

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4116079号
(P4116079)

(45) 発行日 平成20年7月9日 (2008.7.9)

(24) 登録日 平成20年4月25日 (2008.4.25)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

A 6 1 L 27/00

P

A 6 1 L 29/00 (2006.01)

A 6 1 L 29/00

B

請求項の数 42 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平9-538060
 (86) (22) 出願日 平成9年3月27日 (1997.3.27)
 (65) 公表番号 特表2000-510714 (P2000-510714A)
 (43) 公表日 平成12年8月22日 (2000.8.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1997/004469
 (87) 国際公開番号 WO1997/039788
 (87) 国際公開日 平成9年10月30日 (1997.10.30)
 審査請求日 平成16年3月22日 (2004.3.22)
 (31) 優先権主張番号 08/639,071
 (32) 優先日 平成8年4月24日 (1996.4.24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者

ボストン サイエントフィック リミテ
 ッド
 バルバドス セント マイケル ベイ ス
 トリート ブッシュ ヒル (番地なし)
 ザ コーポレート センター

(74) 代理人

弁理士 山本 秀策

(72) 発明者

トンプソン サミュエル エイ
 アメリカ合衆国 デラウェア州 1980
 3 ウィルミントン グレンサイド アベ
 ニュー 113

審査官 荒木 英則

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療装置用のイオン架橋ポリマー組成物の二次成形

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(1) イオン架橋された予備形状を有するヒドロゲルを処理して、該ヒドロゲルを所望の二次形状に保持しながら該予備形状の記憶を消去するのに十分な量のイオン架橋をストリップし、ここで、該処理は、ポリマー溶解を阻止するのに十分な電解質濃度を有する電解質溶液による処理であり、そして(2)工程(1)の処理されたヒドロゲルを所望の形状に保持しながら該ヒドロゲルを再度イオン架橋して医療装置を得、ここで、再架橋の量は、二次形状の安定性のために十分であることを特徴とする医療装置の製造方法。

【請求項 2】

工程(1)の前記イオン架橋ヒドロゲルが管状前形状を有する請求の範囲第1項に記載の方法。

【請求項 3】

工程(1)の前記イオン架橋ヒドロゲルがアルギン酸バリウム又はアルギン酸カルシウムから生成される請求の範囲第1項に記載の方法。

【請求項 4】

前記再イオン架橋工程(2)が前記イオン架橋ヒドロゲルを水とカルシウムイオン、ストロンチウムイオン、鉛イオン、銅イオン、アルミニウムイオン、鉄イオン、スズイオン、又はバリウムイオンを含む陽イオン架橋剤とを含む再架橋溶液に暴露することを含む請求の範囲第3項に記載の方法。

【請求項 5】

10

20

(1)イオン架橋性ポリマーとイオン架橋剤とを含む組成物から予備形状を有するヒドロゲルを生成し、そして(2)(a)二次形状を該ヒドロゲルに付与し、(b)該二次形状を保持しながら、該予備形状の記憶を消去するのに十分な架橋のヒドロゲルをストリップし、ここで、該ストリップは、ポリマー溶解を阻止するのに十分な電解質濃度を有する電解質溶液による処理を含み、そして(c)該二次形状を保持しながら、該ヒドロゲルを再度架橋して医療装置を得、ここで、再架橋の量は、二次形状の安定性のために十分であることを含む工程により該ヒドロゲルを該二次形状に成形することを特徴とする医療装置の製造方法。

【請求項 6】

工程(1)において、前記ヒドロゲルを管の長さ部分に形成する請求の範囲第5項に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記工程(2)(a)が前記ヒドロゲルを成形装置に取り付けることを含む請求の範囲第6項に記載の方法。

【請求項 8】

前記成形装置が少なくとも一つのコイル又はピグテールを管の長さ部分に形成するための装置を含む請求の範囲第7項に記載の方法。

【請求項 9】

前記ストリップ工程(2)(b)が前記取り付けられたヒドロゲルを電解質溶液に浸漬することを含む請求の範囲第7項に記載の方法。

【請求項 10】

前記電解質溶液が水と塩化カリウムとを含む請求の範囲第9項に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記塩化カリウムが25重量%の濃度で前記電解質溶液中に存在する請求の範囲第10項に記載の方法。

【請求項 12】

前記電解質溶液が可塑剤を更に含む請求の範囲第10項に記載の方法。

【請求項 13】

前記可塑剤が尿素、グリセロール、又はソルビトールである請求の範囲第12項に記載の方法。

【請求項 14】

前記電解質溶液がほぼ室温である請求の範囲第9項に記載の方法。

30

【請求項 15】

前記電解質溶液をストリップ工程(2)(b)中に攪拌する請求の範囲第9項に記載の方法。

【請求項 16】

前記再架橋工程(2)(c)が前記取り付けられたヒドロゲルを水とイオン架橋剤とを含む再架橋溶液に浸漬することを含む請求の範囲第7項に記載の方法。

【請求項 17】

前記ヒドロゲル組成物の前記ポリマーが陽イオン架橋性であり、かつ前記イオン架橋剤がバリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、ストロンチウムイオン、ホウ素イオン、ベリリウムイオン、アルミニウムイオン、鉄イオン、銅イオン、コバルトイオン、鉛イオン、スズイオン、及び銀イオンからなる群から選ばれたイオンを含む請求の範囲第16項に記載の方法。

