

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6026507号

(P6026507)

(45) 発行日 平成28年11月16日(2016.11.16)

(24) 登録日 平成28年10月21日(2016.10.21)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 L 31/00 (2006.01)

A 6 1 L 31/00 P

A 6 1 F 2/945 (2013.01)

A 6 1 F 2/945

請求項の数 14 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2014-508336 (P2014-508336)  
 (86) (22) 出願日 平成23年10月26日(2011.10.26)  
 (65) 公表番号 特表2014-516641 (P2014-516641A)  
 (43) 公表日 平成26年7月17日(2014.7.17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/057932  
 (87) 国際公開番号 W02012/148452  
 (87) 国際公開日 平成24年11月1日(2012.11.1)  
 審査請求日 平成26年10月24日(2014.10.24)  
 (31) 優先権主張番号 13/093,755  
 (32) 優先日 平成23年4月25日(2011.4.25)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 509268314  
 アボット カルディオバスキュラー シス  
 テムズ インコーポレーテッド  
 Abbott Cardiovascul  
 ar Systems Inc.  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95  
 054 サンタクララ, レイクサイド ド  
 ライブ 3200  
 3200 Lakeside Drive  
 , Santa Clara, Califo  
 rnia 95054, United S  
 tates 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】 電子ビーム照射後のポリマー医療機器のコンディショニング

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマーステントを調整して製造する方法であって：

ポリマースキャフォールドを有するポリマーステントを、ある期間、30 に等しい、  
 30 にほぼ等しい、または30 を超える温度で、かつ、最大で前記ポリマースキャフ  
 ォールドのガラス転移温度より15 低い温度に暴露する第1の曝露ステップを含み、前  
 記期間は少なくとも8時間であり；

前記ポリマーステントは、前記第1の暴露前に送達機器へクリンピングされ、パッケー  
 ジ化され、および、電子ビーム放射線で滅菌され；

前記ポリマースキャフォールドは、前記ガラス転移温度より高い温度で応力を加えて変  
 形させたポリマー成形品から形成され；

前記ポリマー成形品の前記ガラス転移温度は、25 を超え；

前記第1の暴露の温度は、±3 以内に管理される；

ポリマーステントの製造方法。

【請求項 2】

前記ポリマー成形品は、ポリマーチューブであり、

応力を加えた前記変形は、前記ポリマーチューブの径方向への拡張を含む、

請求項1の方法。

【請求項 3】

前記ポリマースキャフォールドは、ポリ(L-ラクチド)、ポリマンデリド、ポリ(D

10

20

Ｌ-ラクチド）、ポリグリコリド、ポリ（Ｌ-ラクチド-ｃο-グリコリド）、および全ての比率でのそれら全ての組合せから選定されるポリマーを含む、

請求項１または請求項２の方法。

【請求項４】

前記第１の暴露の温度は、最大で前記ポリマースキャフォールドの前記ガラス転移温度より２０ 低い、

請求項１～請求項３のいずれか１項の方法。

【請求項５】

前記第１の暴露の期間は、８時間～２０日であり、

前記第１の暴露の温度は、３２ ～４０ である、

請求項１～請求項４のいずれか１項の方法。

10

【請求項６】

前記第１の暴露の期間は、１日～１０日である、

請求項５の方法。

【請求項７】

前記第１の暴露の期間は、２日～６日である、

請求項６の方法。

【請求項８】

前記第１の暴露の温度は、３５ ～４０ の範囲である、

請求項７の方法。

20

【請求項９】

前記ポリマースキャフォールドを有する前記ポリマーステントを、ある期間、３５ に等しい、または３５ を超える温度で、かつ前記ポリマースキャフォールドの前記ガラス転移温度より最大で１０ 高い温度に暴露する第２の暴露ステップをさらに含み、

前記第２の暴露の期間は、４時間～１０日間の範囲であり、前記ポリマーステントが送達機器にクリンピングされた後であって、前記ポリマーステントが滅菌される前に行い、

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記第２の暴露の温度を±３ 以内に管理する、

請求項１～請求項４のいずれか１項の方法。

【請求項１０】

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記第２の暴露の期間は、１６時間～４８時間であり、

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記第２の暴露の温度は、４５ ～６５ である、

、

請求項９の方法。

【請求項１１】

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記第２の暴露の期間は、１６時間～３２時間であり、

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記第２の暴露の温度は、５０ ～６５ である、

、

請求項１０の方法。

40

【請求項１２】

前記ポリマーステントは、４０ ～５０ の範囲の温度で送達機器へクリンピングされる、

請求項１～請求項４、請求項９～請求項１１のいずれか１項の方法。

【請求項１３】

前記滅菌後の前記第１の暴露の温度は、３３ ～３７ であり、

前記滅菌後の前記第１の暴露の期間は、３２時間～８４時間の範囲である、

請求項１２の方法。

【請求項１４】

前記ポリマーステントは、送達機器上に４８ の温度でクリンピングされ、

50

前記滅菌後の前記第 1 の暴露の温度は、35 であり、  
前記滅菌後の前記第 1 の暴露の期間は、48 時間～72 時間の範囲である、  
請求項 13 の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2010 年 8 月 20 日に出願された同時係属の米国特許出願第 12 / 860 , 681 号の一部継続出願であり、2010 年 4 月 21 日に出願された同時係属の米国特許出願第 12 / 764 , 803 号の一部継続出願でもある。全ての図面を含むこれら明細書全体を引用して本明細書に援用する。

10

【0002】

技術分野

本発明は、生体吸収性ポリマーからステントを製作する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

本発明は、体内の管腔への埋め込みに適合する、径方向に拡張可能なエンドプロテーゼに関する。「エンドプロテーゼ」は体内に配置される人工装具である。「管腔」は血管等の管状臓器の内腔を指す。ステントはエンドプロテーゼの一例である。ステントは一般に円筒状の器具であり、血管や、尿道および胆管等の他の解剖学的な管腔の一部を開通したままに保ち、時にはそれらを拡張する機能を有する。ステントは、血管内のアテローム硬化性狭窄の治療に使用されることが多い。「狭窄」とは、体内の通路または開口部が狭くなっている、または収縮していることを指す。このような治療において、ステントは体内の血管を補強し、血管系の血管形成術後の再狭窄を防ぐ。「再狭窄」は、(バルーン血管形成術、ステント埋込術、または弁形成術による)治療が明らかに成功した後に、再発する血管や心臓弁の狭窄を指す。

20

【0004】

ステントは、ワイヤ、チューブまたはシートの材料を円筒形にロール加工して成形することができる構造要素、またはストラットを相互連結したパターンつまり網状組織を含むスキャフォールド(骨格)で構成されるのが典型的である。このスキャフォールドは、通路つまり管腔の壁を物理的に開通したままに保持し、所望するなら拡張することもできるのでその名称が付けられた。典型的には、ステントは、治療部位に送達されて展開できるように、カテーテル上で圧縮またはクリンピング(圧着)される。送達には、カテーテルを用いてステントを血管等の細い管腔に挿入するステップと、治療部位までステントを運ぶステップとが含まれる。展開には、所望の部位に到達した時に、ステント径を拡げるステップが含まれる。ステントによる機械的な治療行為は、バルーン血管形成術と比較して再狭窄の発生率が低い。それでも、再狭窄は依然として深刻な問題である。ステントを入れた部位で狭窄が再発した場合は、これら組織の病変をバルーンだけで治療した場合と比べて治療の選択肢が限られるので、その治療が困難になることがある。

30

40

【0005】

ステントは機械的な治療への使用に限らず、生物学的療法を提供する手段としても使用される。生物学的療法では、投薬ステントを用いて局部に薬品を投与する。投薬ステントは、金属製またはポリマー製のスキャフォールドの表面を、薬品を含むポリマー製キャリアで被覆して作製できる。ポリマー・スキャフォールドに薬品キャリアとしての機能を持たせることもできる。

【0006】

ステントは生分解性であることが好ましい。多くの治療用途では、ステントは、例えば、血管開通の維持および/または薬品送達等の意図した機能が達成されるまでの限られた時間だけ、体内に存在している必要がある。従って、生体吸収性ポリマー等の生分解性、

50

生体吸収性、および／または生体内分解性の素材で作製されるステントは、治療におけるそれらの必要性を果たした後にのみ完全に溶解するよう構成されるべきである。

【 0 0 0 7 】

ポリマーから医療機器を作製する場合の課題の1つは、処理中および処理後の両方でポリマーの特性が変化し得ることである。これらの特性には、生体内吸収動特性はもとより強度や靱性等の機械的特性が含まれる。ステントの作製プロセスにおける処理ステップは、ステント治療に極めて重要となる、特定範囲の強度、靱性および生体内吸収性をステントが維持するように、つまりそれらを植え付けるように設計できる。場合によっては、追加処理操作中に、および／または保管時間の関数として、ポリマーの特性を変更できる。従って、特性の好ましくない変化を抑制または除去する方法、および／またはそれらの影響を改善する方法が必要とされる。

10

【発明の概要】

【 0 0 0 8 】

本発明の様々な実施の形態には、ポリマーステントのコンディショニング（調整して製造すること）の方法が含まれる。本方法は、以下の操作を含み得る：ポリマースキャフォールドを有するポリマーステントを、ある期間、30 に等しい、またはほぼ30 に等しい、または30 を超える温度で、かつ、最大でポリマースキャフォールドのガラス転移温度より約15 低い温度に暴露するステップ。この期間を少なくとも8時間とすることができる。ポリマーステントを、暴露前に送達機器にクリンピングし、パッケージ化し、滅菌しておいてもよい。ポリマースキャフォールドは、ガラス転移温度より高い温度で応力を加えて変形したポリマー成形品から形成でき、そのポリマー成形品のガラス転移温度は25 を超える。暴露温度は±3 以内に管理すればよい。

20

【 0 0 0 9 】

本発明の一態様では、ポリマー成型品はポリマーチューブでもよく、応力による変形にはポリマーチューブの径方向への拡張が含まれてもよい。

【 0 0 1 0 】

本発明の別の態様では、ポリマースキャフォールドには、ポリ(L-ラクチド)、ポリマンデリド、ポリ(DL-ラクチド)、ポリグリコリド、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)、およびあらゆる比率におけるそれら全ての組合せから成るグループから選定されるポリマーを含んでもよい。

30

【 0 0 1 1 】

本発明の別の態様では、暴露温度は、最大でポリマースキャフォールドのガラス転移温度より20 低い温度であってもよい。

【 0 0 1 2 】

本発明の別の態様では、暴露期間は約8時間～約20日であり、暴露温度は約32 ～約40 であってもよい。

【 0 0 1 3 】

本発明の別の態様では、暴露期間は約1日～約10日または約2日～約6日であってもよい。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の態様では、暴露温度は約35 ～約40 の範囲であってもよい。

40

【 0 0 1 5 】

本発明の別の態様では、本方法には、ポリマーステントを、ある期間、35 または35 を超える温度であって、かつポリマースキャフォールドのガラス転移温度より最大で約10 高い温度に暴露するステップを含んでもよく、この期間は、約4時間～約10日間とし、この暴露は、ポリマーステントが送達機器上にクリンピングされた後に、但し、ポリマーステントが滅菌される前に行うことができる。クリンピング後で滅菌前の暴露温度は±3 以内に管理すればよい。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の態様では、クリンピング後で滅菌前の暴露期間は約16時間～約48時間

50

とし、クリンピング後で滅菌前の暴露温度は約 45 ～ 約 65 とする。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の態様では、クリンピング後で滅菌前の暴露期間は約 16 時間～ 約 32 時間とし、クリンピング後で滅菌前の暴露温度は約 50 ～ 約 65 とする。

【 0 0 1 8 】

本発明の別の態様では、ポリマーステントは、送達機器上にクリンピングし、クリンピングは約 45 ～ 約 50 の範囲の温度で実行してもよい。

【 0 0 1 9 】

本発明の別の態様では、ポリマーステントを約 40 ～ 約 55 でクリンピングし、滅菌後の暴露温度は約 33 で、かつ約 37 以下の温度であってもよく、暴露期間は約 32 時間～ 約 84 時間であってもよい。

10

【 0 0 2 0 】

本発明の別の態様では、ポリマーステントは、送達機器上にクリンピングし、クリンピングは約 48 の範囲の温度で実行してもよく、滅菌後の暴露温度は約 35 、暴露期間は約 48 時間～ 約 72 時間であってもよい。

