力を下げる、前又は後のいずれかに、Tg超からTg未満まで冷却されてもよい。制御された温度での、又は制御された温度降下率での冷却は、チューブ101が半径方向延伸及び軸線方向延伸の後に適切な形状、大きさ、及び長さを確実に維持することに役立つ。Tm及びTg間の温度範囲にわたる徐冷は、結果としてアモルファス鎖配向を損ない、完成スキヤフォールドにおける破壊韌性の低下の原因となるか

40

50

もしれない。必ずしもではないが、変形した前駆体は、好ましくはチューブ延伸加工中に形成された鎖配向を維持するように、比較的冷たい気体又は液体中で、 $T_g$ 未満の温度まで急速に冷却、つまり急冷する。次に、冷却後の変形した前駆体からはチューブ101が生成され、このチューブは、図4及び図7に示されるスキヤフォールドを生成するよう切断されてもよい。U S 2 0 1 2 / 0 0 7 3 7 3 3（代理人用整理番号104584.14）の図2A乃至図2Dは、ポリマーチューブの半径方向及び軸線方向の同時変形のための成形装置500を略示する。

#### 【0074】

静的結晶化はポリマー溶融物から生じることができるが、これは、単にポリマー変形により生じる結晶化とは区別すべきである。一般に、静的結晶化は、ポリマーの $T_g$ と $T_m$ 間の温度で半結晶ポリマーの状態で生じる傾向がある。この範囲での静的結晶化の速度は温度によって異なる。 $T_g$ 近傍では、核形成速度は比較的高く、静的結晶成長速度は比較的低；それ故ポリマーはこれらの温度において小さい結晶を形成する傾向がある。 $T_m$ 近傍では、核形成速度は比較的低く、静的結晶成長速度は比較的高い；それ故ポリマーはこれらの温度において大きい結晶を形成する。

10

#### 【0075】

先に指摘したように、結晶化もポリマーの変形により生じる。変形によりポリマー鎖は長く延伸され、場合によつては、結果として特定の方向に概して配向される纖維状結晶を生じる。P L L A製のポリマーチューブを、 $T_g$ を超える特定の延伸温度でプロー成形によつて変形することは、結果として、変形により誘発される結晶化と温度により誘発される結晶化との組み合わせを生じる。

20

#### 【0076】

上で指摘したように、ポリマーの変形する能力は、プロー成形温度（「延伸温度」）によつて決まるとともに、印加される内圧（「拡張圧力」）及び張力によつても決まる。温度が $T_g$ を超えて上昇するにつれて、分子配向は、印加される応力によつてより容易に誘発される。また、温度が $T_m$ に近づくにつれて、静的結晶成長速度は上昇し、静的核形成速度は低下する。したがつて、上記のプロー成形プロセスが、結晶化パーセンテージ、結晶サイズ、結晶分布の均一性、及び好ましい分子又は結晶配向に同時に影響を及ぼすすべての処理パラメータの複雑な相互作用に関わることも正しく理解されよう。先に言及したように、好ましい実施の形態においては、P L L Aチューブは、すべてP L L Aでできていた。最大約20%、及び、より狭い約5%から約15%の初期（プロー成形前）結晶化パーセンテージを有するP L L A前駆体のためのプロー成形プロセスパラメータに対する好ましいレベルを、以下に示す。出願人は、以下に示すプロー成形プロセスパラメータレベルが、結果として、50%未満、及び、より狭い約30%から約40%の結晶化パーセンテージを有する変形P L L Aチューブを生じると考えている。延伸後、チューブ101は上昇された温度に長期間さらされてもよい。一の実施の形態において、P L L Aチューブ101は、チューブをレーザ切断してスキヤフォールドを形成する前に、約40~50

30

の間、又は約47の温度にさらされる。このステップは、延伸されたチューブを急冷した後に行う。プロセス内に含むことのできる、後続の、長期にわたる上昇温度への曝露は、通常のアニールプロセスよりもはるかにゆっくりとした変形前駆体における内部応力の緩和を誘導することを目的としている。そのプロセスは、「冷間結晶化プロセス」として考えてもよい。

40

#### 【0077】

以下は、末梢血管に埋め込まれるポリマースキヤフォールドの作成に用いる最良の又は改良されたチューブ形成を判定するために行われた研究の検討である。この研究は、主に、2軸方向に延伸されたチューブのどのタイプが、スキヤフォールドの他の機械的特性に悪影響を及ぼすことなく、末梢血管に埋め込まれるスキヤフォールドのためのストラット破断及び亀裂伝播の速度又は数を減少させる可能性があるかを判定することに向けられた。事前のスキヤフォールドは、400~450%（RE）と20~45%（AE）との間の2軸延伸を有するチューブから形成された。

50

【 0 0 7 8 】

3つの異なる半径方向及び軸線方向延伸ペアによる2軸延伸されるPLL A前駆体チューブに用いられる処理パラメータを表1に要約する。

RE/AE (F)	延伸 熱 °C	空氣流 m <sup>3</sup> /hr (s c f h)	予熱休止 (s)	延伸速率 (mm/s)	延伸壓力 kPa (psi)	冷却時間 (s)	初期外徑 (μm)	初期內徑 (μm)	最終外徑 (μm)	最終內徑 (μm)
400/200	116 (240)	1.48(53)	3.5	0.45	1241 (180)	3.0	190	5.0	275.6	262.8
200/200	116 (240)	1.48(53)	3.5	0.45	1241 (180)	3.0	190	5.0	275.6	262.8
400/45	113 (235)	1.48(53)	4.0	0.45	758 (110)	3.0	139	5.1	275.6	251
480/45	116 (240)	1.48(53)	4.6	0.45	896 (130)	3.0	319	5.1	275.6	251.8

400 / 200、200 / 200、及び400 / 45の2軸延伸のケースに加えて、研究では、480 / 45の2軸延伸チューブを考慮した。400 / 45のケースは、スキヤフォールドのためのひとつの既存のチューブ形成を表す制御のケースである。

【0080】

表1によるチューブ形成後、チューブ及びチューブから形成されるスキヤフォールドの両方に対して、異なる2軸延伸の関数として変化する半径方向強度及び破損時における伸び等の機械的特性を評価するよう種々の試験を行った。行った試験を表2に要約し、以下で詳細に説明する：