40

【請求項 18】

前記ヒドロゲル組成物の前記ポリマーが陰イオン架橋性であり、かつ前記イオン架橋剤がリン酸イオン、クエン酸イオン、ホウ酸イオン、コハク酸イオン、マレイン酸イオン、アジピン酸イオン、及びシュウ酸イオンからなる群から選ばれたイオンを含む請求の範囲第16項に記載の方法。

【請求項 19】

前記再架橋剤溶液が尿素、グリセロール、ソルビトール、防腐剤、抗生物質、又は殺菌剤

50

を更に含む請求の範囲第16項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記成形工程(2)をほぼ室温で行う請求の範囲第5項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記ポリマーが多糖である請求の範囲第5項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記多糖がアルギン酸、ペクチン酸、ヒアルロン酸、セルロース、キトサン、キチン、澱粉、デキストラン、ヘパリン、コンドロイチン、陽イオングアー、陽イオン澱粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルキトサン、カルボキシメチルデキストラン、カルボキシメチル澱粉、ヘパリンスルフェート、及びコンドロイチンスルフェートからなる群から選ばれた員である請求の範囲第21項に記載の方法。

10

【請求項 2 3】

前記多糖がアルギン酸、ペクチン酸、及びヒアルロン酸、並びにそれらの塩からなる群から選ばれた員である請求の範囲第21項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記イオン架橋剤がバリウムイオン、カルシウムイオン、ストロンチウムイオン、及び銅イオンからなる群から選ばれる請求の範囲第23項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記ヒドロゲル組成物が崩壊剤を更に含む請求の範囲第5項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記崩壊剤が無機硫酸塩、無機リン酸塩、及びマグネシウムイオンからなる群から選ばれる請求の範囲第25項に記載の方法。

20

【請求項 2 7】

前記ポリマーがアルギン酸又はその塩であり、かつ前記イオン架橋剤がバリウムイオン又はカルシウムイオンである請求の範囲第5項に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記電解質溶液が、塩化カリウム、塩化ナトリウム、又は塩化リチウムの溶液を含み、かつ前記再架橋工程(2)(c)が、前記ヒドロゲルを前記二次形状に保持しながら水とカルシウムイオン、ストロンチウムイオン、鉛イオン、銅イオン、アルミニウムイオン、鉄イオン、スズイオン、又はバリウムイオンを含む陽イオン架橋剤とを含む再架橋溶液に浸漬して、二次形状の安定性について十分な程度まで前記ヒドロゲルを再架橋することを含む請求の範囲第27項に記載の方法。

30

【請求項 2 9】

前記陽イオン架橋剤がカルシウムイオン又はバリウムイオンを含む請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記予備形状を有するヒドロゲルが管状である請求の範囲第1項に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記予備形状を有するヒドロゲルが管状である請求の範囲第5項に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記電解質溶液が、塩化カリウム、塩化ナトリウム、又は塩化リチウムの溶液を含む請求の範囲第1項に記載の方法。

40

【請求項 3 3】

前記電解質溶液が、溶液の重量を基準として、25%の濃度の塩化カリウム、塩化ナトリウム、又は塩化リチウムを有する請求の範囲第30項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記再架橋工程(2)が、水とカルシウムイオン、ストロンチウムイオン、鉛イオン、銅イオン、アルミニウムイオン、鉄イオン、スズイオン、又はバリウムイオンを含む陽イオン架橋剤とを含む再架橋溶液中での工程(1)のヒドロゲルの処理を含む請求の範囲第1項に記載の方法。

50

【請求項 35】

前記電解質溶液が、塩化カリウム、塩化ナトリウム、又は塩化リチウムの溶液を含む請求の範囲第5項に記載の方法。

【請求項 36】

前記電解質溶液が、溶液の重量を基準として、25%の濃度の塩化カリウム、塩化ナトリウム、又は塩化リチウムを有する請求の範囲第33項に記載の方法。

【請求項 37】

前記再架橋工程(2)(c)が、水とカルシウムイオン、ストロンチウムイオン、鉛イオン、銅イオン、アルミニウムイオン、鉄イオン、スズイオン、又はバリウムイオンを含む陽イオン架橋剤とを含む再架橋溶液中での工程(1)のヒドロゲルの処理を含む請求の範囲第5項に記載の方法。

