

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7568630号
(P7568630)

(45)発行日 令和6年10月16日(2024.10.16)

(24)登録日 令和6年10月7日(2024.10.7)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 F	2/24 (2006.01)	A 6 1 F	2/24
A 6 1 L	27/16 (2006.01)	A 6 1 L	27/16
A 6 1 L	27/18 (2006.01)	A 6 1 L	27/18
A 6 1 L	27/20 (2006.01)	A 6 1 L	27/20
A 6 1 L	27/34 (2006.01)	A 6 1 L	27/34
請求項の数 14 (全8頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-541628(P2021-541628)	(73)特許権者	520228337
(86)(22)出願日	令和1年12月9日(2019.12.9)		ゼルティス アーゲー
(65)公表番号	特表2022-518470(P2022-518470 A)		スイス国チューリッヒ 8 0 0 8 ・ゼーフ
(43)公表日	令和4年3月15日(2022.3.15)	(74)代理人	エルトストラッセ 6 9
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/084147		110001379
(87)国際公開番号	WO2020/156711		弁理士法人大島特許事務所
(87)国際公開日	令和2年8月6日(2020.8.6)	(72)発明者	ロペス、スザンナ アモリム
審査請求日	令和4年8月26日(2022.8.26)		スイス国 8 1 5 2 チューリッヒ・グラ
(31)優先権主張番号	62/798,227		ットブルグ・オーバーハウサーシュトラ
(32)優先日	平成31年1月29日(2019.1.29)	(72)発明者	ーセ 1 2
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ファン デ ブルグト、ビビアン
		(72)発明者	オランダ国 5 6 1 6 ビーイー アイント
			ホーフェン・ヘンリエッテストラート 5
		(72)発明者	バエルス、ベティー
			オランダ国 5 6 4 2 イーシー アイント
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医療用インプラント用の電界紡糸カバー層

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】
医療用インプラントであって、
（a）医療用インプラント支持構造体と、
（b）前記医療用インプラント支持構造体の少なくとも一部を被覆する、電界紡糸カバー層と、
（c）前記電界紡糸カバー層を被覆する電界紡糸医療用インプラント層と、を含み、
前記電界紡糸カバー層は、前記医療用インプラント支持構造体の前記少なくとも一部と、前記電界紡糸医療用インプラント層との間に位置する中間層として機能し、これにより、前記医療用インプラント支持構造体が前記電界紡糸医療用インプラント層と直接接触することを防止し、かつ、前記電界紡糸カバー層が前記電界紡糸医療用インプラント層と直接接触することを確実にし、前記電界紡糸医療用インプラント層は、前記電界紡糸カバー層に対して相対的に動くことが可能となるように前記電界紡糸カバー層上に配置される、医療用インプラント。

【請求項 2】
請求項 1 に記載の医療用インプラントであって、
前記電界紡糸カバー層は、生体吸収性及び多孔性を有する材料から形成された生体吸収性多孔質電界紡糸カバー層を含む、医療用インプラント。

【請求項 3】
請求項 2 に記載の医療用インプラントであって、

前記生体吸収性多孔質電界紡糸カバー層は、該カバー層の細孔内に細胞及び栄養素が入り込み、前記細胞が前記細孔内で成長することにより、天然組織に吸収され置き換えられる、医療用インプラント。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の医療用インプラントであって、

前記電界紡糸カバー層は、多孔質であり、5 ～ 50 μm の孔径分布を有する、医療用インプラント。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の医療用インプラントであって、

前記電界紡糸医療用インプラント層は、生体吸収性及び多孔性を有する材料から形成された生体吸収性多孔質電界紡糸医療用インプラント層である、医療用インプラント。

10

【請求項 6】

請求項 5 に記載の医療用インプラントであって、

前記生体吸収性多孔質電界紡糸医療用インプラント層は、該インプラント層の細孔内に細胞及び栄養素が入り込み、前記細胞が前記細孔内で成長することにより、天然組織に吸収され置き換えられる、医療用インプラント。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の医療用インプラントであって、