試験	タイプ	目的	試験対象品	図
A	疲労試験（軸線方向）	異なる2軸延伸に対して、軸線方向の6ヶ月疲労中に破断したストラット／リンクの数を比較するため	V 7 9 スキヤフオールド	図2
B	破損時における伸び（軸線方向）	異なる浸漬時間及び異なる2軸延伸に対して、軸線方向における弹性特性を比較するため	イヌの骨サンプル	図3
C	破損時における伸び（半径方向）	異なる浸漬時間及び異なる2軸延伸に対して、半径方向における弹性特性を比較するため	イヌの骨サンプル	図4
D	半径方向強度及びスティフネス	異なる2軸延伸及び軸線方向疲労の前後両方にに対して、スキヤフオールドの半径方向強度の変化を比較するため	V 7 9 スキヤフオールド	図5
E	リコイル	異なる2軸延伸に対して、半径方向リコイルの変化を比較するため	V 7 9 スキヤフオールド	図6 及び 表4

各試験に対し、統計を取るために3～5個のサンプルを用いた。試験の結果を、図2乃至図6及び以下に要約する。

#### 【0082】

V79スキヤフォールド（図7、図10B、及び図11Bで説明される）は、壁厚0.28mm（0.011インチ）及び外径7mmである。イヌの骨サンプル（イヌの骨状サンプル）が作成されたチューブの壁厚及び外径はスキヤフォールドと同じであった。スキヤフォールドは、Abbott Vascular, Incから入手可能なFox SV（商標）0.018PTAカテーテルにスキヤフォールドをクリンプすることにより用意した。外径7.0スキヤフォールドを、米国特許出願13/644,347（代理人用整理番号62571.675）に記載されているプロセスに従って2.03mmの外径にクリンプした。クリンプしたスキヤフォールドを電子線殺菌し、バルーンを、PTAカテーテルに対する通常のバルーン膨張プロトコル（方式）に従って外径5.4mmまで膨張させた。試験において、スキヤフォールドは、内径5.4（スキヤフォールドの外径）のポリカーボネートブロック内へと展開される。軸線方向疲労試験において、スキヤフォールドは、内径5.0mmのチューブへと展開された。

10

#### 【0083】

試験Aは、大腿動脈に埋め込まれ、通常の歩行により生じるこれらの繰返し負荷をかけられる場合の末梢血管スキヤフォールドへの軸線方向負荷環境をシミュレートする。この種類の負荷が、スキヤフォールドストラットの破損に対する大きな要因であることが判明した。このように、これは、末梢血管スキヤフォールドの適合性を評価する良好なベンチマークであると考えられる。約100万回の軸線方向負荷サイクルは、平均的な人間による1年間の歩行を表すと推定される。好ましい実施の形態によるスキヤフォールドに対して、最も関心のある期間は6ヶ月であり、この期間は、6日間にわたる加速した周期的軸線方向負荷（6日間の経過にわたる500,000サイクル）を行うことによって推定できる。6日間の負荷期間を通して、スキヤフォールドは、温度37（体温）の水中に浸漬される。試験Aによる平均及び標準偏差値（n=5）を、図2に示す。

20

#### 【0084】

試験B及びC（材料試験）に対し、リング状及びストリップ（帯）状のイヌの骨サンプルは、レーザを用いて2軸延伸チューブから切り取られ、次いで、（スキヤフォールドが埋め込まれる前には殺菌されるように）電子線殺菌された。イヌの骨が、例えば、軸線方向疲労負荷及び（以下で検討するような）水和作用による変化を受けた場合のスキヤフォールドの挙動をより良く理解するために、2軸延伸材料の軸線方向及び周方向特性を測定するように選択された。試験B及びCの両方に対して、破損時における伸びは、3つのケースに対し室温で測定された：37の水中に6日間浸漬されたイヌの骨、37の水中に2時間浸漬されたイヌの骨、及び水中に浸漬されていないイヌの骨。

30

#### 【0085】

破損時における半径方向又は周方向の伸び（試験B）に対して、リングを、壁厚0.011及び外径7のチューブから切り取り、狭窄部（狭く形成した部分）を、周方向の破損時における伸びを測定するよう（レーザを用いて）形成した。リングに、50mm/分の速度で均一の半径方向外側の負荷をかけ、破損するまで周方向ひずみを測定した。試験Bによる平均及び標準偏差値（n=5）を図3に示す。

40

#### 【0086】

破損時における軸線方向の伸び試験（試験C）に対して、ストリップ（細くて薄い板状の部材）を（レーザを用いて）チューブから切り取り、破損時における軸線方向の伸びを測定するよう、狭窄部をそのストリップに形成した。ストリップは、50mm/分の速度で軸線方向の引張荷重をかけ、破損するまで軸線方向ひずみを測定した。試験Cによる平均及び標準偏差値（n=5）を図4に示す。

#### 【0087】

試験Dは、次の2つのケースに対するスキヤフォールドの半径方向強度及びスティフネスを推定する：軸線方向疲労試験（試験A）前後のスキヤフォールド。試験Dは、MSI

50

R X 5 5 0 R a d i a l F o r c e T e s t e r を用いて、S T M 2 0 7 6 9 1 9 に基づく試験方法 / 手順に従って、均一な半径方向内向きの力をスキャフォールドに印加する。それ以前に試験 A を受けていないスキャフォールドは、半径方向強度に対して試験した。それ以前に軸線方向疲労負荷にかけたスキャフォールドも、軸線方向における繰り返し疲労負荷後の半径方向強度及びスティフネスの変化を評価するよう試験した。5 0 0 , 0 0 0 サイクルに対して、1 H z の周波数で、試験 A の期間は6日間であり、したがって、3 7 の水中に浸漬した後の半径方向強度の変化も、半径方向強度の軸線方向疲労後評価のこの同じ試験により観察された。