10

【請求項 38】

前記医療装置が、ステント、カテーテル、カニューレ、プラグ、およびリストラクターからなる群から選ばれる請求の範囲第1項に記載の製造方法。

【請求項 39】

前記医療装置がステントである請求の範囲第1項に記載の製造方法。

【請求項 40】

前記医療装置が、ステント、カテーテル、カニューレ、プラグ、およびリストラクターからなる群から選ばれる請求の範囲第5項に記載の製造方法。

【請求項 41】

前記医療装置がステントである請求の範囲第5項に記載の製造方法。

20

【請求項 42】

前記ポリマーがアルギン酸又はその塩であり、前記イオン架橋剤がバリウムイオン又はカルシウムイオンであり、前記ストリッピング工程(2)(b)が前記ヒドロゲルを前記二次形状に保持しながら塩化カリウム、塩化ナトリウム、又は塩化リチウムの電解質溶液に浸漬することを含み、前記再架橋工程(2)(c)が該ヒドロゲルを水とカルシウムイオン、ストロンチウムイオン、鉛イオン、銅イオン、アルミニウムイオン、鉄イオン、スズイオン、又はバリウムイオンを含む陽イオン架橋剤とを含む再架橋溶液に浸漬することを含み、かつ前記医療装置が、ステント、カテーテル、カニューレ、プラグ、およびリストラクターからなる群から選ばれる請求の範囲第5項に記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は医療装置、例えば、長期にわたってそれらの形態を保持するステントを製造するためのイオン架橋ポリマー組成物から生成されたヒドロゲルの二次成形方法に関する。“二次成形”という用語は初期架橋ポリマー組成物の予備成形または“前成形”後のヒドロゲルの成形を表す。二次成形は、可塑化環境、例えば、海水、塩水、食品及び飲料、血液、尿、糞、唾液、及び胆汁に暴露された時でさえも、イオン架橋ポリマーヒドロゲルから製造された医療装置に形状安定性を与える。

発明の背景

大量生産において、多くの物品が押出または引抜成形された原料から加工される。二次形状がしばしばその後押出または予備成形された原料に付与されて機能を満足する。

40

例えば、Wichterleの米国特許第3,361,858号はキセロゲルを機械的除去及び膨潤により再成形することによるヒドロゲルコンタクトレンズの成形方法を開示している。Wichterleは、コンタクトレンズがレンズブランクをキセロゲルから製造し、ブランクの選ばれた部分を除去して減少されたスケールで所望のレンズの形状を形成し、レプリカが生理食塩液と浸透圧平衡の状態に膨潤するまでそれを水性液体に暴露することにより製造し得ることを教示している。

また、Bixier及びKendrickの米国特許第3,608,057号はコンタクトレンズをイオン架橋ポリマーを含む組成物から製造するのに使用し得る方法を記載している。コンタクトレンズは組成物中の水を不揮発性有機可塑剤への暴露により置換し、可塑化された組成物を所望

50

の形態に機械加工または成形し、組成物を再度水和することにより製造し得る。

Luzio及びThompsonの米国特許第5,531,716号は、押出されたイオン架橋ヒドロゲル組成物が架橋後に医療装置に成形される方法を説明している。架橋された組成物は、例えば、ヒドロゲル組成物を押出または成形することにより前成形でき、次いで所望の形態、例えば、ピグテール形端部またはコイル端部を有するステントに熱成形し得る。例えば、尿管ステントが多糖をベースとするヒドロゲル、例えば、アルギン酸カルシウムを押出し、次いで端部をコイルまたはピグテール（これらはステントが生体中の適所にある後にそれを移動することから阻止する）に成形することにより製造し得る。

尿管ステントは腎臓から膀胱への尿の排出を促進するのに使用される。その他の医療装置は、例えば、血流を維持するのに使用される血管移植片中のように物質の流れを促進するのにしばしば使用される。典型的には、これらの医療装置は耐久性の非生分解性材料、例えば、金属、ポリウレタン、ポリアクリレート等から製造されていた。これらの非生分解性の非溶解性医療組成物は、通常、それらがそれらの目的に役立った後に観血的手術により除去される必要があり、さもないとそれらは生体中に無限に残存する。in vivoに残存するこれらの装置について、内科的合併症、例えば炎症及びその他の異物 - 生体応答がしばしばある。

また、装置は最近生分解性材料、例えば、ポリエステル、ポリ酸無水物、及びポリオルトエステルから製造されていた。米国特許第5,085,629号明細書には、尿管ステント中のラクチド、グリコリド、及びε-カプロラク톤の生分解性ポリエステルターポリマーの使用が開示されている。その特許では、生分解性は加水分解不安定性を含むように定義されていた。これらのポリマーは水の存在下で加水分解的鎖開裂を受けて低分子量の水溶性種を生成する。ポリエステルは装置の厚さにわたって加水分解（均一加水分解）を受けると報告されており、一方、ポリ酸無水物及びポリオルトエステルは表面から加水分解すると報告されていた（不均一加水分解）。これらの生分解性材料で製造された装置には固有の幾つかの問題がある。かなりの重量損失の前に装置の強度のかなりの損失がある。これらの装置は大きな片への破損を受けることがあり、これはそれらが配置された血管を閉塞し得る。表面加水分解を受ける生分解性装置は最終的に薄いスキンの形態に達することがあり、これがまた血管閉塞をもたらし得る。半結晶性生分解性材料がまた非常に長い期間にわたって生体中に不溶性結晶残留物を残すことが示されていた。

多糖 - 金属塩系がバイオメディカル用途に多年にわたって使用されていた。欧州特許出願第507 604 A2では、イオン架橋カルボキシル含有多糖が手術後の付着阻止に使用される。イオン架橋多糖はin vivoに残される。日本特許公開第6-6601号（1994年1月26日）はカルシウムイオンを含む溶液を使用してアルギン酸ナトリウム溶液をグラニュールまたはフィラメントの如き形態に成形し、次いで得られるゲルをバリウムイオンを含む溶液で処理してそれを強化することによる強化ヒドロゲルの調製方法を記載している。