前記電界紡糸医療用インプラント層は、多孔質であり、5 ～ 50 μm の孔径分布を有する、医療用インプラント。

20

【請求項 8】

請求項 1 に記載の医療用インプラントであって、

前記電界紡糸医療用インプラント層は、心臓の弁または弁葉である、医療用インプラント。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の医療用インプラントであって、

前記医療用インプラント支持構造体は、心臓弁用の支柱を有する金属ワイヤ支持構造体である、医療用インプラント。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の医療用インプラントであって、

前記電界紡糸カバー層は、前記金属ワイヤ支持構造体の 1 または複数の前記支柱を被覆する、医療用インプラント。

30

【請求項 11】

請求項 1 に記載の医療用インプラントであって、

前記電界紡糸カバー層は、前記医療用インプラント支持構造体の前記少なくとも一部に直接的に電界紡糸される、医療用インプラント。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の医療用インプラントであって、

前記電界紡糸カバー層は、チューブ状に構成され、前記医療用インプラント支持構造体の前記少なくとも一部に摺動させて取り付けられる、医療用インプラント。

40

【請求項 13】

請求項 1 に記載の医療用インプラントであって、

前記電界紡糸カバー層は、前記医療用インプラント支持構造体の前記少なくとも一部に縫合によって取り付けられる、医療用インプラント。

【請求項 14】

請求項 1 に記載の医療用インプラントであって、

前記電界紡糸カバー層は、前記医療用インプラント支持構造体の前記少なくとも一部に接着によって取り付けられる、医療用インプラント。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、耐久性向上及び摩耗低減を図るために医療用インプラントを被覆するためのデバイス及び方法に関する。

【背景技術】

【0002】

生体心臓弁の耐久性は、残念ながら、弁の摩耗や弁に加わる応力に起因して制限されている。生体心臓弁の耐久性を最大限に高めるためには、摩耗や応力が集中する部分を減らすことが重要である。

【0003】

現在、心臓弁の支柱は、金属の露出した面や他の硬い部品との直接的な接触に起因する摩耗関連損傷を低減するために、多くの場合、追加の合成繊維、通常はPTFEまたはポリエステル（1層または複数層）で被覆されている。また、この合成繊維は、ブタや心膜の組織を付着させるためのアンカーポイントとしての機能も果たす。しかし、この解決策は、耐久性の問題を軽減するだけであり、使用される材料が人工弁の感染を引き起こす可能性があるため、理想的ではない。

10

【0004】

本発明は、耐久性向上及び摩耗低減を図るために医療用インプラントを被覆する別の技術に焦点を合わせる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

20

【0005】

本発明は、医療用インプラントであって、（a）医療用インプラント支持構造体と、（b）医療用インプラント支持構造体の少なくとも一部を被覆する電界紡糸カバー層と、（c）電界紡糸カバー層を被覆する電界紡糸医療用インプラント層と、を含み、電界紡糸カバー層は、医療用インプラント支持構造体の少なくとも一部と、電界紡糸医療用インプラント層との間に位置する中間層として機能し、これにより、医療用インプラント支持構造体が電界紡糸医療用インプラント層と直接接触することを防止し、かつ、電界紡糸カバー層が電界紡糸医療用インプラント層と直接接触することを確実にした、医療用インプラントを提供する。

【0006】

30

一実施形態では、電界紡糸カバー層は、生体吸収性及び多孔性を有する材料から形成された生体吸収性多孔質電界紡糸カバー層である。生体吸収性多孔質電界紡糸カバー層は、該カバー層の細孔内に細胞及び栄養素が入り込み、細胞が細孔内で成長することにより、天然組織に吸収され置き換えられる。あるいは、電界紡糸カバー層は、多孔質であり、5～50 μmの孔径分布を有する。