【 0 0 2 1 】

本発明の様々な実施の形態には、ポリマーステントのコンディショニングの方法が含まれる。本方法には、以下の操作が含まれる：基本的にポリ( L - ラクチド)を含むポリマースキャフォールドを有するポリマーステントを、ある期間、30 に等しい、またはほぼ 30 に等しい、または 30 を超える温度で、かつ約 55 以下の温度に暴露するステップ。この期間は少なくとも 8 時間としてもよい。ポリマーステントを、暴露前に、送達機器上にクリンピングし、パッケージ化し、滅菌していてもよい。ポリマースキャフォールドは、ガラス転移温度より高い温度でのポリマーチューブの径方向への拡張により変形された、基本的にポリ( L - ラクチド)を含むポリマーチューブから形成できる。暴露温度は ± 3 以内に管理すればよい。

20

【 0 0 2 2 】

本発明の態様では、滅菌後の暴露期間を約 8 時間～ 約 20 日、暴露温度を約 32 ～ 約 40 としてもよい。

【 0 0 2 3 】

本発明の態様では、滅菌後の暴露期間を約 1 日～ 約 10 日としてもよい。

30

【 0 0 2 4 】

本発明の態様では、滅菌後の暴露期間を約 2 日～ 約 6 日、暴露温度を約 35 ～ 約 40 としてもよい。

【 0 0 2 5 】

本発明の態様では、ポリ( L - ラクチド)スキャフォールドを暴露する方法は、ポリマースキャフォールドを有するポリマーステントを、ある期間、35 または 35 を超えかつ約 70 以下の温度に暴露するステップを含んでもよく、この期間は、ポリマーステントを送達機器上にクリンピングした後で、ポリマーステントを滅菌する前の約 4 時間～ 約 6 日間であってもよい。クリンピング後で滅菌前の暴露温度を ± 3 以内に管理すればよい。

40

【 0 0 2 6 】

本発明の態様において、ポリ( L - ラクチド)スキャフォールドを有するポリマーステントでは、クリンピング後で滅菌前の暴露期間を約 16 時間～ 約 48 時間とし、クリンピング後で滅菌前の暴露温度を約 45 ～ 約 65 としてもよい。

【 0 0 2 7 】

本発明の態様において、ポリ( L - ラクチド)スキャフォールドを有するポリマーステントでは、クリンピング後で滅菌前の暴露期間を約 16 時間～ 約 32 時間とし、クリンピング後で滅菌前の暴露温度を約 50 ～ 約 65 としてもよい。

【 0 0 2 8 】

本発明の態様において、ポリ( L - ラクチド)スキャフォールドを有するポリマーステ

50

ントでは、約 45 ～ 約 50 の範囲の温度でポリマーステントを送達機器上にクリンピングしてもよい。

【0029】

本発明の態様において、ポリ(L-ラクチド)スキャフォールドを有するポリマーステントでは、滅菌後の暴露温度は約 33 から約 37 以下の範囲にあってよく、暴露期間は約 32 時間～約 84 時間の範囲であってもよい。

【0030】

本発明の態様において、ポリ(L-ラクチド)スキャフォールドを有するポリマーステントでは、約 48 の温度でポリマーステントを送達機器上にクリンピングし、滅菌後の暴露温度は約 35 であってもよく、滅菌後の暴露期間は約 48 時間～約 72 時間の範囲

10

【0031】

本発明の様々な実施の形態には、ポリマーステントのコンディショニングの方法が含まれる。この方法には、ポリマースキャフォールドを有するポリマーステントを、径方向強度が少なくとも 10% 低下するまでの期間、30 に等しい、またはほぼ 30 に等しい、または 30 を超える温度で、かつ約 55 以下の温度に暴露する操作が含まれる。この期間は少なくとも 30 分であってもよく、ポリマーステントを暴露前に送達機器にクリンピングし、パッケージ化し、滅菌しておいてもよい。ポリマースキャフォールドは、ポリマーチューブのガラス転移温度を超える温度で、径方向への拡張によって変形させたポリマーチューブから形成してもよく、暴露温度は±3 以内に管理してもよい。ポリマースキャフォールドのガラス転移温度は 25 を超えてもよい。

20

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】図1は、典型的なステントを示す。

【図2】図2は、ポリマーの比容積を温度の関数として示す。

【図3】図3は、熱処理ありおよび熱処理なしのポリマーステントの相対的フリーラジカル濃度を示す。

【図4】図4は、熱処理ありおよび熱処理なしのポリマーステントの相対的フリーラジカル濃度を示す。

【図5】図5は、ポリマーステントのポリマーの数平均分子量を電子ビーム滅菌後の時間の関数として示す。

30

【図6】図6は、ポリマーステントの径方向強度を電子ビーム滅菌後の時間の関数として示す。

【図7】図7は、ポリマーの熱容量を温度の関数として示す。

【発明を実施するための形態】

【0033】

用語「本明細書」には、本願の明細書、要約、および特許請求の範囲が含まれる。

【0034】

本明細書で使用する単数形は、特に明記しない限り、またはそれが意図されない文脈から明らかでない限り、複数形を含み、逆もまたそうである。すなわち、「a」および「the」はその語が修飾する1つ以上のものを指す。例えば、「a drug (薬品)」には1つの薬品、2つの薬品等が含まれる。同様に、「the polymer (ポリマー)」は、1つ、2つまたはそれ以上のポリマーを指し、「the device (機器)」は1つの機器または複数の機器を意味する。同様に、限定はしないが「polymers (ポリマー(複数))」および「devices (機器(複数))」等の語は、繰り返しになるが、特に明記しない限り、またはそれが意図していないことが文脈から明らかでない限り、複数のポリマーまたは機器はもとより、1つのポリマーまたは機器を指すことになる。

40

【0035】

本明細書で使用する場合、他に特に定義されていない限り、「about (約)」、「

50

essentially (基本的に)」および「substantially (実質的に)」等の、限定はしないが近似に関する任意の語は、そのように修飾される要素が厳密に記述されているとおりである必要はなく、記述を変更できることを意味する。記述を変更できる巾は、どの程度の変更が可能か、および当該技術に精通する者が、修飾された改変が修飾される語句の特性、特徴および能力をまだ有しているとみなすかに依存する。但し、一般的には、上記説明を念頭に置けば、本明細書の近似用語で修飾される数値は、特に明示しない限り $\pm 15\%$ の範囲で記載した値を変更できる。

【0036】

本発明の実施の形態は、電子ビーム (e ビーム) 等の放射線による滅菌後の、および送達機器に機器をクリンピングした後で、かつ滅菌前のステント等のポリマー医療機器のコンディショニングに関する。コンディショニングによって製品特性の範囲を狭めるように製品を改良する。

10

【0037】

以下の説明では医療機器の実施例としてステントに焦点を当てるが、本明細書で説明する実施の形態は、埋込み可能かつ挿入可能な医療機器を含む他の医療機器に容易に応用できる。より一般的に、本発明の実施の形態は、自己拡張ステント、バルーン膨張ステント、ステント移植、血管移植、髄液シャント、または略円筒状の埋込み可能な、カテーテルを含む医療機器を含むが、これらに限定されない他の機器に応用してもよい。

【0038】

典型的には、ステントは、周方向および長手方向に伸びて相互連結した構造要素つまりストラットのパターンつまり網状組織から成る。ストラットのパターンつまり網状組織は、ステントのスキヤフォールド、つまり機器本体を形成する。ストラットのパターンは、血管の内腔壁に接触し、血管の開通性を維持するように設計されるのが一般的である。ステントパターンは概して、ステントが径方向に圧縮 (クリンピング) され、径方向に (展開可能に) 拡張されるように設計される。本発明の実施の形態は、実質的に任意のステント設計に応用できるので、ステントの特定の設計またはパターンに限定されない。ステントパターンの一実施の形態は、ストラットからなる円筒リングを含む。ストラットを連結することにより複数の円筒リングを連結してもよい。

20

【0039】

図1は、相対移動するように相互連結された複数のステントストラット52を備えるステント50の実施例を示す。ステントストラット52は、例えば、正弦波状パターンまたは蛇行パターンに配置することができる。ステントストラット52は、ステントを埋込んだ後、生体の細胞を支持するよう構成されるチューブ状のスキヤフォールドを軸方向に形成するように配置された複数の円周リング54を形成する。リングはリンクストラット56により連結される。リング1つにつき1つのリンクストラット56を設けてもよいが、2つ、3つ、またはそれ以上のリングを設けてもよく、図1に示すように更に多くのリングを設けてもよい。ステント内のストラットの断面を矩形で示すが、ストラットの断面はこれら図示されたものに限定されず、円形、楕円、または別の断面形であってもよい。

30

【0040】

ステントスキヤフォールドの全て、実質的に全て、または一部のストラットは、生分解性ポリマー、生体安定性ポリマー、またはそれらの組合せから部分的または完全に作製することができる。その場合、ポリマーまたは主としてポリマーから構成されるスキヤフォールドは、埋込まれる際に血管の壁に支持力つまり外向きの径方向の力を提供する。本明細書で使用する場合、生分解性、生体吸収性、生体内吸収性および生体内分解性という用語は、ポリマー等の素材であって、置き換え可能に使用され、血液等の体内液に曝されると、完全に分解および/または溶解でき、生体により次第に溶解、吸収および/または除去され得るポリマー等の素材を指す。この素材の破壊および吸収のプロセスは、例えば、加水分解および代謝のプロセスにより行われる。生体安定性は、生分解性ではないポリマー等の素材を指す。

40

【0041】

50

本明細書で使用する場合、「ポリマーステント」は、完全または実質的に完全に1つのポリマーから作製されるスキャフォールド、または1つのポリマーと別の素材を含む組成物から作製されるスキャフォールドを有するステントを指す。スキャフォールドが1つのポリマーと別の素材を含む組成物から作製される場合、ポリマーはスキャフォールドの連続相であり、スキャフォールドは少なくとも50重量%がポリマー、または少なくとも50体積%がポリマーである。実施の形態によっては、ポリマーステントは、ポリマーと、少なくとも70体積%または重量%、少なくとも80体積%または重量%、少なくとも90体積%または重量%、または少なくとも95体積%または重量%ポリマーである別の素材とを含む組成物から作製されたスキャフォールドを備えてもよい。スキャフォールドへの言及をポリマーチューブの代わりに「チューブ」で置き換え、医療機器の代わりに「機器本体」で置き換えさえすれば、類似の定義をポリマーチューブまたはポリマー医療機器に適用できる。医療機器の「機器本体」は、生産される機器本体に塗布されているものと異なる素材の被膜または層のない機能機器である。機器が多層構造の場合、機器本体は機能機器を形成する層であり、ステントでは、これは身体の管腔を支持する層となり得る。

#### 【0042】

本発明の実施の形態のスキャフォールドは、全体的に、または部分的に、限定はしないが、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)、ポリマンドリド(PM)、ポリ(DL-ラクチド)(PDLLA)、ポリグリコリド(PGA)、およびポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)を含む生分解性ポリマーまたはそれらの組合せから作製できる。チューブまたはステントのスキャフォールドは、以下の何れか：上記ポリマーの内の2つ以上のランダム、交互、またはブロックのコポリマー；上記ポリマーの内の1つ以上、および以下のうちの1つ以上：ポリカプロラクトン(PCL)、ポリ(トリメチレンカーボネイト)(PTMC)、ポリジオキサノン(PDO)、ポリ(4-ヒドロキシ-ブチラート)(PHB)、ポリエチレングリコール(PEG)、およびポリ(ブチレンサクシネート)(PBS)のランダム、交互、またはブロックのコポリマー；またはそれらの任意の組合せで作製することもできる。使用されるPLGAには、L-ラクチド(LLA)とグリコリド(GA)の任意のモル比を含めることができる。特に、ステントは、85:15(または82:18から88:12までの範囲)、95:5(または93:7から97:3までの範囲)を含む(LA:GA)のモル比を有するPLGA、またはこれらのモル比を有すると特定された市販のPLGA製品から作製できる。ポリマーの組合せは任意の比率で使用できる。

#### 【0043】

生体吸収性ステントのストラットまたは他の医療機器に使用できるポリマーには、生分解性ポリエステル等の半結晶性の生分解性ポリマーが含まれる。特に、ストラットおよび/またはスキャフォールドは、人(但し、本発明の実施の形態には他の動物も含まれる)では約37°Cである体温を超えるガラス転移温度(T<sub>g</sub>)を有する生分解性ポリエステルで、または生分解性ポリエステルを含む組成物で、実質的にまたは完全に作製することができる。例えば、これにはPLLAおよびPLGAが含まれる。実施の形態によっては、ポリマーは、25、30、35、40、45、または50°Cを超えるガラス転移温度を有するポリマーの1つである。幾つかの実施の形態では、T<sub>g</sub>は70、75、または80°C以下である。

下記表1に上記ポリマーの内の幾つかのT<sub>g</sub>を示す。



## 【表 1】

表 1 ポリマーのガラス転移温度

ポリマー	ガラス転移温度 (°C) <sup>1</sup>
PGA	35-40
PLLA	60-65
PDLLA	55-60
85/15 PLGA	50-55
75/25 PLGA	50-55
65/35 PLGA	45-50
50/50 PLGA	45-50

<sup>1</sup>Medical Plastics and Biomaterials Magazine, March 1998.