#### 【 0 0 8 8 】

以前に試験 A にかけられたスキャフォールドは、試験される前に3 7 の水中に2分間、再度浸漬された。図 5 を参照すると、力とは「正規化された」力を指し、スキャフォールドの長さに関して正規化された力を意味する。したがって、単位は、単位長さ当たりの力、即ち、図 5 の場合では、N / m m である。この試験に対して用いられる軸線方向疲労後のスキャフォールドは、実質的に無傷のリングを有するスキャフォールドであった。疲労試験中、水分がスキャフォールドを可塑化し、それによって、特に材料のアモルファス相の形態学的变化を許容し、結果として、半径方向強度及びスティフネスは、発生するスキャフォールド破壊にもかかわらず増加する。

#### 【 0 0 8 9 】

試験 E は、5 . 4 m m の延伸直径からのリコイルを測定する。2 4 時間 ( n = 3 ) にわたる4 0 0 / 2 0 0 及び4 0 0 / 4 5 の2軸延伸スキャフォールドのリコイル間の比較を、図 6 に示す。下の表 3 は、1 / 2 時間（急性リコイル）、1 時間、1 日、及び7 日後のリコイルに対する平均及び標準偏差を示している。これらのリコイル測定のためのスキャフォールドは3 7 の水中に浸漬される。

#### 【 0 0 9 0 】

試験 A ( 軸線方向疲労 ) を受けたスキャフォールドのストラット及びリンクにおける破損の数を示す図 2 は、4 0 0 / 2 0 0 又は2 0 0 / 2 0 0 の2軸延伸がスキャフォールドにおける最少不具合を生じることを示している。さらに、試験は、破損した連結要素がまったく無いにもかかわらず、4 0 0 / 2 0 0 及び2 0 0 / 2 0 0 スキャフォールドに対して、4 0 0 / 4 5 及び4 8 0 / 4 5 のケースよりも統計学上有意な低い数の不連続ストラットを示している。

#### 【 0 0 9 1 】

この結果は、ストラットによって形成されるリングを軸線方向で相互に連結するリンクの破損がまったく無いにもかかわらず、4 0 0 / 2 0 0 及び2 0 0 / 2 0 0 のスキャフォールドに対して、破損したストラットの総数は、より多くのリンクが破損した場合よりも少なかったため、よりバランスのとれたR E 及びA E がリングの完全性にとって有益となり得ることを示唆している。軸線方向疲労に応じて、よりバランスのとれた2軸延伸を選択するための推論は以下のとおりである。リンクが破損すれば、リングへの荷重経路が切られるため、リンク要素にかかる全応力は少ないと推測するかもしれない。そして、より多くのリンクが破損すれば、最終的に破損するストラットはより少なくなるはずと結論付けるであろう。しかし、図 2 は、ストラットへの荷重経路が無傷である、即ち何のリンクも破損していないにもかかわらず、よりバランスのとれたR E 及びA E 、例えば、4 0 0 / 2 0 0 又は2 0 0 / 2 0 0 がより良好な結果を生じることを示唆している。

#### 【 0 0 9 2 】

図 5 は、軸線方向疲労前後のスキャフォールド ( 試験 D ) に対する正規化された半径方向強度 ( 力 / 長さ ) を示している。結果は、実質的に無傷のリングを有するスキャフォールドに対して、半径方向力が、軸線方向疲労前のスキャフォールドよりも軸線方向疲労後のスキャフォールドの方が高いことを示している。いずれか特定の理論に結び付けられることを望むことなく、発明者は、モフォロジへの影響が少なくとも部分的に水分吸収によるものであると考えている。材料は、それが水和する場合に可塑化し、増加した鎖運動性につながり、結果として、アモルファスと結晶方位に影響を及ぼすアモルファス - 結晶相

10

20

30

40

50

の界面との両方における結晶化度及び鎖転位等の形態学的变化を生じる。これらの变化は、スキャフォールドの半径方向強度を向上させることができる。水和プロセス及び結果としての形態学的变化はまた、周方向に配向される比較的高いスキャフォールド（例えば、400 / 45）を半径方向荷重状態で韧性を低くさせるが、RE対AEのより少ない比（例えば、400 / 200）に対する2軸チューブの韧性の变化も少ないと考えられる。破損時における伸びは、ポリマーにとって良好な韧性の指標である。実際に、スキャフォールドの骨格として用いるのに適したポリマーに関して、多くの場合、破損時におけるより高い伸びもまた韧性の増加を示している。

#### 【0093】

注目すべきことに、図5において、400 / 45及び480 / 45の2軸延伸を有するスキャフォールドの半径方向強度と、400 / 200の2軸延伸を有するスキャフォールドの半径方向強度との間にほとんど差が無い。そうではなく、400 / 45における結晶構造／ポリマー鎖の配向が400 / 200よりもはるかに多いため、相違はより大きいだろうと、予想されていたであろう。軸疲労前後の両方に対して、400 / 200の2軸延伸を有するスキャフォールドの半径方向強度は、400 / 45及び480 / 45の2軸延伸を有するスキャフォールドにおけるものと略同じである。図5は、よりバランスのとれた半径方向及び軸線方向延伸が、以前であれば結論付けられたかもしれないような、半径方向強度（又はスティフネス）への悪影響を有していないことを示している。

#### 【0094】

試験E（図6及び表3）では、異なる2軸延伸に対するスキャフォールドのリコイルが測定された。結果は、よりバランスのとれた2軸延伸が7日後の低いリコイルとリコイルの早い段階での収束の両方を生じることができることを示している。

10

20

30

表3

RE/AE	急性リコイル	1時間	1日	7日
400 / 45	4.9%±0.4%	6.9%±0.5%	8.1%±0.7%	7.6%±0.4%
480 / 45	3.6%±0.6%	7.0%±1.4%	8.1%±0.5%	6.2%±1.2%
400 / 200	3.7%±0.2%	6.5%±0.6%	6.2%±0.4%	5.7%±1.2%
200 / 200	4.5%±0.9%	8.1%±0.3%	8.0%±0.7%	7.3%±1.2%

#### 【0095】

表3が400 / 200に対して示すように、早い段階での収束と1時間後の単調に減少するリコイルとの両方がある。1日後の動向（400 / 45との比較）を図6に示す。したがって、リコイルは、よりバランスのとれた2軸延伸に対して、より少なく、早く収束する。