ヒドロゲルはバイオメディカル用途に広く使用されていた。米国特許第4,941,870号、同第4,286,341号及び同第4,878,907号明細書は人工血管中のエラストマー基材上の被覆物としてのヒドロゲルの使用を開示している。このヒドロゲルはin vivoに残る。Kocavaraら（J.Biomed.Mater.Res., 1巻, 1967年, 325-336頁）はポリエステル繊維で強化されたポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）ヒドロゲルから製造された融着人工尿管の使用を報告していた。この人工器具はin vivoに残されるように設計される。

米国特許第4,997,443号及び同第4,902,295号明細書はアルギン酸ゲル前駆体、マトリックスモノマー、並びにCa²⁺イオンを含む脾臓細胞及びマトリックスモノマー重合触媒からの移植可能な人工脾臓組織の調製を開示している。カルシウム - アルギン酸はマトリックスモノマーが重合される間に混合物に機械保全性を与えるのに使用され、その後にカルシウム - アルギン酸がカルシウム錯生成によりクエン酸塩で除去されて多孔質マトリックスを残す。カルシウム - アルギン酸を溶解するためのキレートの使用はin vitroで行われる。カルシウム - アルギン酸は最終人工組織装置中の構造部材としてではなく、加工助剤として機能する。

また、多糖 - 金属塩ヒドロゲルはインスリンの生産のための脾臓細胞を含む小さなゲルカ

10

20

30

40

50

プセルを製造するのに使用されていた。これらのカプセルはVeterans Administration Wadsworth Medicalセンターの研究者らにより2年間にわたって糖尿病のイヌでインスリンレベルを有効に調節することが示されていた(Scientific American, 1992年6月, 18-22頁)。これらのカプセルはin vivoに残る。

米国特許第5,057,606号明細書は多糖ヒドロゲルを調製するのに有益な方法及び物品を開示している。これらの発泡ゲル化物品及び非発泡ゲル化物品は多糖の水溶液中に水不溶性2価または3価金属塩の懸濁液を含む第一成分を必要により水溶性多糖を含む水溶性酸の水溶液を含む第二成分と一緒に混合することにより製造される。これらのゲルはin vivoに残る。

Luzio及びThompsonの上記米国特許第5,531,716号は上記材料と関連した問題を排除するヒドロゲル医療装置を記載している。加水分解不安定性は溶解を促進することに頼られない。装置は結合または置換メカニズムによりイオン架橋種(これらは陰イオン(モノまたはポリ)または陽イオン(モノまたはポリ)であってもよい)を除去するように作用する薬剤の適用により需要後に崩壊される。誘発された崩壊(小さい粒状物及び水溶性成分への装置の分解)は或る患者から次の患者への生物侵食性材料で観察される時間不確定性を排除する。誘発される崩壊の方法として、食事の崩壊剤の投与または放出の誘発、水溶液中の装置への薬剤の直接の投与、装置中のその薬剤の封入、非経口供給、及び浣腸が挙げられる。崩壊は装置を殆ど膨潤しないで起こる。こうして、優れた機械的性質を有する医療装置が、イオン架橋性ポリマー、イオン架橋剤、及び化学的に誘発可能な崩壊剤を含むヒドロゲル組成物を管の形態で押出し、次いで管の端部をコイルまたはピグテールに熱成形することにより製造し得る。

物品のその他の熱成形方法が知られている。例えば、Michaelsの米国特許第3,271,496号は、夫々が反対電荷の解離性イオン基を有する2種の初期に水溶性の高分子電解質ポリマーの水不溶性反応生成物を含むプラスチック固体ゲル組成物の成形方法を記載している。Michaelsの方法では、2種のポリマーの固体組成物が無機塩、例えば、臭化カルシウムまたは臭化ナトリウムの水溶液中の浸漬により一時的に可塑性にされ、得られる固体が少なくとも部分乾燥され、次いで固体が、例えば、公知の成形方法、例えば、射出成形、熔融注型、熔融紡糸、真空成形、及びフィルム積層により所望の形態に成形される。

イオン架橋ヒドロゲルから製造されたこのような成形物品、特に熱の助けにより成形された物品は多くの環境中で非常に安定であるが、それらは望ましくないことにそれらの前成形形態の若干の記憶を保持する。分子運動を誘導する条件に暴露された時、熱成形物品はその初期の無応力状態に徐々に戻る傾向がある。この傾向は、形状の保持が適切な性能に重要である医療装置、例えば、必要とされる期間にわたって生体中の保持のために弾性変形可能な特徴を有するステントでは特に望ましくない。それ故、医療装置、特に弾性変形可能な保持特性を有する医療装置の形状の保存方法が所望される。

発明の要約

本発明の目的は改良された保形性を有する成形医療装置を提供することである。関連する目的は長期、好ましくは実質的に永久の様式(即ち、医療装置の通常の寿命にわたって)にわたってその形状を良好に保持する成形医療装置を提供することである。

別の目的は二次成形後に増進され、かつ弾性的に永久な形状記憶を有する医療装置、例えば、ピグテールステントの便利な製造方法を開発することである。

本発明のこれらの目的及びその他の目的はイオン架橋組成物を永久的に成形するのに便利な方法により達成された。本発明によれば、架橋組成物の初期の形態(即ち、既存の形状または前形状(preshape)、例えば、押出された形態またはストレート形態)の記憶を実質的に消去する安定な二次形状が付与される。