## 【 0 0 4 4 】

例示の実施の形態は、PDLLAおよびエベロリムスを含む被膜を有するPLLAスキヤフォールドである。別の例示の実施の形態は、PDLLAおよびゾタロリムスを含む被膜を有するPLLAスキヤフォールドである。他の例示の実施の形態には、PDLLAとエベロリムスおよび/またはゾタロリムスとを含む被膜を有する、(LA:GA)85:15(または82:18から88:12までの範囲)のモル比を有するPLGA、または(LA:GA)95:5(または93:7から97:3までの範囲)のモル比を有するPLGAのスキヤフォールドが含まれる。

## 【 0 0 4 5 】

ステントのより重要な設計特性の幾つかは、径方向つまりフープ強度、拡張比率、カバー範囲、および長手方向のフレキシビリティ(可撓性)である。破壊靱性は、ステントが送達のためにクリンピングされる時、および/または展開中に拡張される時のクラックを最小化または減少させるので、これも重要な特性である。素材の選定および特定の処理ステップの使用により、ステントの設計特性が確実に満たされる。

## 【 0 0 4 6 】

実施の形態によっては、ステントは、チューブ内のストラットのパターンをレーザーでカッティングすることにより、ポリマーチューブまたは金属チューブから形成できる。このチューブは、限定はしないが、押出成形または射出成形、および他の従来の工程等の方法で成形するのが典型的である。ステントは、金属またはポリマーのシートをレーザーカッティングし、そのパターンを円筒ステントの形状に巻き、ステントを形成するために長手方向に溶接して形成できる。ステントを形成する他の方法は周知であり、金属またはポリマーのシートを化学的にエッチングして丸めてから溶接することによってステントが形成される。

## 【 0 0 4 7 】

他の実施の形態では、金属またはポリマーの繊維またはワイヤをコイル状に巻いてステントを形成してもよい。ポリマーの繊維を押出して、熔融紡糸、溶解紡糸または電子紡糸としてもよい。次いで、これらの繊維をカットし、リング素子に形成し、閉じて溶接し、クラウンを形成するために波形にし、次いでクラウンを熱または溶剤で互いに溶接してステントを形成する。他の実施の形態では、ワイヤまたは繊維を編み、および/または相互に織ってステントのスキヤフォールドを形成する。

## 【 0 0 4 8 】

製造工程は、チューブを拡張直径まで径方向に拡張して、拡張したチューブにステントパターンをカッティングするステップを更に含んでもよい。チューブは、径方向に拡張してその径方向強度を高め、続いて拡張チューブから形成したステントの径方向強度も高めることができる。径方向への拡張プロセスは、径方向つまりフープ方向に沿ってポリマー鎖を整列させる好ましい傾向があり、その結果、径方向強度が強化される。径方向への拡張ステップは、埋込み時に、薄いストラットでも管腔を支持する力が十分なステントスキヤフォールドの製作に不可欠である。好ましい実施の形態では、PLLAスキヤフォール

10

20

30

40

50

ドは、押出成形されたポリマーチューブで形成され、拡張前には完全なアモルファスまたは例えば20%未満、10%未満、または5%未満の比較的低い結晶化度を有してもよい。

#### 【0049】

チューブは、ポリマーのT<sub>g</sub>と融点との間の温度で加熱することにより径方向に拡張してもよい。T<sub>g</sub>を超える温度では、ポリマー等の物質のアモルファス領域は、脆いガラス質の状態から、変形可能または延性のある固体の状態に変化する。拡張時に、ポリマーのT<sub>g</sub>未満、典型的には室温までチューブを冷却すると、T<sub>g</sub>未満でポリマーは脆いガラス質の状態に変化するので、チューブは基本的に拡張された直径のままに維持される。換言すると、T<sub>g</sub>は、ポリマー鎖にセグメント運動が起き始める温度に一致する。例えば、PLLAチューブでは、65 ~ 120 の拡張温度が結晶化度および結晶サイズを最適化するのに好適である。

10

#### 【0050】

径方向への拡張プロセスの前、最中、および/または後であって好適には最中に、チューブは、径方向への拡張に加えて軸方向に延伸または拡張可能である。径方向への拡張の割合は、 $RE\% = (RE\text{比} - 1) \times 100\%$ と定義され、ここで、RE比 = (拡張されるチューブの内径) / (チューブの元の内径)である。ポリマーチューブが受ける軸方向への拡張の割合は、 $AE\% = (AE\text{比} - 1) \times 100\%$ と定義され、ここで、AE比 = (拡張されるチューブの長さ) / (チューブの元の長さ)である。

#### 【0051】

好ましい実施の形態では、径方向への拡張の割合は、約200% ~ 500%、好適には400% ~ 500%、またはこれら範囲内の任意の特定値であってもよい。軸方向の拡張割合は、約20% ~ 約200%、好適には約20% ~ 約120%、またはこれら範囲内の任意の特定値であってもよい。好ましい実施の形態では、このチューブはPLLAチューブである。

20

#### 【0052】

チューブは、径方向および/または軸方向の拡張後に任意でアニール処理してもよい。アニール処理は、残留応力を解放、および/またはポリマーを安定化するために実行してもよい。ステントまたはチューブの温度を、室温を超える温度まで上昇させると、径方向の収縮が起きるか(直径減少)、または総じてステントまたはチューブの軸に沿って撓むような形状変化が起きる。この形状変化は、処理中に起きる残留応力の解放に起因する。従って、更なる実施の形態では、径方向の収縮(歪みの回復)または形状変化は、例えば、限定はしないが、チューブまたはステントをマンドレルに上から通して、処理中にステントまたはチューブを拘束することにより、減少または防止できる。

30

#### 【0053】

ポリマー類は、応力緩和および歪み回復を示す粘弾性材料である。理想的な弾性材料が応力を受け、次いで、ある時間が経過して解放されると、その材料は元の形状に戻る。ゴムバンドはこの理想的な完全な弾性材料に近い。理想的な粘性材料が応力を受け、次いで、ある時間が経過して解放されると、その材料は元の形状には戻らず、変形した形状に留まる。液体は純粋な粘性材料に近い。粘弾性材料が応力を受け、次いで、ある時間が経過して解放されると、歪みすなわち変形から緩やかに回復するが、「その」初期形状には完全に戻らない。この緩やかな回復は長時間にわたる寸法変化を招く。粘弾性材料が一定の応力、一定の変形のまま保持されると応力緩和が発生し、その応力は、ポリマー鎖が再編成される時間とともに減少つまり「緩和」される。

40

#### 【0054】

アニール処理も破壊靱性に影響を与え、結晶領域のサイズを最小化し、最適なアモルファス/結晶の比率を達成することにより半結晶性ポリマーの靱性が強化される。結晶化度は、血管を支持するのに必要とされる強度およびスティフネス(高い弾性率)をポリマーに与える。しかし、結晶化度の程度が高すぎると、ポリマーが脆くなり過ぎて破壊されやすくなる。実施の形態によっては、PLLAスキャフォールドの結晶化度の程度は約10

50

% ~ 約 40 %、またはさらに狭くして 30 % ~ 40 % としてもよい。

【 0055 】

アニール処理もポリマーの安定性および/または物理的エージングの影響を改善させるのに役立つ。アモルファスおよび半結晶のポリマーは、アモルファス領域のガラス転移温度が保管温度を越えると一般に保管中の物理的エージングを招きやすい。図 2 に示すように、アモルファスまたは一部がアモルファスの材料で、そのガラス転移温度を超えている材料は、冷却が非平衡速度の場合、ポリマーが冷える時に、屈曲点、つまり比容積と温度の線形関係からの解離を示す。冷却中の幾つかのポイントで、ポリマー鎖は平衡状態に再編成するための十分な「時間」がないので、非平衡状態で捕捉されてしまう。図 2 の T<sub>g</sub> で示す実験的に観察されたガラス転移温度である屈曲点の後では、比容積は温度との異なる線形関係に従う。ガラス転移温度に満たない温度で保持される（「エージングされる」）ポリマーは、冷却速度が平衡速度でなかった場合に、やがて密度が高くなる。実践してみると、冷却速度は必ずといっていいほど非平衡速度となる。この密度増加は図 2 に示す矢印で説明される。材料の密度が高くなると、機械的な特性も変化し、脆くなり、弾性が小さくなるのが一般的である。それがこの機械的特性の緩やかな変化であり、高密度化は「物理的エージング」の現象と呼ばれる。

10

【 0056 】

拡張したチューブにステントパターンをカッティングしてから、ポリマー、および放射線不透過性物質および/または薬品等の、別の物質を含む被覆がステントのスキヤフォールドへ任意で施される。実施の形態によっては被膜にポリマーは含まれない。ステント上の被膜は、ポリマーおよび/または薬品、および/またはステントのスキヤフォールドの表面上の溶剤に溶解および/または分散された他の材料、を含む被膜の組成物を塗布または堆積することにより形成するのが典型的である。被膜組成物は、浸漬や、ブラシまたは噴霧等の様々な方法でステントのスキヤフォールドに被覆される。ステントに被覆する噴霧法は、支持体にステントを搭載または配置するのが典型的であり、1つ以上の搬送ラインに搭載されたステントにノズルから被膜組成物を噴霧して、これを加熱し、搬送ラインでほぼ全ての溶剤を除去する。

20

【 0057 】

ステント送達の準備のために、ステントを送達バルーンに固定する。このプロセスでは、ステントは小径に圧縮されるか、またはバルーンにクリンピングされるので、ステントには高い応力および歪みが生じる。送達に適さない形状を招き得る、クリンピングされたステントの外向きの径方向へのリコイルを、クリンピング中のステントへの加熱によって減少または除去できる。クリンピングも室温で行ってもよい。従って、クリンピングは 25 ~ 60、またはそれ以上の温度で行うことができ、その期間は約 60 秒 ~ 約 5 分である。

30

【 0058 】

カテーテルバルーン、ステント送達機器等の限定されない支持要素にステントがクリンピングされると、ステント送達機器は、封止される格納コンテナ内にパッケージ化される。このコンテナは、アセンブリ（部品）を損傷から保護し、ステントに悪影響を与え得る環境（湿度、酸素、光等）への曝露から保護するようになっている。ステントおよび送達システム用の格納コンテナは、その内部に格納されるステントおよび送達システムアセンブリの効果的な容器となり得るように、利便性のある形式または形状に設計できる。環境への曝露からステントおよび送達システムを保護するのを主たる意図とするコンテナは、袋状または袖状とすることができる。好ましい実施の形態では、コンテナはアルミベースの袋であり、その袋はアルゴンまたは別の不活性ガスで満たされる。従って、クリンピングされたステントは、無酸素雰囲気中でパッケージ化される。

40

【 0059 】

ステントは、パッケージ化してから滅菌する。ステントおよび送達システム等の医療機器を滅菌して、バイオバーデンを低減するのが一般的である。バイオバーデンは対象を汚染する微生物の数で表されるのが一般的である。滅菌の程度は、無菌性保証水準（SAL

50

）により測定するのが一般的であり、これは滅菌後の製品ユニットに存在している生菌の確率を指す。製品に要求されるSALは、意図する製品の使用法に依る。例えば、人体の流体経路で使用される製品はクラスIII機器と見なされる。

【0060】

放射線滅菌は当業者には周知である。全体または一部をポリマーで構成した医療品は、限定はしないが、電子ビーム（eビーム）、線、紫外線、赤外線、イオンビーム、X線、およびレーザー滅菌を含む各種放射線により滅菌できる。滅菌の放射線量は、要求されるSALを提供する放射線量を選択して決定できる。要求される放射線量を試料に対して1回または数回照射して暴露する。

【0061】

電子ビーム（e-ビーム）放射線、または他の種類の放射線に暴露することによってステントを滅菌できる。放射線暴露は、従来の電子ビーム放射源により実施できる。実施の形態によっては、パッケージ化されたステントを、10～40、20～35、または20～30kGyの放射線量に暴露してもよい。他の実施の形態では、ステントを20～31kGyまたは、より狭く20～27.5kGyの放射線量に暴露してもよい。