#### 【0096】

先に示した試験B及びCはイヌの骨を用いる材料試験である。図4は、乾燥状態、2時間浸漬、及び6日浸漬のイヌの骨のサンプルに対する破損時における半径方向又は周方向の伸びを示している。ここでは、破損時における半径方向伸びに全体的な低下がある。

40

#### 【0097】

図3は、乾燥状態、2時間浸漬、及び6日間浸漬のイヌの骨のサンプルに対する破損時における軸線方向伸びを示している。乾燥状態及び2時間の浸漬時間に対して、破損時における伸びは、それぞれのケースに対して、同じままであるか、僅かに減少するかのいずれかである。乾燥状態、2時間、及び6日間の材料の（弾性）係数／スティフネスに対する同様の測定は、長時間、材料が水中に浸漬されると減少することを示している。

#### 【0098】

しかし、37の水中に6日間浸漬された後、破損時における伸びは、400 / 45及

50

び 480 / 45 のケースに対して劇的に低下する。係数及び破損時における伸びの両方が、水和作用が増加するとともに低下することを見出したため、材料の韌性（又は材料を破壊するために必要なひずみエネルギー）は、水和し、バランス度が低い 2 軸延伸ケースに対して著しく低下する。400 / 45 及び 480 / 45 のイヌの骨を試験する場合、軸線方向におけるそれらの最終的なひずみは、劇的に低下する。

#### 【0099】

以前に検討したように、出願人は、この結果を、水和 / 可塑化効果によるポリマーの材料の形態学的变化によって説明できると考えている。200 % の軸線方向ひずみにより、水和後の方向の変化は、45 % の軸線方向ひずみケースと比較して劇的に低い。400 / 45 ケースにおいては、ほとんどのポリマー鎖は、略周方向の配向を有しており、これは、軸線方向結合力が分子間力によって主に提供されることを意味する。材料を相互に保持するこれらの分子間力は、（材料が湿潤状態で可塑化され、高温で埋め込まれる結果として）Tg が低下するにつれて、実質的に弱まり、それによって、エントロピーとしてより多くの鎖運動を可能にし、自由体積が増加する。400 / 200 のケースにおいて、より大きい軸線方向結合力が、ポリマー鎖の骨格によって提供される。このモフォロジは、鎖の細密充填、ひずみが誘導する追加の結晶性、及び結晶構造の軸線方向配向によって、物理的な架橋結合の可能性を生み出す。濡れた場合、鎖は、初期水和プロセス中にそれらの配向のうちのいくつかを失うかもしれないが、鎖が材料降伏前に長距離を滑る必要があるので、降伏ひずみはそれ程の影響を受けない。

10

#### 【0100】

軸線方向において、主要な結合力は、ポリマー鎖骨格によって提供される。ポリマー鎖骨格は、軸線方向でより多く配向され、鎖の細密充填、ひずみが誘導する追加の結晶性、及び結晶構造の軸線方向配向によって、物理的な架橋結合の可能性を生み出す。濡れた場合、軸線方向における配向の喪失は、結果として、軸線方向における降伏ひずみ及び係数の低下を招く。

20

#### 【0101】

材料試験からの係数データは、半径方向及び軸線方向成分を示している。スキヤフォールドの頂部及び冠部（半径方向負荷の間に高い応力領域）は、ポリマー鎖のための半径方向及び軸線方向の両方向成分がスティフネス挙動に寄与できる特定の角度で配向される。報告されたスティフネスは、周方向に圧縮されたスキヤフォールドに関して試験された。材料の軸線方向疲労試験において、スキヤフォールドは、軸線方向に負荷がかけられる。それは、長手方向軸線に沿ったリンクを介するリングへの荷重経路を提供する。半径方向圧縮ケースに対して、軸線方向延伸は、軸線方向疲労結果における半径方向延伸よりも、結果においてより重要な役割を果たすかもしれない。

30

#### 【0102】

上記の試験結果は、よりバランスのとれた 2 軸延伸、例えば、400 / 200 又は 200 / 200 が、半径方向及び軸線方向の両方のスキヤフォールドの破損耐性に恩恵をもたらす傾向があり、リコイルを低減し、及び / 又はリコイルを短い時間で定常状態に収束させ、そして、末梢血管に埋め込まれた後の材料の強度特性の劇的な変化が少ないことを示している。

40

#### 【0103】

この試験に基づいて、バランスのとれた 2 軸延伸の最適な組み合わせを選択することによって、末梢血管において用いるための末梢血管スキヤフォールドの適合性が向上することが結論付けられた。表 4 は、480 / 45、400 / 45、400 / 200、及び 200 / 200 の 2 軸延伸ケースの試験からの結果を要約し、破損時における半径方向及び軸線方向の伸びを比較している。

表4

延伸比 (R E / A E)		(破損時における半径方向伸び) / (破損時における軸線方向伸び)	
480 / 45	10.7	—	—
400 / 45	8.9	38 / 5.5	6.9
400 / 200	2	31 / 38	0.82
200 / 200	1	48 / 35	1.37

10

## 【0104】

破損時における軸線方向対半径方向の伸びの比は、全体のゆがみの度合い(形状の変化)の大きさである。高い比は、軸線方向及び半径方向負荷の間のより大きなゆがみを意味する。

## 【0105】

この基準を用いて、400 / 200 のケースが、末梢血管スキャフォールド環境に対する最良の総合的な機械的特性を提供したと考えられる。試験データに基づいて、改良された末梢血管スキャフォールド製品を提供できるチューブの材料又は処理特性に関して、以下の結論に到達した。実施の形態において、2軸延伸は、半径方向において約400 ~ 500から、そして、軸線方向において約150 ~ 200からの範囲に及んでいてもよい。実施の形態において、R E / A E の比は約2と1の間、2.5対1、3対1、及び4対1であってもよい。