【0007】

一実施形態では、電界紡糸医療用インプラント層は、生体吸収性及び多孔性を有する材料から形成された生体吸収性多孔質電界紡糸医療用インプラント層である。生体吸収性多孔質電界紡糸医療用インプラント層は、該インプラント層の細孔内に細胞及び栄養素が入り込み、細胞が細孔内で成長することにより、天然組織に吸収され置き換えられる。あるいは、電界紡糸医療用インプラント層は、多孔質であり、5～50 μmの孔径分布を有する。

40

【0008】

一例では、電界紡糸医療用インプラント層は、心臓弁または弁葉である。

【0009】

一例では、医療用インプラント支持構造体は、心臓弁用の支柱を有する金属ワイヤ支持構造体である。電界紡糸カバー層は、金属ワイヤ支持構造体の1または複数の支柱を被覆してもよい。電界紡糸カバー層は、医療用インプラント支持構造体の少なくとも一部に直接的に電界紡糸してもよい。電界紡糸カバー層は、チューブ状に構成し、医療用インプラント支持構造体の少なくとも一部に摺動させて取り付けてもよい。電界紡糸カバー層は、

50

医療用インプラント支持構造体の少なくとも一部に縫合によって取り付けてもよい。電界紡糸カバー層は、医療用インプラント支持構造体の少なくとも一部に接着によって取り付けてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、3本の支柱（ポスト）を有する心臓弁用の金属ワイヤ（支持構造体）を示す。

【図2】図2は、図1の金属ワイヤの一部を電界紡糸カバー層210で被覆した状態を示す。なお、この図では、分かりやすくするために、金属ワイヤの一部のみを電界紡糸カバー層で被覆していることに留意されたい。なお、本発明は、金属ワイヤの一部のみを電界紡糸カバー層で被覆する実施形態に限定されるものではない。本発明の目的は、金属ワイヤにおける摩耗が問題となる箇所を電界紡糸カバー層で被覆することにある。一実施形態では、金属ワイヤの支柱のみを電界紡糸カバー層で被覆してもよく、別の実施形態では、金属ワイヤの大部分を電界紡糸カバー層で被覆してもよい。この図では、金属ワイヤの3本の支柱のうち1本の支柱のみが電界紡糸カバー層210で被覆されている。

【図3】図3は、電界紡糸カバー層210で被覆された金属ワイヤの一部を、電界紡糸医療用インプラント層310でさらに被覆した状態を示す。この図では、電界紡糸カバー層210で被覆された金属ワイヤの1本の支柱は、電界紡糸医療用インプラント層310でさらに被覆されている。その部分を破線で示す（符号310）。一例では（図示せず）、電界紡糸医療用インプラント層310は、電界紡糸カバー層210の上に被覆され、心臓弁または弁葉であり得る。したがって、電界紡糸カバー層210は、金属ワイヤ（医療用インプラント支持構造体）と、電界紡糸により形成された心臓弁または弁葉（電界紡糸医療用インプラント層310）との間の中間層として機能する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明は、医療用インプラントの支持構造体と電界紡糸層（電界紡糸医療用インプラント層）との間に、医療用インプラントの耐久性向上及び摩耗低減を図るための電界紡糸カバー層を有する医療用インプラントを提供する。具体的には、一実施形態では、本発明は、心臓弁用の金属ワイヤ支持構造体（図1）の少なくとも一部を被覆し、かつ、金属ワイヤ支持構造体と、電界紡糸心臓弁または弁葉（310）との間に位置する電界紡糸カバー層（210）を有する、医療用インプラントを提供する。分かりやすくするために、電界紡糸心臓弁または弁葉（leaflet）は図示しておらず、この例では、単に符号310で示している。

【0012】

上述したように、電界紡糸カバー層は、医療用インプラント支持構造体の少なくとも一部を被覆する。心臓弁の例では、心臓弁の支柱（strut）が、摩耗が生じる典型的な領域である。しかし、本開示の医療用インプラントでは、心臓弁用の金属ワイヤ支持構造体（医療用インプラント支持構造体）は、電界紡糸カバー層で被覆されているので、金属ワイヤ支持構造体は、もはや電界紡糸心臓弁（電界紡糸医療用インプラント層）とは直接接触しない。その代わり、電界紡糸心臓弁は、電界紡糸カバー層と直接接触する。