【0062】

放射線暴露はポリマーおよび薬品の特性を劣化させることがある。特に、放射線は活性種を生成し、ポリマーおよび薬品の化学反応を誘発することがある。電子ビームおよびガンマ線等の高エネルギー放射線は、ポリマー分子内のイオン化および励起を生み出す傾向がある。これらのエネルギーに満ちた種は、化学的安定性をもたらす配列のポリマー特性を劣化させる解離、サブトラクションおよび付加反応を起こす。安定化プロセスは、物理的および化学的な架橋結合または分子鎖の切断を生ずるかもしれない放射の間、直後、数日後、数週間後、または数ヶ月後に起きることがある。ポリマー鎖の切断は、機械的特性に悪影響を与え、分解可能なポリマーの場合には、分解特性に悪影響を与え得る分子量の減少を招く。対照的に、架橋結合はポリマーの分子量を増加させる傾向がある。その結果生じる物理的变化には、特に脆化、変色、着色、硬化、および軟化が挙げられる。

【0063】

ポリマーを電子ビーム放射線に暴露すると、ポリマー内にフリーラジカルが発生する。ポリマー特性の劣化は、放射線暴露により起きるフリーラジカルが発生と関係付けられている。発生したフリーラジカルはポリマー内に閉じ込められる。最初の放射線暴露の後、閉じ込められたフリーラジカルが崩壊を続けるので、ポリマー特性の変化が継続する。「フリーラジカル」は、他の開殻構成上で対になっていない電子を有する原子種または分子種を指す。フリーラジカルは酸化反応により形成される。これらの不対電子は通常高い反応性をもつので、ラジカルが分子鎖反応を含む化学的な反応に参加する可能性がある。放射線暴露により形成されるフリーラジカルは、潜在的にポリマー鎖と反応して分子鎖切断を起こし得る。これらの反応は、電子ビームの線量（より一般的には放射線量）、線量率、ならびに存在する気体の種類、湿度、および温度を含む放射環境（電子ビーム環境等）に依存する。

【0064】

ステントの特性は、上記プロセス、すなわち、軸方向および径方向に拡張され、任意でアニール処理され、レーザーカッティングによりステントパターンが形成され、ポリマーおよび薬品を含む薬品送達皮膜で被覆され、送達機器にクリンピングされ、アルゴン等の不活性ガス内にパッケージ化され、滅菌後のスキャフォールドのポリマーの数平均分子量の低下を示す電子ビーム滅菌により滅菌される、ポリマーチューブの押出材から生じる。滅菌後のPLLAスキャフォールドのPLLAの分子量は、滅菌前のPLLAスキャフォールドのPLLAの分子量よりも小さい。従って、滅菌プロセスはPLLAポリマーの分子量を減少させる。

【0065】

更に、滅菌されたPLLA内のフリーラジカルの存在がモニターされ、電子ビーム暴露後の時間経過とともにフリーラジカルの濃度減少が観察される。濃度の減少は主として、

10

20

30

40

50

分子鎖の切断を生じるポリマー鎖との反応を通じてフリーラジカルが消滅することに起因すると考えられる。フリーラジカルの濃度は、不活性ガスのパッケージ状態では約2ヶ月経ってもゼロまで減衰しない。

#### 【0066】

更に、上記のように製造されたPLLAステントの製品特性は、ロット間で大きなばらつきを示した。特に、完成品は、試験を実施したときに、ポリマースキャフォールドPLLAポリマーの数平均分子量およびポリマーステントの径方向強度の広いばらつきを示した。

#### 【0067】

電子ビーム滅菌の最終操作後もポリマーステントが変化し続けるのは、予期せぬ発見であった。このように、ポリマーステントスキャフォールドの特性は、ある処理から別の処理までの間変化しなかったが、変更させたのは実験試験のプロトコル（手順）であった。特に、時間とともに変化する特性によって、製造から評価までの時間における変動が、製品特性に大きなばらつきを示す製品を生み出したのは明らかであった。PLLAポリマーの数平均分子量に関しては、電子ビームにより滅菌したPLLAステントの分子量が最初に減少した後、続いて滅菌後の時間経過中に分子量が増加していることを予期せず発見した。図5は、PLLAステントおよびPLLAチューブ内のPLLAポリマーの数平均分子量の実施例を、電子ビームによる滅菌後の時間関数として示す。電子ビーム滅菌の直後のポリマーの数平均分子量は、電子ビーム滅菌前のポリマーの数平均分子量よりも小さい。

#### 【0068】

思いがけず、数平均分子量の変化に加えて、径方向強度が滅菌後に時間とともに減少することが観察された。図6は、電子ビームによる滅菌後の時間経過と径方向強度を示す。

#### 【0069】

従って、製品の特性の範囲、特に、製品のリリース時点における範囲を狭くする方法を提供することにより製品を改良する方法が必要である。本発明の各種の実施の形態には、パッケージ化され、滅菌されたステント、および/またはクリンピングされたステントを「コンディショニング」して、上記したような改良を行う方法が含まれる。

#### 【0070】

製品のコンディショニングは、約28℃の管理された温度または約28℃を超える所定の管理された温度を有する環境に、少なくとも0.5時間製品を暴露することで行われる。暴露により、製品ひいては製品を形成する材料が、暴露温度に加熱され、続いて暴露温度である期間維持される。製品を暴露温度まで加熱するには時間がかかるので、暴露の期間は、所定の管理された温度に製品を維持する期間より長い。暴露は滅菌後および/またはクリンピング後に行うことができる。「コンディショニング」は、管理された環境で28℃以上の温度まで製品を加熱し、続いて、少なくとも0.5時間、その管理された環境の温度に製品を維持することで行われる。管理された環境とは、その温度が指定範囲内に管理された環境、あるいは温度、圧力および/または何らかの他の変数が指定範囲内に管理された環境であってもよい。「コンディショニング」とは、特性が特定値に達するのに十分な期間中、28℃以上に管理された温度環境、潜在的には管理された圧力環境、および/または酸素の百分率および/または湿度等の他の特性が管理された環境に製品を暴露することを含む。指定値は、特性の「安定化」される値、すなわち、疑似定常状態の値であってもよく、または部分的に安定化される値でもよい。実施の形態によっては、疑似定常状態または特性の安定値を参照して指定値が決定される。図6に限定の意図がない実施例として示すように、径方向強度は、開始日から疑似定常状態または安定値に達する約60日後まで変化する。指定値は、初期値から安定値までの全変化の何らかの特定の割合としてもよい。例えば、指定値は、初期値から安定値までの変化量の少なくとも25%、少なくとも30%、または少なくとも50%を表す値でもよい。限定の意図がない実施例として、開始時の径方向強度が850 mmHgで安定値が600 mmHgの場合、減少の合計値は250 mmHgなので、800 mmHgの径方向強度の値は、減少の合計値（85

0 - 0.2 \* 250) の 20% の初期値の径方向強度の減少を表すことになる。ポリマーステントでは、初期値は、クリンピング直前、クリンピング後の滅菌前、または滅菌後の値でもよい。指定値は、安定値を基準とせず初期値からの百分率の増減でもよい。

#### 【0071】

理論にとらわれなければ、上昇した温度への暴露がステントのポリマーを化学的に安定させ、フリーラジカルの損失を加速すると考えられる。以下に説明および示すように、室温を超える温度に PLLA ステントを暴露すると、放射線に暴露した後のフリーラジカルの濃度の減少が劇的に加速される。また、理論にとらわれなければ、暴露によって上昇するステント温度が、応力緩和の速度を増加させると考えられる。コンディショニング後は、ポリマーステントの特性がより狭い範囲に制限されるので、中間温度の選択およびコンディショニングの時間管理は、両特性の部分的な安定化の最適値を生み出し、製品改良に役立つ。

10

#### 【0072】

上記に説明したように、 $T_g$  以下のポリマー鎖のモビリティ（可動性）は非常に低い。理論にとらわれなければ、 $T_g$  より十分低い温度のポリマー内にフリーラジカルが生成された場合、フリーラジカルは非常にモビリティが低いポリマー鎖に捕捉されると考えられる（例えば、これらの分子鎖はアモルファスと結晶質の界面に近いまたは界面上にある）。但し、フリーラジカルは、結晶質のない完全なアモルファスポリマーにも捕捉される場合があると考えられる。フリーラジカルの捕捉は、室温または室温に近い温度で滅菌され、体温より高い  $T_g$  をもつ PLLA 等のポリマーに典型的に見られる。生成したフリーラジカルのモビリティは非常に低いので、フリーラジカルの結合および消滅の確率は、その低モビリティ性により比較的低くなる。ポリマー温度が  $T_g$  に近似するか  $T_g$  を超えると、ポリマー鎖のモビリティは増加する。フリーラジカルのモビリティにより、自己消滅反応の確率が高くなる。

20

#### 【0073】

理論にとらわれなければ、放射線による滅菌後に観察された径方向強度の変化は、応力の緩和によって生じたと考えられる。ポリマーステントは、送達機器にクリンピングされる際に応力を受ける。ステントがクリンピングされた状態に維持されると、時間の経過につれてポリマー鎖は徐々に再編成されるので、ある時間が経過すると、ポリマー鎖はクリンピング操作の直前の構成とは同じ構成でなくなる。理論にとらわれなければ、分子鎖の配向の一部が失われ、ポリマー鎖の再編成によって径方向強度が低下する結果となる。上記のように、ポリマー温度が  $T_g$  に近づいて更にそれを超えると、ポリマー鎖のモビリティは増加する。このように、応力が緩和する速度は温度の関数となる。

30

#### 【0074】

他方、 $T_g$  を超える融点（ $T_m$ ）未満の温度にポリマーを暴露する、または  $T_g$  を超える  $T_m$  未満の温度までポリマーを加熱すると、結晶化度、結晶サイズ、およびポリマー鎖の整列に変化が現れる。従って、 $T_g$  を超える温度への暴露または加熱は、微細構造に望ましくない変化を生じさせる。このような変化には、結晶サイズ、結晶化度の程度および径方向整列の消滅の増加が含まれる。同様に、ポリマーを  $T_g$  に「近い」温度に暴露するか、またはポリマーを  $T_g$  に「近い」温度に加熱することは、特に継続していればなおさら、ポリマー内の変化、特に、よりランダムに分子鎖が再編成され、ひいてはエントロピー的により好ましい構成となるような分子鎖配向の消滅を生み出す。従って、径方向および/または軸方向の拡張およびその後の加圧ステップによる機械的な特性の損失、または著しい損失を抑制する、コンディショニング、すなわち、上昇させた温度での暴露と、続くステントの加熱を、ある温度で、ある期間の間に実行すべきである。

40

#### 【0075】

実施の形態によっては、ステントは、限定はしないが、電子ビーム滅菌等の放射線滅菌の後、28 以上の室温を超える指定温度下の環境に暴露され、少なくとも 0.5 時間、その環境に放置された結果として加熱されることにより、コンディショニングされる。例えば、ステントは、温度が指定温度または温度範囲内に正確に管理される温度制御オーブ

50

ン内で暴露されてもよい。

【0076】

従って、実施の形態によっては、暴露温度、およびこのようなステントが加熱され維持される温度は、約28℃、または約28℃からステントのポリマースキャフォールドのT<sub>g</sub>の約15℃下までの範囲の温度とすることができる。好ましい実施の形態では、指定暴露温度は、最大でステントのポリマースキャフォールドのT<sub>g</sub>より約20℃低い。実施の形態によっては、暴露の指定温度は、最大でステントのポリマースキャフォールドのT<sub>g</sub>より約25℃低い。

【0077】

本明細書で使用する場合、ステントのポリマースキャフォールドのT<sub>g</sub>は、温度勾配が5～40℃/分の標準示差走査熱量測定法(DSC)(変調または無変調)により測定されたポリマーステントのスキャフォールドのT<sub>g</sub>を指し、変調する場合は、1～100秒の変調周期で10℃に対して0.01の温度変調により、流量20～200ml/分で窒素またはアルゴンを利用し、または図7に示すような熱容量対温度のプロットで熱容量の変化の中央点として決定する。図7は、DSCを介して得られる熱容量対ガラス転移領域内の温度である。図7に示すように、ガラス転移以下の低い温度では熱容量は線形であり、温度が上昇すると、別の線形領域をもつ勾配で熱容量が大きく増加し、更に高い温度では勾配が小さくなる。低い温度で勾配が変化するときから、より高い温度において勾配が変化するまでの中間領域を通る温度の変化範囲が、ガラス転移領域となる。ガラス転移温度は、低い温度(線X)での線形領域からの適合ラインを外挿し、高い温度(線Y)での線形領域からの適合ラインを外挿し、そして高い温度と低い温度に外挿された勾配が急な線形領域(線Z)に沿って、かつ線ZがA点で線Xと交わり、B点で線Yと交わるように適合する線により決定することができる。A点での温度はT<sub>g,onset</sub>と呼ばれ、B点での温度はT<sub>g,end</sub>と呼ばれる。線Zに沿うT<sub>g,onset</sub>とT<sub>g,end</sub>との中間点は、T<sub>g,midpoint</sub>(点C)であり、 $T_{g,onset} + (T_{g,onset} - T_{g,end}) / 2$ から算出される。幾つかの出典ではT<sub>g</sub>をT<sub>g,onset</sub>と定義し、他の出典ではT<sub>g</sub>をT<sub>g,midpoint</sub>と定義している。本願では他に規定しない限り、T<sub>g</sub>はT<sub>g,midpoint</sub>を指す。熱容量の決定の精度は、変調式DSCを使用することによって一般的に上昇する。測定されるT<sub>g</sub>は、「処理中の状態」のポリマースキャフォールドのT<sub>g</sub>であり、スキャフォールドには何らかの他の付加物が含まれるが、スキャフォールド上の被膜は含まれない。言いかえると、ポリマースキャフォールドのT<sub>g</sub>は、スキャフォールドを作製する際に使用される「受領したままの」状態のポリマーのT<sub>g</sub>とは等しくない。