20

## 【0106】

以下は、開示に従って構成されるチューブからできるスキャフォールドの好ましい実施の形態の説明である。

## 【0107】

図1の、強化され、韌性を増した円筒形ポリマーチューブは、スキャフォールド構造に形成される。一の実施の形態において、その構造は、図7に示すようなパターン200を形成する複数のストラット230及びリンク234を有している(パターン200は平面図又は平坦化図で示されている)。ここで図2は、クリンプ前と、スキャフォールドがバルーン膨張によって血管内で塑性的又は不可逆的にクリンプ状態から展開状態まで変形された後とのスキャフォールドのパターンに関するものである。したがって、図7のパターン200は、軸線A-Aがスキャフォールドの中心軸線又は長手方向軸線と平行であるよう(図8の3次元空間で部分的に示すような)管状スキャフォールド構造を表している。図8は、クリンプ前又は展開後の状態のスキャフォールドを示す。図8から分かるように、スキャフォールドは、略管状の本体を画成するストラットとリンクとのフレーム構造を有する。図1の変形される円筒形チューブは、レーザ切断装置、好ましくは、ヘリウムガスを切断時の冷却剤として使用するピコ秒緑色光レーザによって、図7~図8で説明する、ストラット及びリンクでできたこのオープンフレーム構造に形成されてもよい。

30

## 【0108】

図7を参照すると、パターン200は、ストラット230によって形成される長手方向に離間したリング212を含んでいる。ストラットによって形成される8つの冠部又は頂部がある。リング212は、それぞれが軸線A-Aと平行に延在する2つ以下のリンク234によって隣接リングに接続される。スキャフォールドパターン(パターン200)のこの第1の実施の形態において、2つのリンク234が、2つの隣接するリングのそれとに内部リング212を接続する。内部リング212とは、図7において、その左右に一つずつのリングを有するリングである。このように、リング212bは、2つのリンク234によってリング212cに、そして、2つのリンク234によってリング212aに

40

50

接続される。端部リング（不図示）は、ただ1つの別のリングに接続される端部リングである。

#### 【0109】

リング212は、冠部207、209、及び210に接続されるストラット230によって形成される。リンク234は、冠部209（W字形冠部）及び冠部210（Y字形冠部）でストラット230に接合される。冠部207（自由冠部）はそれに接続されるリンク234を持っていない。冠部中央から一定の角度で冠部207、209、及び210から延在するストラット230、すなわち、リング212は、パターン200の正弦波形とは対照的に、略ジグザグ形状であるのが好ましい。このように、この実施の形態において、隣接する冠部207と209/210間の長手方向距離であるリング212の高さは、冠部において、冠部角度で接続する2つのストラット230の長さから導出されてもよい。実施の形態によっては、異なる冠部同士の角度は、リンク234が自由冠部又は未接続冠部、W字形冠部又はY字形冠部、に接続されているかどうかによって変わる。

10

#### 【0110】

リング212のジグザグ変化は主に、スキャフォールドの周で（すなわち、図7の方向B-Bに沿って）生じる。ストラット212の重心軸線は主に、スキャフォールドの長手方向軸線から略同じ半径方向距離にある。リングを形成するストラット間の実質的にすべての相対運動も、クリンプ及び展開中に、半径方向ではなく軸線方向に生じるのが理想である。より詳細に以下説明するが、ポリマースキャフォールドは、位置合わせ不良及び/又は印加される不均一な半径方向負荷により、このようには変形しないことがある。

20

#### 【0111】

リング212は、クリンプ中に、より小さい直径につぶすことができ、血管内での展開により大きな直径に拡張できる。開示の一の態様によれば、クリンプ前直径（例えば、スキャフォールドが切り出される軸線方向及び半径方向に拡張（延伸）したチューブの直径）は常に、送達バルーンの膨張時に生成できる、すなわち可能な最大に拡張されたスキャフォールドの直径以上である。

20

#### 【0112】

スキャフォールド構造の第2の実施の形態のパターンは図9に示すパターン300である。パターン200と同様に、パターン300は、ストラット330によって形成される長手方向に離間したリング312を含んでいる。各リング312のストラットによって形成される12の頂部又は冠部がある。リング312は、それぞれが軸線A-Aと平行に延在する2つ以下のリンク334によって隣接リングに接続される。上記の図7に関するリンク212、ストラット230、リンク234、及び冠部207、209、210に関連する構造の説明は、第2の実施の形態のそれぞれのリンク312、ストラット330、リンク334、及び冠部307、309、及び310にも適用されるが、第2の実施の形態においては、パターン300の各リング312は、8つではなく、12の頂部又は冠部が存在する点を除く。

30

#### 【0113】

図10A及び図10Bは、それぞれ、パターン300及び200のそれぞれと関連する閉じられたセル要素の繰返しパターンの態様を示す。図10Aは破線で囲んだボックスVAで囲まれたパターン300の一部を示し、図10Bは破線で囲んだボックスVBで囲まれたパターン200の一部を示している。そこでは、セル304及びセル204をそれぞれ示す。図10A、図10Bにおいて、垂直軸線基準が軸線B-B及び長手方向軸線A-Aによって示されている。パターン200において、リンク212の各対によって形成される2つのかかるセル204があり、例えば、2つのセル204が、リンク212b及び212cと、このリンク対を接続するリンク234とによって形成され、別の2つのセル204が、リンク212a及び212bと、このリンク対を接続するリンクとによって形成される等である。同様に、リンク312b及び312cと、このリンク対を接続するリンク334とによって形成される2つのセル304が存在し、別の2つのセル304は、リンク312a及び212bと、このリンク対を接続するリンクとによって形成される等

40

50

である。

#### 【0114】

図10Aを参照すると、セル304の空間336は、図示の長手方向に離間するリング312b部分及び312c部分と、リング312b部分と312c部分とを接続する円周方向に離間する平行なリンク334a及び334cとによって囲まれている。リンク334b及び334dは、互いに平行に延在し、それぞれ図9の左右に隣接するリングにセル304を接続する。リンク334bはW字形冠部309においてセル304に接続している。リンク334dはY字形冠部310においてセル304に接続している。「W字形冠部」とは、冠部309においてストラット330とリンク334bとの間に延在する角度が鋭角である(90°未満)冠部を指す。「Y字形冠部」とは、冠部310においてストラット330とリンク334dとの間に延在する角度が鈍角である(90°超)冠部を指す。Y字形冠部およびW字形冠部に対する同じ定義を、セル204にも適用する。冠部で接続されるリンク334が無い8つの冠部として理解されるであろう、セル304の8つの未接続又は「U字形冠部」307がある。セル304のY字形冠部又はW字形冠部の間には、常に2つのU字形冠部がある。