【0013】

本発明者らは、電界紡糸カバー層及び電界紡糸医療用インプラント層の2つの電界紡糸層間の摩耗は、電界紡糸されていない他の構造体と、電界紡糸層（電界紡糸ポリマー）との間の摩耗よりも著しく小さいことを見出した。したがって、電界紡糸カバー層は、電界紡糸心臓弁または弁葉の摩耗関連損傷の低減を助け、これにより、耐久性向上が可能になるという結論に達した。

【0014】

より一般的に言えば、電界紡糸カバー層は、（金属製の）支持構造体を被覆するカバー層、あるいは、該支持構造体を被覆する合成繊維層をさらに被覆するカバー層である。この電界紡糸カバー層は、（金属製の）支持構造体または該支持構造体を被覆する合成繊維

層と、心臓弁または弁葉などの電界紡糸層（電界紡糸医療用インプラント層）または動物由来組織層との間に位置する中間層として機能する。

【0015】

支持構造体（医療用インプラント支持構造体）は、電界紡糸材料、特に生体吸収性ポリマーからなる層（電界紡糸カバー層）によって直接被覆される。これにより、内因性組織修復（ETR）プロセスを促進し、それと同時に、心臓弁または弁葉の摩耗を防止することができる。電界紡糸カバー層は、生体吸収性及び多孔性を有する材料から形成される。電界紡糸カバー層は、該カバー層の細孔内に細胞及び栄養素が入り込み、その細胞が細孔内で成長することにより、天然組織に吸収され置き換えられる。電界紡糸カバー層の細孔の孔径分布は、5～50 μm である。したがって、電界紡糸カバー層は、生体吸収性多孔質電界紡糸カバー層とも称される。

10

【0016】

電界紡糸カバー層の設計は、用途毎に異なり、例えば、心臓弁用の金属ワイヤ支持構造体の支柱（ポスト）を被覆する小さなチューブとして提供することができる。一端が閉じたチューブを使用することにより、支柱を完璧に被覆することができ、これにより、支柱の損傷、摩耗、破壊を防止することができる。加えて、電界紡糸カバー材料（電界紡糸カバー層）は嵩張らないので、最終的なデバイス（医療用インプラント）の全体サイズを小さくすることができる。電界紡糸カバー層の設計の別の選択肢は、シートである。

【0017】

電界紡糸カバー層をチューブ状に構成する実施形態では、電界紡糸は、大きなマンドレルを使用する代わりに、ワイヤ上に直接行うことができる。この技術により、非常に小さい内径を有する非常に微細なチューブを作製することができる。

20

【0018】

有用な実施形態としては、電界紡糸カバー層を支柱上に直接電界紡糸すること、電界紡糸カバー材料をチューブ状に構成し支柱上に摺動させて取り付けること、電界紡糸カバー材料（例えばシートまたはチューブ）を支柱に接着によって取り付けること、及び、電界紡糸カバー材料（例えばシートまたはチューブ）を支柱に縫合によって直接取り付けること、が挙げられる。

【0019】

本発明において使用される電界紡糸材料は、ウレイドーピリミジノン（UPy）四重水素結合モチーフ（Sijbesma（1997）、Science 278、1601-1604によって開発された）と、ポリマー骨格とを含み得る。そのようなポリマーには、生分解性ポリエステル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリ（オルトエステル）、ポリホスホエステル、ポリ酸無水物、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリビニルアルコール、及びポリプロピレンフマル酸からなる群から選択される。ポリエステルの例は、ポリカプロラクトン、ポリ（L-ラクチド）、ポリ（D-ラクチド）、ポリ（バレロラクトン）、ポリグリコリド、ポリジオキサノン、及びそれらのコポリエステルである。ポリカーボネートの例は、ポリ（トリメチレンカーボネート）、ポリ（ジメチルトリメチレンカーボネート）、ポリ（ヘキサメチレンカーボネート）である。