【0078】

ポリマースキャフォールドは、ポリマー、ランダムコポリマーまたはブロックコポリマーのいずれかのコポリマーの混合により作製できる。何れのポリマー混合、コポリマー、および特にブロックコポリマーでは、2つ以上のガラス転移温度(T<sub>gs</sub>)が観察される。一般に、一つしかないT<sub>g</sub>が体温を超える場合、温度上限が体温(人では約37℃であるが、本発明の実施の形態は患者として人に制限されない)より高いT<sub>g</sub>に適用される。実施の形態によっては、2つ以上のT<sub>gs</sub>が体温を超えることがあり、そのような実施の形態では、指定温度は、最大で最低のT<sub>g</sub>より約15℃低い。一般に、指定温度は最大でポリマーのT<sub>g</sub>より約15℃低く、それはステントの径方向強度および靱性に最も顕著に寄与するが、2つ以上のポリマーが近似的に等しい寄与をする場合、指定温度は、これら2つのポリマーの低い方のT<sub>g</sub>を参照して決定される。当業者は、本明細書の開示に基づいてポリマースキャフォールドに関連するT<sub>g</sub>を決定できる。

【0079】

本明細書で開示するコンディショニング方法は、単に滅菌し、パッケージ化したポリマーステントをある期間容器に入れるだけの方法とは異なる。標準的な米国薬局方(USP)の格納条件では、15～30℃の広い温度範囲が許容されている。正確な管理下でない条件でパッケージ化されたステントを格納することによって、狭い範囲の製品特性が生じるかもしれない。言いかえると、条件が管理されない場合、製品特性は様々な量で安定化

10

20

30

40

50

または変化し、その結果リリース時には製品特性の分布が広がってしまうかもしれない。製品リリース時の製品特性をより狭い範囲に限定することで製品を改良するために、製品のコンディショニングを管理された条件下に置く。従って、本発明の実施の形態には、正確に管理された条件下での格納または暴露が含まれる。実施の形態によっては、指定温度を $\pm 5$ 、好ましくは $\pm 3$ 、より好ましくは $\pm 2$ 、より更に好ましくは $\pm 1.5$ 内に管理する。

#### 【0080】

実施の形態によっては、ステントを、ある期間、指定温度または指定温度範囲にコンディショニングすなわち暴露し、続いて、例えば室温に戻すなどして暴露温度を下げる。

#### 【0081】

実施の形態によっては、(最大でポリマーの $T_g$ より $15$ 低い)体温を超える $T_g$ をもつ任意のポリマーのコンディショニングのための指定温度、すなわち、ステントが暴露される温度、および/またはステントが加熱され、かつそれが実質的に維持される温度を以下の範囲にすることができる( )。25~30、30~35、35~40、40~45、45~50、50~55、55~60、60~65、65~70、70~75、75~80、80~85、85~90、90~95、95~100、または100以上。所定の管理された温度は、25からポリマースキャフォールドの $T_g$ より $15$ 低い温度まで1または2の増分の範囲とすることができる。温度範囲は、32~40、33~37、または35~40とすることができる。上記温度および本明細書の他の箇所で開示された温度をステントの実際の温度に適用できる。

#### 【0082】

PLLAのコンディショニング用の指定温度( )は、25~30、30~35、35~40、40~45、または45~50の間とすることができる。PLLAのコンディショニング用の指定温度( )は、28~30、30~32、32~34、34~36、36~38、または38~40の範囲にすることもできる。コンディショニングの指定温度は、25~40の間の任意の温度とすることができる。

#### 【0083】

85/15および75/25のPLGAのコンディショニングの指定温度( )は、25~30、30~35または35~40の範囲とすることができる。85/15および75/25のPLGAのコンディショニングの指定温度は以下の温度範囲とすることもできる( )。30~32、32~34、34~36、36~38、38~40、40~42、42~44、44~46、46~48、または48~50。コンディショニング用の指定温度を25~50の間の任意の温度とすることができる。

#### 【0084】

本発明の実施の形態は、連続する範囲となる上記範囲の組合せも含む。限定はしないが、実施例として、以下の温度範囲( )、32~34、34~36、36~38、および38~40を組み合せると温度範囲32~40が得られる。

#### 【0085】

コンディショニングの期間、すなわち、開示される温度の実施の形態の内の任意の組合せの指定温度での暴露の期間または指定温度に加熱した後にステントを指定温度に維持する期間は、4時間~20日間、4時間未満、または21日間以上とすることができる。開示される温度の実施の形態の内の任意の組合せにおける暴露期間またはステント加熱期間は、0.5時間~1時間、0.5時間~2時間、0.5時間~24時間、0.5時間~32時間、4時間~8時間、8時間~16時間、8時間~18時間、8時間~20時間、8時間~36時間、4時間~32時間、8時間~48時間、16時間~32時間、16時間~48時間、16時間~72時間、36時間~120時間、36時間~4日、0.5日~1日、0.5日~2日、0.5日~3日、0.5日~4日、0.5日~5日、0.5日~10日、0.5日~12日、0.5日~15日、0.5日~20日、1日~2日、1日~3日、1日~4日、1日~5日、1日~6日、1日~8日、1日~10日、1日~12日、1日~15日、1日~20日、1日~21日、2日~3日、2日~4日、2日~5日、

10

20

30

40

50



2日～6日、2日～7日、2日～8日、2日～9日、2日～10日、2日～12日、2日～15日、2日～20日、3日～4日、3日～5日、3日～6日、3日～7日、3日～8日、3日～9日、3日～10日、3日～12日、3日～15日、3日～20日、4日～5日、4日～6日、4日～8日、4日～10日、4日～12日、4日～15日、4日～16日、4日～20日、4日～5日、5日～6日、5日～7日、5日～8日、5日～10日、5日～15日、5日～18日、5日～20日、6日～8日、6日～10日、6日～12日、6日～15日、6日～18日、6日～20日、7日～8日、7日～9日、7日～10日、7日～12日、7日～14日、7日～18日、7日～20日、8日～9日、8日～10日、8日～12日、8日～14日、8日～15日、8日～16日、8日～18日、8日～20日、9日～10日、9日～11日、9日～15日、9日～16日、9日～18日、9日～20日、10日～11日、10日～12日、10日～14日、10日～15日、10日～20日、10日～11日、10日～12日、10日～14日、10日～15日、10日～16日、10日～18日、10日～20日、11日～12日、11日～15日、11日～20日、12日～13日、12日～14日、12日～15日、12日～16日、12日～18日、12日～20日、15日～16日、15日～18日、15日～20日、16日～18日、16日～20日、または18～20日間とすることができる。本発明の実施の形態は、上記の上下限のそれぞれに「約」を付した期間、例えば、約18～約20日間も含む。

10

**【0086】**

好ましい実施の形態では、ポリマースキャフォールドは完全に、または基本的に完全に、PLLA、モル比が(LA;GA)85:15(または、82:18～88:12)のPLGA、またはモル比が(LA;GA)95:5(または、93:7～97:3)のPLGAから作製され、コンディショニングの指定温度は、少なくとも±3 または少なくとも±2 以内に管理された30～35 であり、コンディショニングの期間は1～12日間、好ましくは3～8日間、より好ましくは5～7日間である。

20

**【0087】**

他の好ましい実施の形態では、ポリマースキャフォールドは完全に、または基本的に完全に、PLLA、モル比が(LA;GA)85:15(または82:18～88:12)のPLGA、またはモル比が(LA;GA)95:5(または93:7～97:3)のPLGAから作製され、コンディショニングの指定温度は、限定はしないが30 等の、28～32 の範囲内であり、指定温度は少なくとも±3 または少なくとも±2 以内に管理され、コンディショニングの期間は0.5日間～20日間、好ましくは1～15日間、より好ましくは、2～10日間、より更に好ましくは3～8日間である。

30

**【0088】**

他の好ましい実施の形態では、ポリマースキャフォールドは完全に、または基本的に完全に、PLLA、モル比が(LA;GA)85:15(または82:18～88:12)のPLGA、またはモル比が(LA;GA)95:5(または93:7～97:3)のPLGAから作製され、コンディショニングの指定温度は、限定はしないが35 等の、32～37 の範囲内であり、指定温度は少なくとも±3 または少なくとも±2 以内に管理され、コンディショニングの期間は0.5日間～15日間、好ましくは1～10日間、より好ましくは、1～8日間、より更に好ましくは1～6日間である。

40

**【0089】**

他の好ましい実施の形態では、ポリマースキャフォールドは完全に、または基本的に完全に、PLLA、モル比が(LA;GA)85:15(または82:18～88:12)のPLGA、またはモル比が(LA;GA)95:5(または93:7～97:3)のPLGAから作製され、コンディショニングの指定温度は、限定はしないが33 等の、30～36 の範囲内であり、指定温度は少なくとも±3 または少なくとも±2 以内に管理され、コンディショニングの期間は0.5日間～15日間、好ましくは1～10日間、より好ましくは、1～8日間、より更に好ましくは1～6日間である。

**【0090】**

50

更なる実施の形態では、ポリマーステントを２段階「コンディショニング」でコンディショニングしてもよい。一方の段階はクリンピング後で滅菌前であり、もう一方の段階は滅菌後である。クリンピング後のコンディショニング段階は、パッケージ化の前または後としてもよい。クリンピング後のコンディショニング段階では、コンディショニングの指定温度を約 32 からポリマーのガラス転移温度より約 15 高い温度としてもよく、暴露および／または加熱と保持の期間は少なくとも 0.5 時間とすることができる。

#### 【0091】

クリンピング後で滅菌前のコンディショニングの幾つかの実施の形態では、体温を超える T<sub>g</sub> をもつ任意のポリマーのコンディショニングの指定温度（ポリマーの T<sub>g</sub> を 15 10 超えるまで）を以下の範囲とすることができる（ ）。33～35、35～40、40～45、45～50、50～55、55～60、60～65、65～70、70～75、75～80、80～85、85～90、90～95、95～100、または 100 以上。コンディショニングの指定温度は、35 から 1 または 2 高い温度からポリマースキャフォールドの T<sub>g</sub> より 15 高い温度までの範囲とすることができる。好ましい実施の形態では、コンディショニングの温度はポリマースキャフォールドの T<sub>g</sub> より最大で 10 高い温度とすることができる。

#### 【0092】

PLLA のコンディショニングの指定温度（ ）を、33～35、35～40、40～45、45～50、50～55、55～60、60～65、65～70、70～75、20 または 75～80 の間とすることができる。PLLA のコンディショニングの指定温度（ ）を、32～34、34～36、36～38、38～40、39～40、40～42、42～44、44～46、46～48、48～50、50～52、52～54、54～56、56～58、58～60、60～62、62～64、64～66、66～68、68～70、70～72、72～74、74～76、76～78 または 78～80 の範囲とすることもできる。コンディショニングの指定温度を 25 ～80 の間の任意の温度とすることができる。

#### 【0093】

クリンピング後で、滅菌前のコンディショニング段階の好ましい実施の形態では、コンディショニングの指定温度は 50 ～65 の範囲内、期間は 1～32 時間であり、滅菌後の指定温度が 33 ～37 の範囲にあって、期間が 16～80 時間、20～76 時間 30 、または 24～72 時間であるコンディショニング段階を含めてもよい。

#### 【0094】

２段階コンディショニングの好ましい実施の形態では、ポリマースキャフォールドは、完全に、または基本的に完全に、PLLA、モル比が（LA；GA）85：15（または 82：18～88：12）の PLGA、またはモル比が（LA；GA）95：5（または 93：7～97：3）の PLGA から作製され、クリンピング後で滅菌前の最初のコンディショニング段階では、コンディショニングの指定温度は、限定はしないが 55 等、50～65 の範囲内にあり、少なくとも ±3 または少なくとも ±2 以内に管理され、期間は 0.5 時間～32 時間、好ましくは 1 時間～28 時間、より好ましくは 1 時間～24 時間である。滅菌後の第 2 コンディショニング段階では、コンディショニングの指定温度 40 は、限定はしないが 35 等、33～37 の範囲内にあり、少なくとも ±3 または少なくとも ±2 以内に管理され、期間は 0.5 日～10 日間、好ましくは 1 日～8 日間、より好ましくは 1 日～6 日間、更により好ましくは 36 時間～80 時間である。