10

#### 【0115】

図10Aのセル304の更なる態様は、それぞれの冠部307、309、及び310に対する角度を含む。これらの角度は図11Aで特定されている。パターン300を有するスキヤフォールドに対しストラット330はストラット幅363aとストラットの長さ364を有し、リンク334はリンク幅363bを有している。各リング312はリング高さ365を有する。冠部における半径は一般に、互いに等しくない。冠部の半径を図11Aで特定する。パターン300のセル304は対称セルとみてもよく、そのため、図示のように、W字形冠部及びY字形冠部の各側部に2つのU字形冠部を常に有する。

20

#### 【0116】

図10Bを参照すると、セル204のスペース236は、図示の長手方向に離間するリング212b部分及び212c部分と、これらのリングを接続する円周方向に離間し平行なリンク234a及び234cとによって囲まれている。リンク234b及び234dは、それぞれ図7の左右に隣接するリングにセル204を接続する。リンク234bはW字形冠部209においてセル236(204)に接続している。リンク234dはY字形冠部210においてセル236(204)に接続している。セル204には4つの冠部207があり、これらは冠部において接続されるリンク234が無い4つの冠部として理解されるであろう。また、セル204も対称セルとみてもよく、そのため、図示のように、W字形冠部及びY字形冠部の各側部に1つのU字形冠部を常に有する。

30

#### 【0117】

図10Bのセル204の更なる態様は、それぞれの冠部207、209、及び210に対する角度を含む。これらの角度は、図10Bにおいて角度267、269及び268として特定されており、それぞれが冠部207、209及び210に関連している。パターン200を有するスキヤフォールドに対しストラット230はストラット幅263aとストラットの長さ264を有し、冠部207、209、210は冠部幅270を有し、リンク234はリンク幅263bを有している。各リング212はリング高さ265を有している。冠部の半径は、図10Bにおいて内側半径272および外側半径273として特定されている。

40

#### 【0118】

V79及びV80の両方とも対称セル設計である。「対称」セル設計(図10A及び図10Bに示すような)は、W字形冠部又はY字形冠部の各側部に等しい数のU字形冠部を有している。非対称セル設計の事例は、US2011/0190871に記載されているようなV23スキヤフォールドパターンである。

#### 【0119】

V80とV79との間の著しい違いは、V79(及び以下に説明する他の設計)が8つの頂部及び2つのリンクを有することに対して、V80設計は12の頂部及び2つのリン

50

クを有することである。他の設計よりも多くの頂部／冠部を有し、それ故より短いバーアームを持つので、V80のストラット密度は高い。例えば、60mmのV80スキヤフォールドは、33個のリング及び、合計で396のリングストラット／スキヤフォールドを有する。このことは、V79設計の合計216個のリングストラット（27リング×8ストラット／リング）／スキヤフォールド、及び、V59の200リングストラット／スキヤフォールドと比較できる。生体内試験では、高い密度のストラットをもって、V80では、後期管腔損失が低いことを示している。

#### 【0120】

米国特許出願第13/194,162号（整理番号104584.19）で詳細に説明されているように、スキヤフォールドのクリンプは、ポリマーのガラス転移温度よりも低いが、その付近の温度までポリマー材料を加熱することを含んでいる。一の実施の形態において、クリンプ中のスキヤフォールドの温度は、PLLAのガラス転移温度よりも約5～10度低い温度まで上昇される。最終的なクリンプ直径にクリンプされるとき、クリンプジョー（クリンプ具）は、最終的な静置時間の間、最終クリンプ直径に保持される。つぶれ回復性を有するポリマースキヤフォールドをクリンプするこの方法は、クリンプジョーが外された場合のリコイルの低減に有利である。最終的な静置時間後、スキヤフォールドはクリンパ（クリンプ装置）から外され、拘束用シース（鞘）がリコイルを最小限にするよう直ちにスキヤフォールドに取り付けられる。かかるシースの実例は米国特許出願第13/118,311（62571.534）に記載されている。

10

#### 【0121】

本発明の特定の実施の形態を示し、説明してきたが、当業者にとって、変更及び改変が本発明の広範な態様において本発明から逸脱することなく行われてもよいことは、明らかであろう。したがって、添付特許請求の範囲は、それらの適用範囲内で、本発明の真正な精神及び適用範囲内に入るような、かかる変更及び改変を包含する。