更に詳しくは、本発明は

(1)イオン架橋ヒドロゲルを所望の形状で保持しながら、イオン架橋ヒドロゲルを処理してイオン架橋の実質的な量をストリップし、そして

(2)ヒドロゲルを所望の形状で保持しながら、工程(1)の処理されたヒドロゲルを再度イオン架橋することを特徴とする医療装置の製造方法に関する。

工程(1)のイオン架橋ヒドロゲルは管状前形状を有することが好ましい。工程(1)のイオン架橋ヒドロゲルはアルギン酸カルシウムから生成されることが好ましい。再架橋工程(2)はイオン架橋ヒドロゲルを水とカルシウムイオン、ストロンチウムイオン、鉛イオン、銅イオン、アルミニウムイオン、鉄イオン、スズイオン、又はバリウムイオンを含む陽イオン架橋剤とを含む再架橋溶液に暴露することを含むことが好ましい。

医療装置を製造する本発明の好ましい実施態様は

(1)イオン架橋性ポリマーとイオン架橋剤とを含む組成物からヒドロゲルを生成し、そして

(2)(a)二次形状をヒドロゲルに付与し、

(b)二次形状を保持しながら、架橋のヒドロゲルをストリップし、そして

(c)二次形状を保持しながら、ヒドロゲルを再架橋することを含む工程によりヒドロゲルを二次形状に成形することを含む。

工程(1)において、ヒドロゲルは管の長さに成形されることが好ましい。成形工程(2)はほぼ室温で行われることが好ましい。

工程(2)(a)はヒドロゲルを成形装置に取り付けることを含むことが好ましく、この装置は少なくとも一つのコイルまたはピグテールを管の長さに成形するための装置を含んでもよい。例示の成形装置はピグテールステントを成形するための成形ジグである。比較的に軽度～中間の程度の張力が、前成形ヒドロゲルを成形ジグに装填する時に使用されることが好ましい。二次成形は高温(例えば、約40-100℃)で行われてもよいが、二次成形が室温で行われて優れた機械強度及び弾性を有する装置を製造することが好ましい。

二重ピグテールステントを成形するための付加的な好ましい例示の成形装置は所望のピグテールまたは交差コイル形態に曲げられた中空のテフロン[®]被覆ステンレス鋼カニューレの対からなる。これらのカニューレは前成形ヒドロゲルの端部に挿入され、ストリップング工程及び再架橋工程中に維持され、次いで除去される。

ストリップング工程(2)(b)において、取り付けられたヒドロゲルは或る濃度の電解質を有する電解質溶液中に浸漬されて十分なストリップングを得ることが好ましい。その溶液は約25重量%の塩化カリウム、塩化ナトリウム、または塩化リチウムであることが好ましい。特に好ましい実施態様において、水及び塩化カリウムが約25重量%の濃度で電解質溶液中に存在する。電解質溶液は可塑剤、例えば、尿素、グリセロール、またはソルビトールを更に含んでもよい。電解質溶液はストリップング中に攪拌または混合され、ほぼ室温であることが好ましい。

再架橋工程(2)(c)は取り付けられたヒドロゲルを水とイオン架橋剤とを含む再架橋溶液中に浸漬することを含むことが好ましい。ヒドロゲル組成物のポリマーが陽イオン架橋性である場合、イオン架橋剤はバリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、ストロンチウムイオン、ホウ素イオン、ベリウムイオン、アルミニウムイオン、鉄イオン、銅イオン、コバルトイオン、鉛イオン、スズイオン、及び銀イオンから選ばれたイオンを含むことが好ましい。ヒドロゲル組成物のポリマーが陰イオン架橋性である場合、イオン架橋剤はリン酸イオン、クエン酸イオン、ホウ酸イオン、コハク酸イオン、マレイン酸イオン、アジピン酸イオン、及びシュウ酸イオンから選ばれたイオンを含むことが好ましい。再架橋溶液は必要により尿素、グリセロール、ソルビトール、防腐剤、抗生物質、又は殺菌剤を更に含む。

好ましい実施態様において、ストリップング工程(2)(b)はジグに取り付けられたヒドロゲルを塩化カリウム、塩化ナトリウム又は塩化リチウムの溶液に浸漬することを含み、再架橋工程(2)(c)は取り付けられたヒドロゲルを水とカルシウムイオン、ストロンチウムイオン、鉛イオン、銅イオン、アルミニウムイオン、鉄イオン、スズイオン、又はバリウムイオンを含む陽イオン架橋剤とを含む再架橋溶液に浸漬することを含む。陽イオン架橋剤はカルシウムイオン又はバリウムイオンを含むことが更に好ましい。

好ましいヒドロゲルポリマーは多糖、例えば、アルギン酸、ペクチン酸、ヒアルロン酸、セルロース、キトサン、キチン、澱粉、デキストラン、ヘパリン、コンドロイチン、陽イオングアー、陽イオン澱粉、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルキトサン、

10

20

30

40

50

カルボキシメチルデキストラン、カルボキシメチル澱粉、ヘパリンスルフェート、又はコンドロイチンスルフェートである。多糖はアルギン酸、ペクチン酸、及びヒアルロン酸、並びにそれらの塩から選ばれることが更に好ましい。

ヒドロゲル組成物に好ましいイオン架橋剤として、バリウムイオン、カルシウムイオン、ストロンチウムイオン、及び銅イオンが挙げられる。ヒドロゲル組成物の好ましい実施態様において、ポリマーはアルギン酸又はその塩であり、イオン架橋剤はバリウムイオン又はカルシウムイオンである。