#### 【0095】

どの実施の形態でも、コンディショニングは、暴露温度ひいてはステントの実際の温度をサイクリック（周期的）に実行できる。温度サイクルでは、暴露温度が増加し、減少し、次いで、1 回以上その増減を繰り返す。このような実施の形態では、暴露温度をピーク温度まで高め、次いで、最低温度まで低下させる。ピーク温度および最低温度はサイクル毎に同一としてもよく、サイクル毎に変化させてもよい。温度はピーク温度および／または最低温度で、期間中一定に保持してもよい。その保持時間をサイクル毎に変化させても 50

よく、または数サイクルもしくは全てのサイクルで一定としてもよい。実施の形態によっては、暴露および/または加熱の期間がピーク温度の期間のみを含むように決定してもよい。代替の実施の形態では、暴露および/または加熱の期間は、サイクル全体の時間を含めて決定してもよい。更に別の実施の形態では、暴露の期間は、最低温度とピーク温度との間の任意の指定温度を超えるサイクルの部分として決定してもよい。実施の形態によっては、ピーク温度および最低温度の両方が、ポリマースキャフォールドの  $T_g$  より 25 から 15 低い温度と等しいか、またはほぼ等しい範囲内にあり、期間はサイクル全体の時間を含めて決定される。暴露が温度サイクルで行われる場合、温度は、設定点または意図する温度プロファイルの  $\pm 5$  以内、好適には  $\pm 3$  以内、さらにより好適には  $\pm 2$  以内、より好適には  $\pm 1.5$  以内に管理される。

10

#### 【0096】

コンディショニングを２段階で行う実施の形態では、温度サイクルを両方とも含まない、何れか一方を含む、または両方が含む、何れであってもよい。両段階が温度サイクルを含む場合、サイクルのパターンおよび数を同一としてもよく、段階ごとに変えてもよい。

#### 【0097】

温度サイクルによるステントの暴露は、例えば、温度制御オープン内にステントを配置して実施できる。オープンを選択した時間対温度プロファイルにステントを暴露するようにプログラミングしてもよい。

#### 【0098】

何れのコンディショニングの実施の形態でも、管理される環境には、温度以外の他の変数を管理するステップが含まれる。管理される環境の圧力は、1気圧であってもよい。管理される環境は、基本的に湿度が無くてもよく(5%相対湿度(rh)未満、1%rh未満、または水分1,000ppm未満、ここでppmは重量比でも体積比でもよい)、または例えば、限定はしないが、5%~15%rh、5%~20%rh、または10%~30%rhの間等の低湿度環境としてもよい。管理される環境は、無酸素の環境、または基本的に無酸素の環境(酸素1,000ppm未満、または酸素100ppm未満、ここでppmは重量比でも体積比でもよい)でもよい。

20

#### 【0099】

更に別の実施の形態では、ポリマーステントは、以下の温度範囲( )の何れか、またはこれらの温度範囲の組合せ等、43 ~ 53 の指定温度で送達機器にクリンピングすることができる: 43 ~ 44、44 ~ 45、45 ~ 46、46 ~ 47、47 ~ 48、48 ~ 49、49 ~ 50、50 ~ 51、51 ~ 52、または52 ~ 53。本発明の他の実施の形態は、44 ~ 52、45 ~ 51、46 ~ 50、および47 ~ 49の範囲の温度でクリンピングするステップを含む。更に別の実施の形態では、クリンピングを約48で行う。上記何れかのクリンピングの実施の形態では、滅菌後のコンディショニングに関する上記実施の形態の何れかにより、滅菌後にステントのコンディショニングを行うことができる。

30

#### 【0100】

好ましい実施の形態では、クリンピングは上記何れかの温度範囲で実施され、ポリマーステントが以下のように滅菌後にコンディショニングされる。暴露の指定温度および/またはステントを加熱し、かつその後維持する指定温度は、0.5日~10日間、好ましくは1日~8日間、より好ましくは1日~6日間、より更に好ましくは36時間~80時間の期間で、限定はしないが35等の33 ~ 37の範囲であって、少なくとも $\pm 3$ または少なくとも $\pm 2$ 以内に管理される。

40

#### 【0101】

実施の形態によっては、クリンピングは上記温度範囲内の何れかの温度で実施され、上記実施の形態で述べた2段階コンディショニングが行われる。但し、好ましい実施の形態では、ポリマーステントのコンディショニングは滅菌後にだけ行われるか、または、ポリマーステントのコンディショニングは、滅菌した後に指定温度の範囲内でクリンピングされるか、もしくはクリンピング後の滅菌を実行する前に、ポリマーステントのコンディシ

50

ヨニングが行われ、コンディショニング両方が実行されることはない。

【 0 1 0 2 】

実施の形態によっては、コンディショニングの結果として、１段階または２段階、温度サイクルの有無、および指定温度範囲でのクリンピングの有無を問わず、ステントの径方向強度は、その初期値よりも少なくとも１０％低くなり、この場合、径方向強度の初期値は、１段階目のコンディショニングのための電子ビーム滅菌が完了してから約８～１２時間以内、または２段階目のコンディショニングのクリンピング操作の完了後約８～１２時間以内に測定される。他の実施の形態では、ステントの径方向強度は、その初期値より１０％～２０％低くなるか、その初期値より２０％～３０％低くなるか、その初期値より３０％～４０％低くなるか、またはその初期値より２０％～４０％低くなる。

10

【 0 1 0 3 】

実施の形態によっては、径方向強度の変化は、径方向強度の初期値から、図６の約６０日後の値で示す安定期の径方向強度までの全減少値の割合で決定される。実施の形態によっては、コンディショニングの結果として、径方向強度は、初期値から安定期までの合計減少値の約２０％～約３０％を表す値か、初期値から安定期までの合計減少値の約２０％～約４０％を表す値か、初期値から安定期までの合計減少値の約３０％～約５０％を表す値か、または初期値から安定期までの合計減少値の約４０％～約６０％を表す値となる。

【 0 1 0 4 】

実施の形態によっては、コンディショニングの結果として、１段階または２段階、温度サイクルの有無、および指定温度範囲でのクリンピングの有無を問わず、ポリマースキャフォールドのポリマーの数平均分子量は、その初期値を少なくとも１０％上回り、この数平均分子量の初期値は１段階目または２段階目の何れかのコンディショニングにおいて、電子ビーム滅菌完了後の約８～１２時間以内に測定される。他の実施の形態では、ポリマースキャフォールドのポリマーの数平均分子量は、その初期値を１０％～２０％上回るか、その初期値を２０％～４０％上回るか、またはその初期値を３０％～５０％上回る。ポリマースキャフォールドがポリマーの混合物を含むこれらの実施の形態では、参照される数平均分子量は、ステントの径方向強度および韌性に最も寄与するポリマーの数平均分子量であるが、２つ以上のポリマーがほぼ等しく寄与する場合、数平均分子量は、２つ以上の平均値となる（ポリマー分子量の正確な平均化法に留意）。当該分野の技術者であれば、本明細書の開示に基づいてポリマースキャフォールドのポリマーと関連する数平均分子量を決定できる。

20

30

【 0 1 0 5 】

実施の形態によっては、数平均分子量の変化は、初期値から疑似安定状態の値、または図５の約２１日後の値により説明される安定期の値までの合計増加量のパーセントとして測定される。実施の形態によっては、コンディショニングの結果として、数平均分子量は、初期値から安定期の値までの合計増加量の約２０％～約３０％を表す値か、初期値から安定期の値までの合計増加量の約２０％～約４０％を表す値か、初期値から安定期の値までの合計増加量の約３０％～約５０％を表す値か、または初期値から安定期の値までの合計増加量の約４０％～約６０％を表す値となる。

【 0 1 0 6 】

40

更なる実施の形態では、コンディショニングは、１段階でも２段階でも、温度サイクルが有っても無くても、オプションの指定温度範囲のクリンピングと組み合わせられても組み合わせられなくても、指定の温度で、ポリマーステントの径方向強度が径方向強度の初期値と比較して、少なくとも１０％、１０～１５％、１０～１５％、１５～２０％、２０～２５％、または２５～５０％等の２５％以上、減少するような期間の間実行される。

【 0 1 0 7 】

更なる実施の形態では、コンディショニングは、１段階でも２段階でも、温度サイクルが有っても無くても、オプションの指定温度範囲のクリンピングと組み合わせられても組み合わせられなくても、指定の温度で、ポリマースキャフォールドのポリマーの数平均分子量が数平均分子量の初期値と比較して、少なくとも１０％、約１０～約２０％、約２０～約

50

30%、約30～約40%、または約40～約60%だけ増加するような期間の間実行される。

【0108】

更なる実施の形態では、コンディショニングは、1段階でも2段階でも、温度サイクルが有っても無くても、オプションの指定温度範囲のクリンピングと組み合わせられても組み合わせられなくても、指定の温度で、ポリマーステントの径方向強度が、初期値から安定期の値までの合計減少量の約20～約30%を表す値か、初期値から安定期の値までの合計減少量の約20～約40%を表す値か、初期値から安定期の値までの合計減少量の約30～約50%を表す値か、または初期値から安定期の値までの合計減少量の約40～約60%を表す値になるような期間の間実行される。

10

【0109】

更なる実施の形態では、コンディショニングは、1段階でも2段階でも、温度サイクルが有っても無くても、オプションの指定温度範囲のクリンピングと組み合わせられても組み合わせられなくても、指定の温度で、ポリマースキャフォールドのポリマーの数平均分子量が初期値から安定期の値までの合計増加量の約20～約30%までを表す値か、初期値から安定期の値までの合計増加量の約20～約40%までを表す値か、初期値から安定期の値までの合計増加量の約30～約50%までを表す値か、または初期値から安定期の値までの合計増加量の約40～約60%までを表す値になるような期間の間実行される。

【0110】

[定義]

周囲温度は、20～25の間の任意の温度に相当する。

20

【0111】

開示する範囲は全て範囲の終点値を含む。

【0112】

本明細書で使用する場合、「ポリマー」は、実質的にも概念的にも「構成単位」を繰り返してなる分子を指す。この構成単位はモノマーの反応から誘導される。限定はしないが、例えば、エチレン( $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ )は、重合してポリエチレン $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CH}_3$ ( $n$ :整数)を形成するモノマーである。ここで、構成単位は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、エチレンは重合反応の結果として二重結合を失っている。ポリ(エチレン)は、エチレンの重合により形成されるが、概念的には $-\text{CH}_2-$ の単位の繰返しで構成されていると考えても良く、従ってこのポリマーは、概念的には式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ で表すことができる。 $m$ は整数であり、 $2n+2$ に等しく、ポリマーを形成するために反応したエチレンの(構成)単位と等価である。ポリマーは2つ以上の異なるモノマーの重合から誘導できるので、2つ以上の異なる構成単位を含めることができる。このようなポリマーはコポリマーと呼ばれる。「ターポリマー」は3つの異なる構成単位を有する「コポリマー」のサブセット(小集団)である。構成単位自体は他の化合物の反応生成物とすることができる。当該分野の技術者は、特定のポリマーが与えられると、そのポリマーの構成単位を直ちに認識し、同時に構成単位が誘導するモノマーの構造を直ちに認識する。ポリマーは直線状かまたは分岐した分子鎖、星状または樹木状であってもよく、または1つのポリマーが別のポリマーに付着(グラフト)していてもよい。ポリマーは分子鎖に沿って構成単位がランダムに配置されていても、構成単位が不連続なブロックとして存在しても、または構成単位がポリマー鎖に沿って濃度の勾配を形成するように配置されていてもよい。ポリマーは架橋結合して網状組織を形成してもよい。

30

40

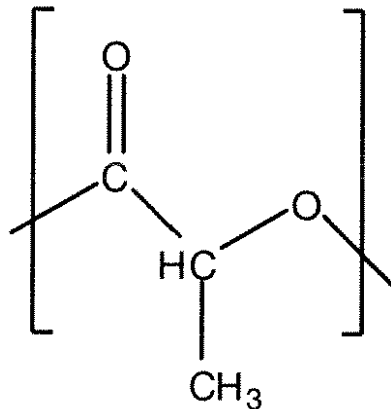
【0113】

本明細書で使用する場合、ポリマーは構成単位が50以上の長さの分子鎖を有し、構成単位が50未満の長さの分子鎖を有するこれらの化合物は「オリゴマー」と呼ばれる。本明細書でオリゴマーとポリマーを区別して使用する場合は、構成単位が最小の独特な繰返し単位となろう。例えば、ポリ(ラクチド)では、ポリマーが環状二量体のラクチド(化(2))の反応により形成できるとしても、構成単位は、化(1)となろう。同様に、ポリ(エチレン)では、構成単位の「数」をカウントする際に使用する構成単位は、従来、