30

【0020】

材料の特性を注意深く選択し、必要な表面特性が確保されるように材料を加工すれば、代替の非超分子ポリマーを使用しても同様の結果が得られる。そのようなポリマーには、生分解性または非生分解性のポリエステル、ポリウレタン、ポリカーボネート、ポリ（オルトエステル）、ポリホスホエステル、ポリ酸無水物、ポリホスファゼン、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリビニルアルコール、ポリプロピレンフマル酸塩が含まれる。ポリエステルの例は、ポリカプロラクトン、ポリ（L-ラクチド）、ポリ（D-ラクチド）、ポリ（バレロラクトン）、ポリグリコリド、ポリジオキサノン、及びそれらのコポリエステルである。ポリカーボネートの例は、ポリ（トリメチレンカーボネート）、ポリ（ジメチルトリメチレンカーボネート）、ポリ（ヘキサメチレンカーボネート）である。

40

【0021】

50

実験データ

【0022】

本発明者らは、本発明の電界紡糸カバー層と、それと同様の摩耗特性が期待されるポリマー繊維構造体であるePTFEファブリックについて実験した。すると、驚くべきことに、本発明者らは、下記の表1に示すように、本発明の電界紡糸カバー層は、ePTFEファブリックと比較して有意に改善された結果を示すことを見出した。

【0023】

【表1】

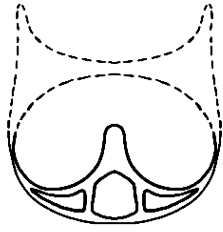
弁 #	弁葉の デザイン	フレームのカバー	サイクル数AWT [100万サイクル]
XSAV-158	A	ePTFE ファブリック	3.2
XSAV-159	A	ePTFE ファブリック	0.67
XSAV-162	B	電界紡糸カバー (小径チューブ)	35
XSAV-163	B	電界紡糸カバー (小径チューブ)	26

【0024】

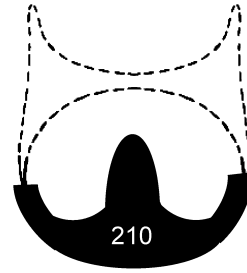
加速摩耗試験（AWT）を実施したところ、ePTFEファブリックで被覆されたフレーム（XSAV-158、XSAV-159）を有する弁は、非常に早い段階で故障したが、本発明の電界紡糸カバー層で被覆されたフレーム（XSAV-162、XSAV-163）を有する弁は、ePTFEファブリックで被覆されたフレームと比較してはるかに長く動作した。これは、電界紡糸カバー層でフレームを被覆することにより、耐久性が予想外に向上したことを示す。

【図面】

【図 1】

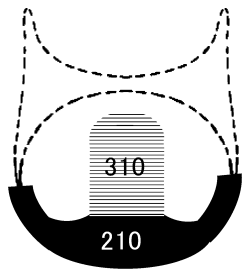


【図 2】



10

【図 3】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 L 27/56 (2006.01)

A 6 1 L 27/56

A 6 1 L 27/58 (2006.01)

A 6 1 L 27/58

ホーフェン・ブルームフォンテインストラート 19

(72)発明者 コックス、マーティン アントニウス ヨハネス

オランダ国6021 アールシー ブデル・ファブリークスストラート 31

審査官 胡谷 佳津志

(56)参考文献

特表2015-515322 (JP, A)

特表2014-508555 (JP, A)

米国特許出願公開第2016/0317295 (US, A1)

米国特許出願公開第2017/0340460 (US, A1)

特表2016-512065 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 F 2/24

A 6 1 F 2/30

A 6 1 L 27/16

A 6 1 L 27/18

A 6 1 L 27/20

A 6 1 L 27/34

A 6 1 L 27/56

A 6 1 L 27/58