ヒドロゲル組成物は必要により崩壊剤を更に含む。崩壊剤は無機硫酸塩、無機リン酸塩、及びマグネシウムイオンから選ばれることが好ましい。

本発明の方法は押出された物品だけでなく、イオン架橋された前成形物品の形状を実質的に永久に変化するのに有益である。これらの方法は医療装置、例えば、ステント、カテーテル、カニューレ、プラグ、及びリストラクターを製造するのに有利に使用される。

好ましい実施態様において、その方法は弾性保持特性を有するステント、例えば、一つ以上の弾性変形可能なピグテール形端部を有する尿管ステントを製造するのに使用される。尿管ステントは、例えば、生体への挿入のために、ガイドワイヤー上又はスコープ内でまっすぐにすることにより変形される必要がある。十分に回復可能である弾性変形可能な形状は腎臓及び膀胱中のステントの保持に重要である。

本発明の医療装置の別の実施態様は胆管ステントである。また、胆管ステントは挿入操作中に平らにプレスされる必要がある変形可能な保持特性、例えば、フラップを必要とし、その後それらが回復し、胆管の壁に対し物理的保持を与える。これらの特性は、医療装置のin vivo溶解又は崩壊が誘発され、又は医療装置が生体から除去されるまで弾性様式でそれらの形状を永久的に保持する必要がある。

本発明のその他の好ましい実施態様及び特徴は以下の発明の詳細な説明から明らかであろう。

発明の詳細な説明

本発明によれば、前成形されたヒドロゲルが二次成形にかけられる。“ヒドロゲル”という用語は水不溶性の含水材料を示す。ヒドロゲル組成物は少なくとも一種のイオン架橋性ポリマーと少なくとも一種のイオン架橋剤とを含む。ヒドロゲル組成物は必要によりその他の成分、例えば、誘発された後の成形ヒドロゲルのin vivo溶解を可能にする崩壊剤を含んでもよい。

イオン架橋性ポリマーはその性質が陰イオン性又は陽イオン性であってもよい。例示ポリマーとして、カルボン酸官能化ポリマー、スルフェート官能化ポリマー、及びアミン官能化ポリマーが挙げられる。使用し得る陰イオンポリマーの中に、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、アルギン酸、ペクチン酸、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸、ヘパリン、カルボキシメチル澱粉、カルボキシメチルデキストラン、ヘパリンスルフェート、及びコンドロイチンスルフェートがある。使用し得る陽イオンポリマーの中に、キトサン、陽イオングアー、陽イオン澱粉、及びポリエチレンアミン又はイミンがある。

ヒドロゲル組成物のポリマーは多糖であることが好ましい。例示多糖系ポリマーとして、アルギン酸、ペクチン酸、ヒアルロン酸、セルロース、キトサン、キチン、澱粉、デキストラン、ヘパリン、コンドロイチンスルフェート、陽イオングアー、陽イオン澱粉並びにこれらの誘導体及び塩、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルキトサン、カルボキシメチルデキストラン、カルボキシメチル澱粉、ヘパリンスルフェート、及びコンドロイチンスルフェートが挙げられる。特に好ましい多糖はアルギン酸、ペクチン酸、及びヒアルロン酸、並びにそれらの塩である。

イオン架橋剤は一般に陰イオン又は陽イオンとしてカテゴリー化される。好適な陽イオン架橋剤として、バリウム、カルシウム、マグネシウム、ストロンチウム、ホウ素、ベリウム、アルミニウム、鉄、銅、コバルト、鉛、及び銀が挙げられる。バリウム、カルシウム、ストロンチウム、及び銅が好ましい陽イオンであり、バリウムが特に好ましい。陰イオン架橋剤は一般に多塩基性有機酸又は無機酸から誘導される。適当な陰イオン架橋剤として、リン酸イオン、クエン酸イオン、ホウ酸イオン、コハク酸イオン、マレイン酸イオン

10

20

30

40

50

、アジピン酸イオン、及びシュウ酸イオンが挙げられ、リン酸イオンが好ましい。
必要により、ヒドロゲル組成物は崩壊剤を含んでいてもよく、又はそれに暴露されてもよく、これは架橋イオンを置換することにより誘発された後に機能する。好適な崩壊剤として、無機硫酸塩、エチレンジアミンテトラ酢酸及びエチレンジアミンテトラ酢酸塩、クエン酸塩、有機リン酸塩（例えば、リン酸セルロース）、無機リン酸塩（例えば、三リン酸五ナトリウム、一塩基性及び二塩基性リン酸カリウム、ピロリン酸ナトリウム）、リン酸、トリナトリウムカルボキシメチルオキシスクシネート、ニトリロトリ酢酸、マレイン酸、シュウ酸塩、ポリアクリル酸、並びにナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、及びマグネシウムイオンが挙げられる。無機硫酸塩、無機リン酸塩、及びマグネシウムイオンが好ましい崩壊剤である。

10

適当な技術を使用して、崩壊剤が使用し得る。誘発された崩壊の方法として、食事による崩壊剤の投与又はその放出の誘発、水溶液中の装置への薬剤の直接投与、装置中の崩壊剤の封入、非経口供給、及び浣腸が挙げられる。