50

ポリ（エチレン）が常にエチレンの反応から得られることから  $-CH_2-CH_2-$  であると表記されているが、 $-CH_2-$  単位となる。

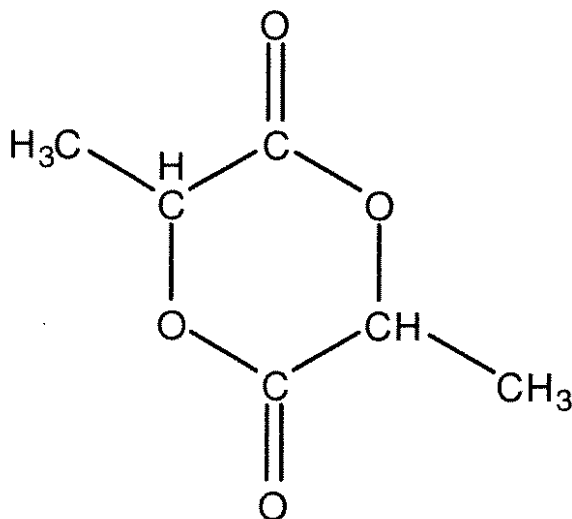
【化 1】



化 (1)

10

【化 2】



化 (2)

20

30

【0114】

「ガラス転移温度」 $T_g$ とは、物質（ポリマーが典型的である）のアモルファス領域が、大気圧で、脆いガラス状から変形可能な固体、つまり延性を有する状態へと変化する温度である。換言すると、 $T_g$ は、ポリマー鎖内のセグメント運動が生じ始める温度に相当する。更に、ポリマーの化学構造は、モビリティに作用してガラス転移に大きな影響を与える。

【0115】

ポリマーの「融点」 $T_m$ とは、吸熱性のピークがDSC測定で観察される温度であり、少なくとも幾つかの晶子が無秩序になり始める温度である。測定される融点は、晶子のサイズ、不純物および/または可塑剤の存在が測定されるポリマーの融点に影響するので、ある温度範囲を超えて現れる。

40

【0116】

本明細書で使用する場合、ポリマーの結晶化度の言及は、標準のDSC技法により決定されるような結晶化度を指す。

【0117】

「応力」とは、面内の小領域を通して作用する力において見られる単位面積当たりの力を指す。応力は、面の法線成分と平行成分とに分割でき、それぞれ法線応力および剪断応力と呼ばれる。真の応力は、力と面積とが同時に測定される場合の応力を意味する。引張試験および圧縮試験に適用されるような従来の応力または工学系の応力は、元のゲージ長

50

で除した力である。

【0118】

「強度」とは、材料が破壊される前に耐えられる軸に沿った最大応力を指す。最大強度は、試験中に加えられる最大負荷を元の断面積で除することによって得られる。

【0119】

ステントの「径方向強度」は、ステントが回復不能な変形を受ける時の圧力として定義される。径方向の力の喪失に続いて、機械的完全性が次第に低下する。

【0120】

「弾性率」（弾性係数）は、材料に加えた力から生じる加えた力の軸に沿う歪みにより、応力つまり材料に加えられる単位面積当たりの力の成分を除した比率として定義される。この弾性係数は、応力 - 歪み曲線の最初の勾配であり、従って、その曲線のフックの線形領域により決定される。例えば、材料は引張弾性率、圧縮弾性率および剪断弾性率を有する。

10

【0121】

「歪み」は、所与の応力または負荷により材料内に発生する伸びまたは圧縮の量、または言いかえると変形量を指す。

【0122】

「伸び」は、応力を受けた時に起きる材料の長さの増加として定義される。元の長さの百分率として表すのが一般的である。

【0123】

「靱性」とは、破壊前に吸収されるエネルギー量、または等価的に、材料の破壊に必要な仕事量である。靱性の一尺度は、歪みがゼロの時から破壊時の歪みまでの応力 - 歪み曲線の下面積である。応力は材料にかかる引張力に比例し、歪みはその長さに比例する。応力 - 歪み曲線下の面積は、ポリマーが破壊される前に伸びる距離全体にわたる力の積分値に比例する。この積分値は試料を破壊するのに必要な仕事（エネルギー）である。靱性は、試料が破壊される前に吸収できるエネルギーの尺度である。靱性と強度との間には違いがある。強いが靱性に欠ける材料は、脆いと言われる。脆い材料は強いが破壊前に大きく変形することができない。

20

【0124】

本明細書で使用する場合、「薬品」は、罹患している患者に治療的用量を投与する場合に、患者の健康および満足できる状態に対して治療効果を有し、有益な影響を与える物質を指す。患者の健康および満足できる状態に対して治療効果を有する有益な影響には、限定はしないが、以下が含まれる：（１）病気つまり疾患を治療する；（２）病気つまり疾患の進行を遅らせる；（３）病気つまり疾患を後退させる；または（４）病気つまり疾患の１つ以上の症状を緩和する。

30

【0125】

本明細書で使用する場合、「薬品」には、患者に投与した場合、予防的用量で、病気に特に感染しやすくなることが既知またはその疑いのある任意の物質や、患者の健康および満足できる状態に対して有益な予防効果を有する任意の物質も含まれる。患者の健康および満足できる状態に対して有益な予防効果には、限定はしないが、以下が含まれる：（１）まず第１に、病気つまり疾患の発症予防または進行を遅らせること；（２）予防的用量で使用される物質と同等または異なる治療的用量の物質により、病気つまり疾患の後退レベルが達成された後、そのレベルを維持すること；または（３）予防的用量で使用される物質と同等または異なる治療的用量の物質による一連の治療後に、病気つまり疾患の再発を予防し遅らせること、というのが結論である。

40

【0126】

本明細書で使用する場合、「薬品」とは薬学的に許容でき、薬理活性のある、本明細書で特に言及する薬品の塩類、エステル類、アミド類等の誘導体を含むがこれらに限定されない。

【実施例】

50

## 【 0 1 2 7 】

## 〔 実施例 〕

以下に説明する実施例は、説明のみを目的とし、本発明の制限を意図していない。以下の実施例は本発明の理解を深めるための助けとなるが、言うまでもなく、本発明は、特定の実施例に限定されない。パラメータおよびデータが本発明の実施の形態の範囲を限定すると解釈すべきではない。

## 【 0 1 2 8 】

## 〔 実施例 1：電子ビーム照射後のフリーラジカル濃度 〕

以下の実施例では、放射線滅菌後に周囲温度を超える温度に暴露されるポリマー製ステントのフリーラジカル濃度への効果を説明する。本研究で使用されたステントは、PLLAで作製されたスキャフォールドである。

## 【 0 1 2 9 】

図3および表2は、熱処理ありのステントと熱処理なしのステントの相対的なフリーラジカル濃度を電子ビーム滅菌後の時間関数として示す。相対的なフリーラジカル濃度は、電子ビーム滅菌直後の初期濃度で正規化したフリーラジカル濃度である。本研究におけるステントは、放射線量が31 kGyである電子ビーム放射線で滅菌された。ステントは、ミシガン州Grand RapidsにあるOliver-Tolas社製のフォイルでできた袋(MARVEL SEAL(商標)360-ナイロン/アルミニウム/低密度ポリエチレン(LDPE))にパッケージ化された。このパッケージは内部をアルゴン雰囲気

## 【 表 2 】

表2 電子ビーム滅菌後の熱処理あり/なしのステントの相対的フリーラジカル濃度

熱処理なし			55℃熱処理		
日数	時間	フリーラジカル濃度	日数	時間	フリーラジカル濃度
0	0	1.00	0	0	1.00
0.04	1	0.81	0.08	2	0.23
0.08	2	0.66	0.21	5	0.15
0.13	3	0.61	0.42	10	0.11
0.17	4	0.60	0.92	22	0.07
0.25	6	0.54	2.00	48	0.04
0.33	8	0.48			
1.00	24	0.40			
2.00	48	0.35			
3.00	72	0.29			
5.00	120	0.26			
7.13	171	0.23			
30.21	725	0.09			

## 【 0 1 3 0 】

電子ビーム暴露後の熱処理あり/なし両方の各データ点は、個々にパッケージ化されたステントのサンプルから得た。熱処理のデータは、55℃で2、5、10、22、および48時間、オープン内で熱処理されたステントから得た。熱処理されていないステントサンプルおよび熱処理を受けたステントサンプルのフリーラジカル濃度は、カリフォルニア州TemeculaにあるAbbott Vascular社のElectron Paramagnetic Resonance(EPR)としても知られるElectron Spin Resonance(ESR)を用いて測定された。

## 【 0 1 3 1 】

図3に示すように、フリーラジカル濃度の減衰は、熱処理なしよりも熱処理ありの方が



大幅に速かった。熱処理のないフリーラジカル濃度は、35日後も約0.09であり、一方、（熱処理がある）フリーラジカル濃度は僅か約2日後にその半分未満の0.04に減少した。

#### 【0132】

図4も、熱処理あり/なしのステントの相対的なフリーラジカル濃度を示す。熱処理なしのデータは図3と同一である。図4の熱処理ありの1データ点は、オープン内で55、5時間の熱処理を受けたステントから生成され、図3からのものである。熱処理ありの曲線の追加データ点は、55 熱処理で5時間後のサンプルのフリーラジカル濃度で、疑似1次減衰動力学により予測される。図3と図4の比較は、動力学モデルが、実験データより大きな値の、時間に対する相対的なフリーラジカル濃度を予測することを示す。従って、このモデルを用いて所望の熱処理温度を選定することができる。例えば、相対的なフリーラジカル濃度は様々な温度で測定でき、減衰プロファイルは単一データ点から計算できる。減衰プロファイルは、様々な温度における、時間に対するフリーラジカル濃度の減衰に上限値を提供すると期待される。

#### 【0133】

##### [実施例2：電子ビーム照射後の数平均分子量]

ポリマーステントはポリ(L-ラクチド)(PLLA)で製造された。ポリマーチューブは、Boehringer Ingelheim社のRESOMAR(登録商標)L210S、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)のポリマーチューブ押出成形により作製され、径方向拡張が約400%~約500%以内、軸方向拡張が約20%~約120%以内となるようにポリマーチューブを2軸拡張させ、チューブにステントパターンをレーザーカッティングしてステントを形成した。続いて、放射線不透過のマーカーステントに配置し、ポリマーおよび薬品(PDLLAおよびエベロリムス)を含む薬品送達被膜を塗布した。ステントは、約40~50の温度でバルーンカテーテルにクリンピングされた。ステントは、ミシガン州Grand RapidsにあるOliver-Tolas社製のフイルでできた袋(MARVEL SEAL TM(商標)360-ナイロン/アルミニウム/LDPE)内にパッケージ化された。パッケージはアルゴン雰囲気中で封止された。本研究のステントは31kGyの放射線量をもつ電子ビーム照射により滅菌された。

#### 【0134】

数平均分子量は、滅菌後に時間関数として決定された。滅菌前の数平均分子量は、約180~約200KDaと測定された。滅菌直後の数平均分子量は約78KDaと測定された。図5に示すように、数平均分子量は滅菌後時間とともに増大し、室温(25±3)で格納した場合、約21日後に約115KDaの定常状態に達した。

#### 【0135】

##### [実施例3：電子ビーム照射後の径方向強度]

ポリマーステントは、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)で製造され、実施例2の説明と同様に被覆、クリンピングおよび滅菌された。径方向強度は、回復不能な変形が観察された時の圧力として判定された。その試験には、速度0.5mm/secでMSI RX550(商標)径方向力試験装置を利用し、試験は37行った。ポリマーステントの径方向強度は滅菌後の時間関数として測定された。ステントは、滅菌時から測定時まで室温(25±3)に維持された。図6に示すように、径方向強度は滅菌後の時間関数として減少し、約60日で「疑似定常状態」、「疑似平衡状態」または安定期の値に達する。

#### 【0136】

本発明の特定の実施の形態を示し、説明してきたが、当業者には言うまでもなく、本発明から逸脱することなくより広い態様で変更および改変が可能である。従って、このような全ての変更および改変が本発明の真の精神および範囲内に入るように、特許請求の範囲内に含められるべきである。更に、個々の態様または特徴が一実施の形態に関して存在しているが、一実施の形態の態様説明または一般的な態様説明には、その態様または特徴を必要以上に実験せずとも組み込める全ての実施の形態において、その使用を開示するとい