20

#### 【符号の説明】

#### 【0122】

200、300 パターン

204 セル

207、209、210、307、309、310 冠部

30

212、312 リング

230、330 ストラット

234、334 リンク

363 ストラット幅、リンク幅

364 ストラット長

【図 1】

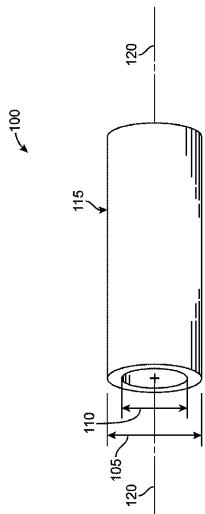


FIG. 1

【図 2】

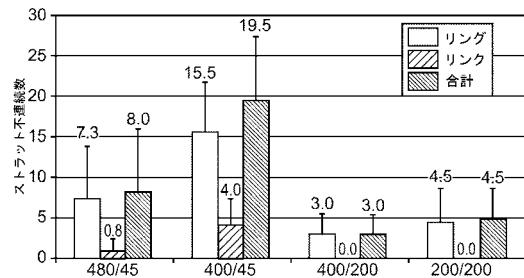


FIG. 2

【図 3】

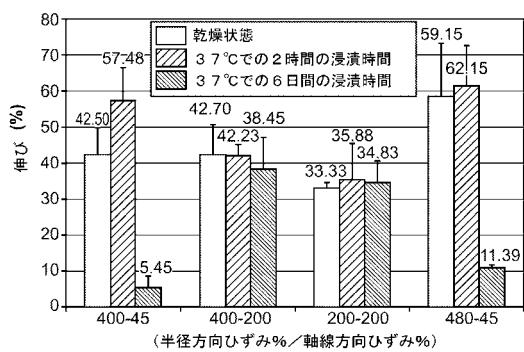


FIG. 3

【図 4】

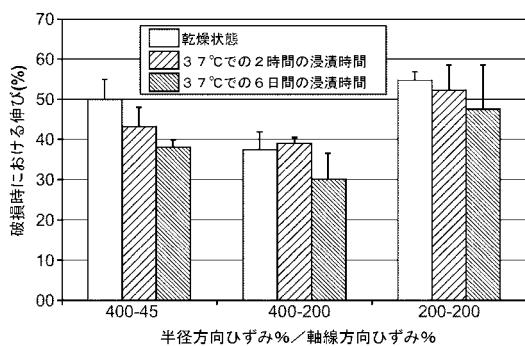


FIG. 4

【図 5】

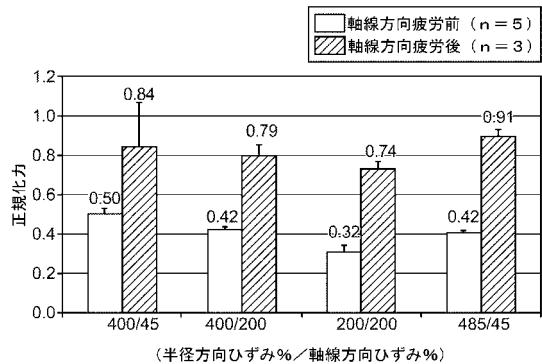


FIG. 5

【図 6】

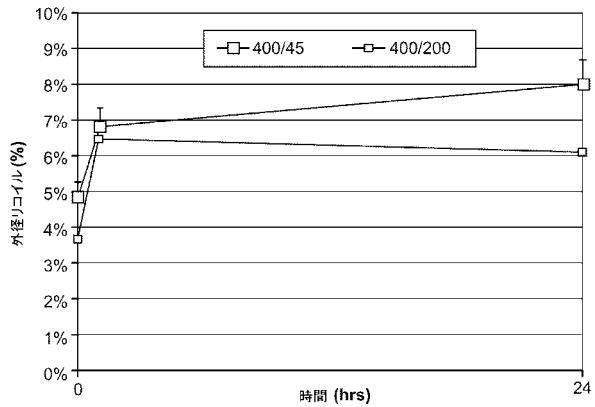


FIG. 6

【図 7】

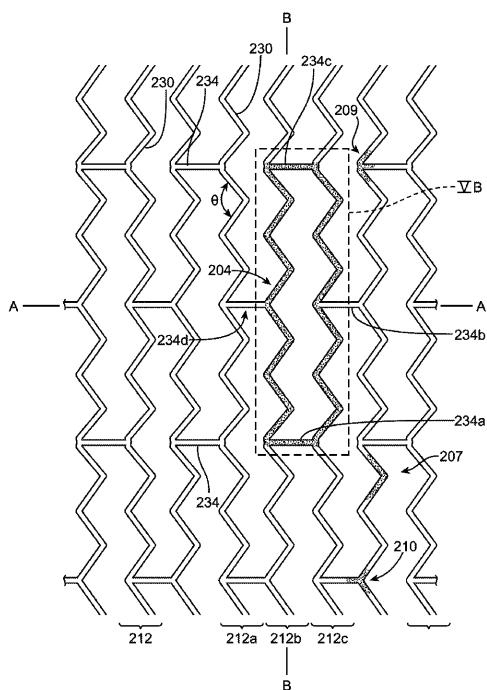


FIG. 7

【図 8】

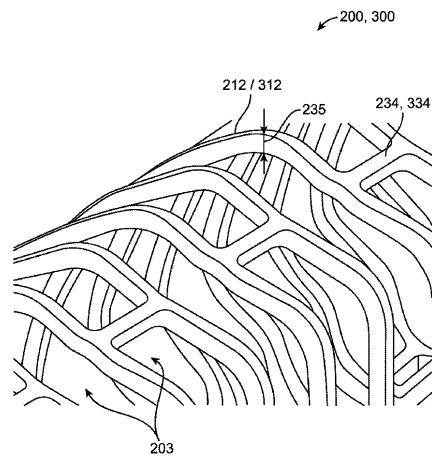
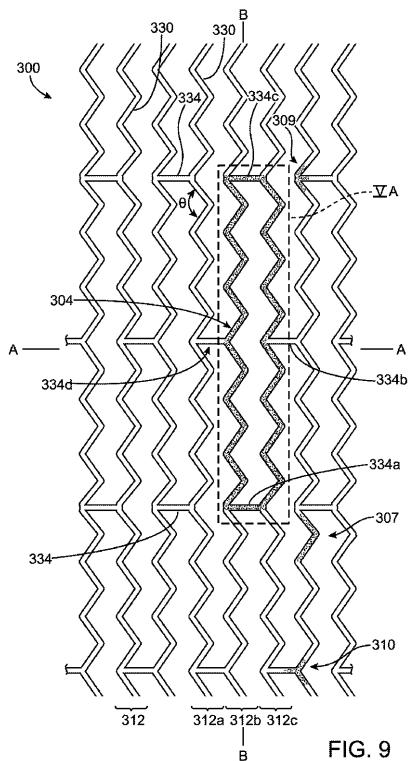