ヒドロゲル組成物のその他の任意の成分の例として、治療薬又は医療添加剤、例えば、防腐剤、抗生物質、血液凝固阻止薬、医薬化合物等が挙げられる。

ヒドロゲル組成物は予備形状、例えば、ステントを形成するのに適した円筒形又は管状の前形状を有する。前成形は適当な技術、例えば、ヒドロゲルを押出又は成形することにより達成し得る。

次いで、前成形ヒドロゲルは二次成形装置、例えば、ジグに取り付けられる。ヒドロゲルはわずかな張力又は無張力のもとに取り付けられる。

20

次いで、取り付けられたヒドロゲルは十分な量の架橋をストリップ（即ち、除去、破壊又は置換）するのに適した時間及び適した濃度で電解質溶液に暴露される（例えば、浸漬又は噴霧による）。好適な電解質溶液はヒドロゲルを溶解しないで架橋イオンをポリマー網状構造から置換する電解質溶液である。電解質濃度はポリマー溶解を阻止するのに充分であるべきである。必要により、ヒドロゲル溶解を抑制する水混和性溶媒、例えば、アセトン、 C_1 - C_4 アルコール（例えば、メタノール、エタノール、又はプロパノール）、又は電解質の溶媒であるが、ヒドロゲルの非溶媒であるあらゆるその他の水混和性試薬が電解質水溶液に添加されてもよい。

好ましい電解質は1価の陽イオン、例えば、カリウム、ナトリウム、リチウム、及び水素の塩化物である。特に好ましい電解質は塩化カリウムである。電解質溶液は、例えば、二次成形中及びその後に鎖間運動及び鎖内運動を促進するために必要により可塑化成分、例えば、尿素、グリセロール、又はソルビトールを含んでもよい。

30

医療装置のゲル密度（これは固形分レベル又はポリマー濃度により測定し得る）は二次成形工程中に適当に調節されて所望の機械的性質を得てもよい。ゲル密度が増大するにつれて、高い強度及び剛性が典型的に得られる。電解質溶液（及び再架橋溶液）中で生じた熱力学的力は、例えば、化学濃度を調節することによりゲルを所望されるように稠密化又は膨潤するのに使用し得る。

好ましい電解質濃度は約1重量%から電解質のほぼ溶解度限界までであり、ほぼ溶解度限界であることが更に好ましい。暴露（浸軟）時間は、電解質濃度と同様に、適当に選択されて所望の結果を得る。電解質溶液は架橋 - ストリッピング工程中に攪拌又は循環されることが好ましい。

40

架橋 - ストリッピング工程後に、また二次形状を依然として保持する間に、ヒドロゲルが再架橋される。このための例示イオン架橋剤として、初期のヒドロゲル組成物に使用された架橋剤が挙げられる。好ましい再架橋溶液として、多価金属陽イオン、例えば、カルシウムイオン、ストロンチウムイオン、鉛イオン、銅イオン、アルミニウムイオン、鉄イオン、スズイオン、及びバリウムイオンを含む水溶液が挙げられる。また、このようなイオンの混合物が再架橋溶液中で使用し得る。更に、再架橋イオンは所望により二次成形工程中に交換し得る。例えば、ヒドロゲルが成形装置中にある間に、カルシウムイオンがバリウムイオンにより置換し得る。

再架橋溶液は必要により所望により添加剤、例えば、尿素、グリセロール、ソルビトール

50

、防腐剤、抗生物質、又は殺菌剤を含んでもよい。また、再架橋溶液の濃度が成形中に浸透圧収縮力又は膨潤力を与え、かつ所望のゲル密度を得るように調節されてもよい。

種々の工程があらゆる好適な温度、例えば、室温又は加熱下で行われてもよい。浸軟は室温で行われることが好ましい。更に、工程は互いに直後に行われてもよく、又は乾燥工程（例えば、空気乾燥）が一つ以上の工程の間に介在されてもよい。更に、成形医療装置は二次成形工程の順序後に滅菌されてもよい。

医療装置は湿式又は乾式で貯蔵されてもよい。例えば、医療装置は好適な水溶液中で貯蔵されてもよい。又、医療装置は貯蔵のために乾燥されてもよい。

好ましい実施態様において、二次成形が弾性変形可能な保持特性を形成するのに使用される。例えば、ピグテール形保持特性を有するステントは、ヒドロゲル組成物を管の形態に押し出し、管を適当な長さに切断することにより前成形されてもよい。次いで管の長さ部分が管の長さ部分の端部を張力下で成形ジグのピンのまわりに巻付け、装填されたジグを電解質溶液に浸漬して架橋の組成物をストリップし、ジグを再架橋溶液に浸漬することにより二次成形にかけられる。

本発明の医療装置が有益である系として、心血管系、リンパ系、神経系、外皮系、骨格系、筋肉系、光学系、耳鼻咽喉頭系、口系、胃腸系、及び泌尿生殖器系が挙げられる。本発明に従って製造し得る医療装置として、尿管ステント、尿道ステント、胆管ステント、回腸ステント、及び幽門ステントが挙げられる。その他の例示医療装置として、排出装置（例えば、耳管及び洞管）、送出装置、一時的プラグ、並びに腸供給管及びプラグが挙げられる。下記の例示実施例から明らかなように、変形可能なピグテールステントが周囲の温度及び圧力で都合良く製造し得る。