う意図がある。また、本発明の実施の形態は、従属請求項で参照される全ての先行請求項を有する全ての優先請求項から多数の従属形式で代替として書かれた如く続く任意の従属請求項を取り扱うことから得られる実施の形態を特に含む（例えば、請求項 1 に直接従属する各請求項は、代替として、どれか先行する請求項に従属するとみなされるべきである）。

[ 第 1 の局面 ]

ポリマーステントをコンディショニングするための方法であって：

ポリマースキャフォールドを有するポリマーステントを、ある期間、30 に等しい、30 にほぼ等しい、または30 を超える温度で、かつ、最大で前記ポリマースキャフォールドのガラス転移温度より約15 低い温度に暴露するステップを含み、前記期間は少なくとも8時間であり；

10

前記ポリマーステントは、前記暴露前に送達機器へクリンピングされ、パッケージ化され、および滅菌され；

前記ポリマースキャフォールドは、前記ガラス転移温度より高い温度で応力を加えて変形させたポリマー成形品から形成され；

前記ポリマー成形品の前記ガラス転移温度は、25 を超え；

前記暴露温度は、±3 以内に管理される；

コンディショニング方法。

[ 第 2 の局面 ]

前記ポリマー成形品は、ポリマーチューブであり、

20

応力を加えた前記変形は、前記ポリマーチューブの径方向への拡張を含む、

第 1 の局面の方法。

[ 第 3 の局面 ]

前記ポリマースキャフォールドは、ポリ(L-ラクチド)、ポリマンデリド、ポリ(DL-ラクチド)、ポリグリコリド、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)、および全ての比率でのそれら全ての組合せからなるグループから選定されるポリマーを含む、

第 1 の局面の方法。

[ 第 4 の局面 ]

前記暴露温度は、最大で前記ポリマースキャフォールドの前記ガラス転移温度より20 低い、

30

第 1 の局面の方法。

[ 第 5 の局面 ]

前記暴露期間は、約8時間～約20日であり、

前記暴露温度は、約32 ～約40 である、

第 1 の局面の方法。

[ 第 6 の局面 ]

前記暴露期間は、約1日～約10日である、

第 5 の局面の方法。

[ 第 7 の局面 ]

前記暴露期間は、約2日～約6日である、

40

第 6 の局面の方法。

[ 第 8 の局面 ]

前記暴露温度は、約35 ～約40 の範囲である、

第 7 の局面の方法。

[ 第 9 の局面 ]

前記ポリマースキャフォールドを有する前記ポリマーステントを、ある期間、35 に等しい、または35 を超える温度で、かつ前記ポリマースキャフォールドの前記ガラス転移温度より最大で約10 高い温度に暴露するステップをさらに含み、

前記期間は、約4時間～約10日間の範囲であり、前記ポリマーステントが送達機器にクリンピングされた後であって、前記ポリマーステントが滅菌される前に行い、

50

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記暴露温度を $\pm 3$ 以内に管理する、  
第1の局面の方法。

[第10の局面]

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記暴露期間は、約16時間～約48時間であり

、

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記暴露温度は、約45～約65である、  
第9の局面の方法。

[第11の局面]

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記暴露期間は、約16時間～約32時間であり

、

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記暴露温度は、約50～約65である、  
第10の局面の方法。

[第12の局面]

前記ポリマーステントは、約40～約50の範囲の温度で送達機器へクリンピング  
される、

第1の局面の方法。

[第13の局面]

前記滅菌後の曝露温度は、約33かつ37以下であり、

前記滅菌後の曝露期間は、約32時間～約84時間の範囲である、

第12の局面の方法。

[第14の局面]

前記ポリマーステントは、送達機器上に約48の範囲の温度でクリンピングされ、

前記滅菌後の暴露温度は、約35であり、

前記滅菌後の暴露期間は、約48時間～約72時間の範囲である、

第13の局面の方法。

[第15の局面]

ポリマーステントをコンディショニングする方法であって：

基本的にポリ(L-ラクチド)を含むポリマースキャフォールドを有するポリマーステ  
ントを、ある期間、30に等しい、30にほぼ等しい、または30を超える温度で  
、かつ約55以下の温度に暴露することを含み、前記期間は少なくとも8時間であり；

前記ポリマーステントは、前記暴露前に、送達機器上にクリンピングされ、パッケージ  
化され、および滅菌され；

前記ポリマースキャフォールドは、応力が加えられて変形した、基本的にポリ(L-ラ  
クチド)を含むポリマーチューブから形成され、前記変形は、前記ポリマーチューブのガ  
ラス転移温度より高い温度で前記ポリマーチューブの径方向への拡張を含み；

前記暴露温度を $\pm 3$ 以内に管理する、

コンディショニング方法。

[第16の局面]

前記暴露期間は、約8時間～約20日であり、

前記暴露温度は、約32～約40である、

第15の局面の方法。

[第17の局面]

前記暴露期間は、約1日～約10日である、

第16の局面の方法。

[第18の局面]

前記暴露期間は、約2日～約6日であり、

前記暴露温度は、約35～約40である、

第17の局面の方法。

[第19の局面]

前記ポリマースキャフォールドを有する前記ポリマーステントを、ある期間、35に

10

20

30

40

50

等しい、または35 を超える温度で、かつ約70 以下の温度に暴露することをさらに含み、前記期間は、前記ポリマーステントを送達機器にクリンピングした後で、前記ポリマーステントを滅菌する前の約4時間～約6日間であり；

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記暴露温度は、±3 以内に管理される、第15の局面の方法。

[第20の局面]

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記暴露期間は、約16時間～約48時間であり

、前記クリンピング後で前記滅菌前の前記暴露温度は、約45 ～約65 である、第19の局面の方法。

10

[第21の局面]

前記クリンピング後かつ前記滅菌前の前記暴露期間は、約16時間～約32時間であり

、前記クリンピング後で前記滅菌前の前記暴露温度は、約50 ～約65 である、第20の局面の方法。

[第22の局面]

前記ポリマーステントが、約45 ～約50 の温度で送達機器にクリンピングされる

、第15の局面の方法。

[第23の局面]

前記滅菌後の暴露温度は、約33 から約37 以下の範囲であり、

前記滅菌後の暴露期間は、約32時間～約84時間の範囲である、

第22の局面の方法。

20

[第24の局面]

前記ポリマーステントは、約48 の温度で送達機器にクリンピングされ、

前記滅菌後の暴露温度は、約35 であり、

前記滅菌後の暴露期間は、約48時間～約72時間の範囲である、

第23の局面の方法。

[第25の局面]

ポリマーステントをコンディショニングする方法であって：

ポリマースキャフォールドを有するポリマーステントを、径方向強度が少なくとも10 %だけ低下するように、ある期間、30 に等しい、30 にほぼ等しい、または30 を超える温度で、かつ約55 以下の温度に暴露するステップを含み；

前記期間は、少なくとも30分間であり；

前記ポリマーステントは、前記暴露前に送達機器上にクリンピングされ、パッケージ化され、および滅菌され；

前記ポリマースキャフォールドは、応力が加えられることにより変形しているポリマーチューブから形成され、前記変形は、前記ポリマーチューブのガラス転移温度を超える温度での前記ポリマーチューブの径方向への拡張を含み；

前記暴露温度は、±3 以内に管理される、

コンディショニング方法。

30

40

【図 1】

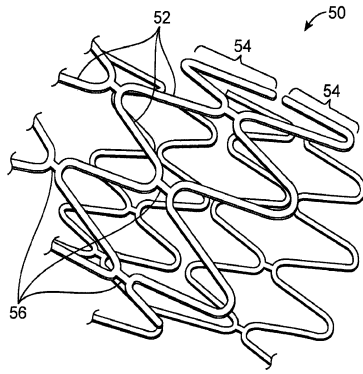


図1

【図 2】

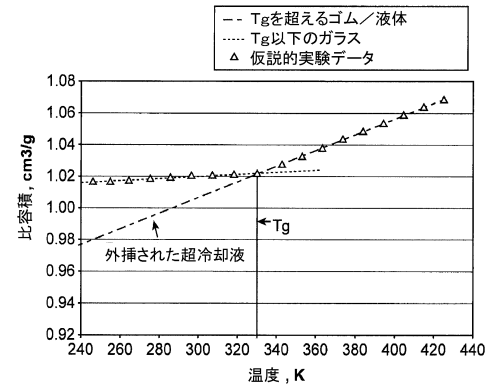


図2

【図 3】

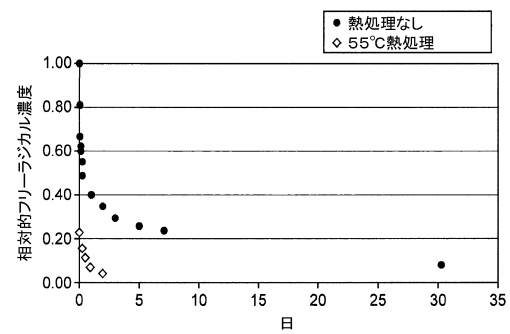


図3

【図 4】

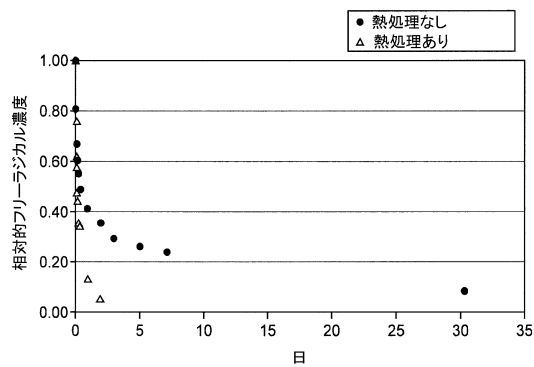


図4

【図 5】

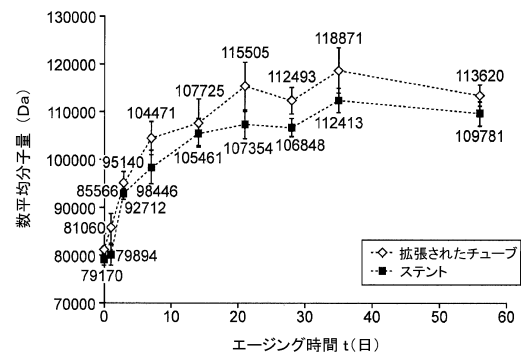


図5

【図 6】

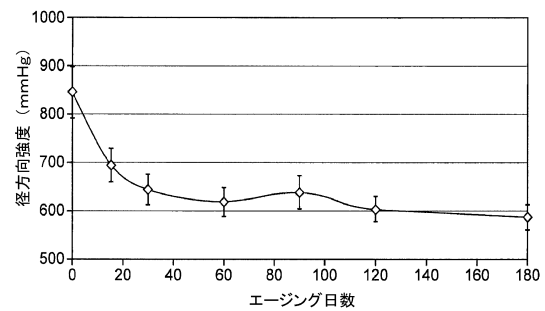


図6

【図 7】

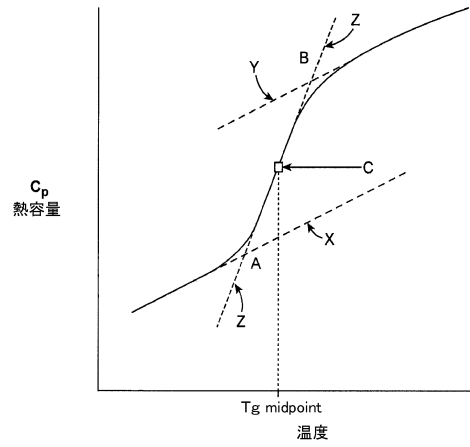


図 7

## フロントページの続き

- (74)代理人 100155192  
弁理士 金子 美代子
- (74)代理人 100100398  
弁理士 柴田 茂夫
- (74)代理人 100131820  
弁理士 金井 俊幸
- (72)発明者 ワン, ユンビン  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 7 サニーベール, クラマス ドライブ 1 5 6 5
- (72)発明者 マー, シャオ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 1 1 6 サンノゼ, サニー コート 1 2 9 3, アパートメント 9
- (72)発明者 タン, フー ウェイ  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 5 9 2 テメキュラ, モーニング ビュー ドライブ 3 3 2 8 5
- (72)発明者 デイン, ニー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 1 3 5 サンノゼ, コートナ コート 4 1 0 3

審査官 吉田 佳代子

- (56)参考文献 特表2010-516347(JP, A)  
特開2000-005283(JP, A)  
特表2007-512908(JP, A)  
米国特許出願公開第2011/0066223(US, A1)  
国際公開第2009/076350(WO, A1)  
国際公開第2010/017090(WO, A1)  
米国特許出願公開第2011/0001271(US, A1)  
欧州特許出願公開第01872808(EP, A1)  
国際公開第2007/142736(WO, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 15/00 - 31/00  
A61F 2/00 - 2/97  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)