FIG. 8

【図9】



**FIG. 9**

【図10A】

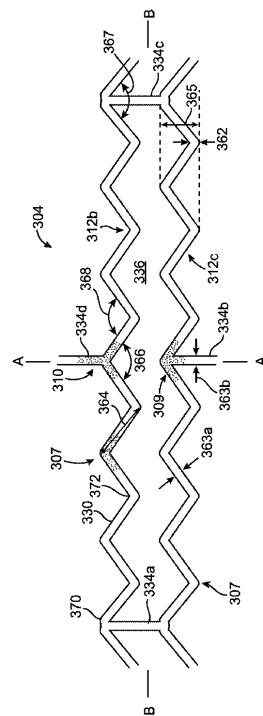


FIG. 10A

【 図 1 0 B 】

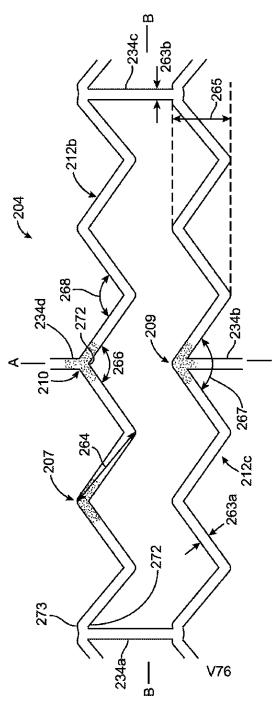


FIG. 10B

【 図 1 1 A 】

特質	図10A			V8.0 4.0mm/シーラーの公称値、マーク無 均一分布 内部パターン: UUWUUYYUWWUUY	コメント
	全長	項目	インチ	mm	
リンク数 リンク当たりのリンク数	-	-	0. 0.0	1.7	
リンク当たりの距離数	-	-	-	2	
切断チューブ外径	-	-	0. 2.76	7	
壁厚	-	-	0. 0.11	0	2.79
ストラット幅	3.63	-	0. 0.08	0	2.00
リンク幅	3.63	-	0. 0.08	0	2.00
近位ストラット長さ	3.64	-	0. 0.47	1	2.00
角度 (U) 一度	-	-	0. 0.52	1	3.22
角度 (W) 一度	3.68	-	-	-	8.1
角度 (Y) 一度	3.67	-	-	-	8.1
角度 (Z) 一度	3.66	-	-	-	8.1
内半径 (U)	-	-	-	-	6.6
外半径 (U)	3.72	-	0. 0.07	0	1.8
内半径 (W)	-	-	3.72	0. 0.07	0. 1.8
外半径 (W)	3.72	-	0. 0.15	0	3.8
内半径 (Y)	-	-	3.72	0. 0.07	0
外半径 (Y)	3.72	-	0. 0.15	0	3.8

FIG 11A

【図 1 1 B】

特質	図10B 項目	V79 mm	インチ	その他
全長	—	—	1.48	37.7
リンク数	—	—	—	17
リンク当たりのリンク数	—	—	—	2
リンク当たりの頂部数	—	—	—	8
切断チューブ外径	—	—	0.28	7
壁厚	—	—	0.011	0.279
ストラップ幅	2.63a	—	0.012	0.300
リンク幅	2.63b	—	0.008	0.300
ストラップ長さ	2.64	—	0.69	1.740
角度(U)一度	2.68	—	—	8.1
角度(W)一度	2.67	—	—	8.1
角度(Y)一度	2.66	—	—	8.1
内半径(U)	2.72	—	0.0071	0.18
外半径(U)	2.73	—	0.019	0.48
内半径(W)	2.72	—	0.0071	0.18
外半径(W)	2.73	—	0.019	0.48
内半径(Y)	2.72	—	0.0071	0.18
外半径(Y)	2.73	—	0.019	0.48

FIG. 11B

【図 1 2 A】

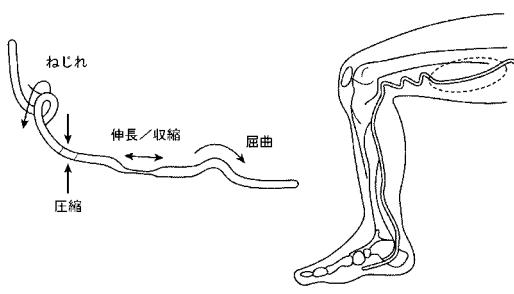


FIG. 12A

【図 1 2 B】

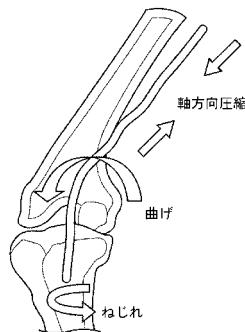


FIG. 12B

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		
		International application No PCT/US2013/070947
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61F2/915 B29C49/08 B29C55/26 A61L31/14 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbol) <b>A61F B29C A61L</b>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <b>EPO-Internal</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/062638 A1 (GLAUSER THIERRY [US] ET AL) 17 March 2011 (2011-03-17)	1,2, 8-11, 13-18
Y	paragraphs [0007], [0016], [0043] - [0045], [0077], [0078], [0094], [0123]. [0124]; figures 4,9	3-7,12
Y	US 2011/190871 A1 (TROLLSAS MIKAEL [US] ET AL) 4 August 2011 (2011-08-04) paragraphs [0049], [0050], [0067], [0166]	3-7,12
A	US 2012/165920 A1 (MEYER MICHAEL P [US] ET AL) 28 June 2012 (2012-06-28) paragraph [0045]	1,14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search  <b>6 March 2014</b>		Date of mailing of the international search report  <b>13/03/2014</b>
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <b>Skorovs, Peteris</b>

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/US2013/070947

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 2011062638 A1	17-03-2011	CN	102497970 A	13-06-2012
		EP	2477797 A2	25-07-2012
		JP	2013504459 A	07-02-2013
		US	2011062638 A1	17-03-2011
		US	2013187313 A1	25-07-2013
		WO	2011031872 A2	17-03-2011
<hr/>				
US 2011190871 A1	04-08-2011	CN	102740806 A	17-10-2012
		EP	2528555 A1	05-12-2012
		US	2011190871 A1	04-08-2011
		US	2014031921 A1	30-01-2014
		US	2014039604 A1	06-02-2014
		US	2014058499 A1	27-02-2014
		WO	2011094621 A1	04-08-2011
<hr/>				
US 2012165920 A1	28-06-2012	EP	2658485 A1	06-11-2013
		US	2012165920 A1	28-06-2012
		WO	2012091770 A1	05-07-2012

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100100398

弁理士 柴田 茂夫

(74)代理人 100131820

弁理士 金井 俊幸

(74)代理人 100155192

弁理士 金子 美代子

(72)発明者 ンゴ,マイケル フイ

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 ムスタファ,サミット

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94085 サニーベール,カリエンテ ドライブ 642  
,アパートメント #32

(72)発明者 ホッサイニー,サイード

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94544 ヘイワード,ベロ ビュー プレイス 298  
85

(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,ホスター レーン 5989

F ターム(参考) 4C167 AA44 AA45 AA55 BB12 BB26 BB27 CC09 DD01 FF05 GG02

GG43