実施例

実施例 A

パート 1 -- 前成形ヒドロゲルの製造

管又は円筒形前形状を有するアルギン酸カルシウムを調製する。詳しくは、蒸留水95.10gに、アルギン酸ナトリウム（シグマ、中間分子量、マクロシスチス・ピリフェラ（*macrocyctis pyrifera*））5.005gを添加し、続いて均一になるまで混合する（約1時間）。その溶液を45分間にわたって90℃に加熱し、室温に冷却し、次いで遠心分離して閉じ込められた空気を除去する。次いでアルギン酸ナトリウム溶液を使用して30ccのシリンジを満たし、これにシリンジポンプ及び水中10重量%の塩化カルシウム二水和物を含むぜん動ポンプ供給物を連結する。シリンジポンプを使用してナトリウム - アルギン酸の管を水中10重量%のCaCl₂二水和物を含む架橋浴に湿式スピニングする。管をスピニングした後、ぜん動ポンプを始動させて管中への凝固剤溶液の流れを維持する。30分後に、管を架橋浴から除去し、4重量%のCaCl₂二水和物水溶液に入れる。管をこの溶液中に24時間放置し、次いで適当な長さに切断する。

パート 2 -- 前成形ヒドロゲルの二次成形

切断された管を二重ピグテール尿管ステント形態に成形する。最初に、アルギン酸カルシウム管を二重ピグテール成形ジグ（例えば、プレートに垂直に固定された二つのピンを有するプレキシガラスプレート；そのまわりで、円筒形長さ部分の端部がコイルにされ、又は巻かれてピグテール端部を形成する）に装填する。装填されたジグを40分間にわたって脱イオン水中の25重量%のKCl溶液に浸漬する。成形ジグをKCl浴から除去し、脱イオン水中の30重量%のCaCl₂・2H₂Oの溶液に直ちに浸漬する。

得られるアルギン酸カルシウムは尿の如き可塑化環境中でさえも二重ピグテール形態を永久に保持するであろう。形状の永久の損失は、架橋が、例えば、無機硫酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩の如き崩壊剤の添加後に化学誘発により除去されるまで起こらないであろう。

実施例 B

パート 1 -- 前成形ヒドロゲルの調製

アルギン酸ナトリウム（121.2gのプロノバ・プロタナル（Pronova Protanal）LF10/60）を4" x 5"（10cm x 13cm）のアルミニウムパンに計量して入れる。脱イオン（625.8g）

を1000mlのビーカーに計量して入れる。水を含むビーカーをオーバーヘッドミキサーの下に置き、混合ブレードを水中に中心から離れて下げる。ミキサーをその最高速度で運転して水を攪拌し、その間にアルギン酸ナトリウム（プロノバ・プロタナルLF10/60）をビーカーに迅速に注入する。

サンプルを約10秒間攪拌した後、それをサランラップで覆い、フード中で一夜にわたって室温で貯蔵する。サンプル（718.2g）をロス二重プラネタリーミキサーに添加し、その溶液を60℃で30分間混合する。次いで亜炭酸ビスマス54.1gを添加し、続いて更に30分間混合する。その混合物をロスミキサー中で冷却する。

その混合物を無菌の30ccのシリンジに装填し、シリンジを遠心分離して閉じ込められた空気を除去する。シリンジをシリンジポンプで動かされる管ダイに取付け、管を30%の塩化カルシウム二水和物溶液に押出す。また、管を押出す際に塩化カルシウム溶液をダイの中央にポンプ輸送する。管を一夜にわたってそのカルシウム溶液に放置する。翌日、管を脱イオン水中で透析して過剰のイオンを除去する。レーザーブレードを使用して、管を円筒形長さ部分に切断する。

10

パート 2 -- 前成形ヒドロゲルの二次成形

円筒形管の長さ部分をピグテール成形ジグに装填する。装填されたジグを40分間にわたって脱イオン水中25重量%の塩化カリウム（KCl）の溶液に浸漬する。成形ジグを電解質浴から除去し、絶えず混合しながら2.5重量%の $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の溶液に直接浸漬する。次いでジグを脱イオン水に入れる。30分後に、水を注いで除去し、新しい脱イオン水と交換する。更に30分後に、水を再度交換する。30分後に、水を0.15%の硫酸ナトリウム水溶液3000gと交換する。 Na_2SO_4 溶液中で10分後に、その溶液を注いで除去し、新しい脱イオン水と交換する。合計30分が経過した後に、そして合計60分が経過した後に再度この水を交換する。成形されたアルギン酸バリウムピグテールスtentを脱イオン水中で貯蔵する。得られるtentは可塑化体液に暴露された時でさえもその弾性ピグテール形状を永久に保持するであろう。

20

明細書及び明細書に開示された本発明の実施を考慮して、本発明のその他の実施態様が当業者に明らかであろう。明細書及び実施例は例示にすぎないものと考えられることが意図されており、本発明の真の範囲及び精神は下記の請求の範囲により示される。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平 0 7 - 1 6 3 6 5 5 (J P , A)
特開平 0 8 - 2 6 7 6 2 1 (J P , A)
特開平 0 8 - 0 8 0 3 4 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61L 15/00 - 33/00

BIOSIS(STN)

CA(STN)

EMBASE(STN)

MEDLINE(STN)

JSTPlus(JDreamII)

JMEDPlus(JDreamII)