

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6258340号
(P6258340)

(45) 発行日 平成30年1月17日(2018.1.17)

(24) 登録日 平成29年12月15日(2017.12.15)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 F 2/91 (2013.01)

A 6 1 F 2/91

A 6 1 L 31/06 (2006.01)

A 6 1 L 31/06

請求項の数 13 (全 54 頁)

(21) 出願番号 特願2015-539578 (P2015-539578)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月12日 (2013.4.12)
 (65) 公表番号 特表2015-533578 (P2015-533578A)
 (43) 公表日 平成27年11月26日 (2015.11.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/036434
 (87) 国際公開番号 W02014/065885
 (87) 国際公開日 平成26年5月1日 (2014.5.1)
 審査請求日 平成28年3月25日 (2016.3.25)
 (31) 優先権主張番号 61/717, 613
 (32) 優先日 平成24年10月23日 (2012.10.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 13/842, 432
 (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)

(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】 PLLAで作られたバルーン膨張ステント

(57) 【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、

20 から 40 の間の直径対壁厚比を有する、PLLAを含む2軸方向に延伸されたポリ
 マーのチューブから形成されたバルーン拡張可能なスキャフォールドであって、バルーン
 で拡張したとき膨張後直径を有し、バルーンにクリンプされる前にクリンプ前直径を有す
 るスキャフォールドを備え；

リンクによって相互接続された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 1 2 の頂部と、

リングを隣接するリングに接続する最大でも 2 つのリンクと、を含み、

前記スキャフォールドは、その拡張後直径又はクリンプ前直径の最大 50 % までつぶれ
 た後、その拡張後直径又はクリンプ前直径の少なくとも 90 % 又は少なくとも 80 % を回
 復するようなつぶれ回復性を有し、

前記スキャフォールドのいずれのリングについて、リンクに接続された各頂部の各側部
 に、等しい数の支持されていない頂部が存在するように構成された、

医療装置。

【請求項 2】

37 の水に 6 から 7 日間浸漬させた後、前記スキャフォールドの固有スティフネスが
 、約 1 . 3 倍に増加するように構成された、

10

20

請求項 1 の医療装置。

【請求項 3】

前記固有スティフネス ($K - norm$) は、約 15 と 7 の間、又は 12 と 8 の間、又は 12 から 10 の間、又は 8 を超える、

請求項 2 の医療装置。

【請求項 4】

前記スキャフォールドは前記バルーンにクリンプされ、前記スキャフォールドのクリンプ直径は前記バルーンの公称拡張直径よりも少なくとも 2 . 5 倍小さい、

請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 項の医療装置。

【請求項 5】

前記スキャフォールドは 5 ~ 8 mm の送達バルーンにクリンプされ、少なくとも 6 mm の外径を有する前記ポリマーのチューブから切り出される、

請求項 1 乃至請求項 4 のいずれか 1 項の医療装置。

【請求項 6】

前記スキャフォールドはバルーンにクリンプされ、前記クリンプされたスキャフォールドの材料の形態は、

(1) 拡張前チューブ直径の 300 から 400 % の間までの、径方向への前記ポリマーのチューブの延伸から得られる実質的に径方向に整列されるポリマー鎖と、

(2) 前記スキャフォールドが、開始直径又はクリンプ前の直径から、その開始直径から少なくとも 2 から 3 倍縮小された直径までクリンプされたことを特徴とする、

請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 項の医療装置。

【請求項 7】

前記クリンプされたスキャフォールドの前記ポリマー鎖は、実質的に径方向に整列される、

請求項 6 の医療装置。

【請求項 8】

前記スキャフォールドの長さは、30 から 50 mm の間、100 mm、120 mm、又は 120 と 150 mm の間である、

請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 項の医療装置。

【請求項 9】

前記スキャフォールドは、6 か月間歩行シミュレーション試験後に少なくとも 90 % の無傷なストラットを有する、

請求項 1 乃至請求項 8 のいずれか 1 項の医療装置。

【請求項 10】

前記リングのネットワークは、第 1 のリングと第 2 のリングと第 3 のリングと第 4 のリングを含み、

各リングは、U 字形の頂部、Y 字形の冠部及び W 字形の冠部を有し、前記 U 字形の頂部は前記支持されていない頂部であり、前記 Y 字形の冠部及び W 字形の冠部は、それぞれ前記リンクに接続された頂部であり、

前記第 2 のリングと前記第 3 のリングは隣接しており、前記第 3 のリングと前記第 4 のリングは隣接しており、

前記第 1 のリングは、2 つのリンクを介して前記第 2 のリングに接続され、前記 2 つのリンクはそれぞれ、W 字形の冠部にて前記第 1 のリングに接続され、Y 字形の冠部にて前記第 2 のリングに接続され、この場合、前記第 1 のリングの W 字形の冠部の両側のそれぞれにある U 字形の頂部の数と、前記第 2 のリングの Y 字形の冠部の両側のそれぞれにある U 字形の頂部の数とが等しくなされ、

前記第 2 のリングは、2 つのリンクを介して前記第 3 のリングに接続され、前記 2 つのリンクはそれぞれ、W 字形の冠部にて前記第 2 のリングに接続され、Y 字形の冠部にて前記第 3 のリングに接続され、この場合、前記第 2 のリングの W 字形の冠部の両側のそれぞれにある U 字形の頂部の数と、前記第 3 のリングの Y 字形の冠部の両側のそれぞれにある

10

20

30

40

50

U字形の頂部の数とが等しくなされ、

前記第3のリングは、2つのリングを介して前記第4のリングに接続され、前記2つのリングはそれぞれ、W字形の冠部にて前記第3のリングに接続され、Y字形の冠部にて前記第4のリングに接続され、この場合、前記第3のリングのW字形の冠部の両側のそれぞれにあるU字形の頂部の数と、前記第4のリングのY字形の冠部の両側のそれぞれにあるU字形の頂部の数とが等しくなされる、

請求項1の医療装置。

【請求項11】

前記リンクのそれぞれは長手方向軸を有して、前記スキャフォールドの長手方向軸と平行に延在し、

10

前記第1のリングを前記第2のリングに接続する前記リンクのそれぞれは、前記第3のリングを前記第4のリングに接続する前記リンクのそれぞれ的一方と平行である、

請求項10の医療装置。

【請求項12】

前記スキャフォールドは、クリンプ状態となるために前記スキャフォールドの塑性変形により前記バルーンにクリンプされるように構成された、

請求項1又は請求項10の医療装置。

【請求項13】

リングがストラットにより形成され、ストラットのアスペクト比が0.8と1.4の間、リンクのアスペクト比が0.4と0.9の間、又は、リンク及びストラットのアスペクト比が0.9と1.1の間である、

20

請求項1又は請求項10の医療装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2012年10月23日出願された米国仮特許出願第61/717,613号、2013年3月15日出願の米国特許出願第13/842,432号、及び2013年3月15日出願の米国特許出願第13/842,547号に基づいて優先権を主張する。これら3件の各出願の内容については、そのすべてを引用して本明細書中に組み込む。

【0002】

30

本発明は生体吸収性スキャフォールド（骨格、足場）に関し、より詳細には、本発明はポリマー製スキャフォールドを用いる脈管回復治療のための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

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。

40

【0004】

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

50

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。

【 0 0 0 5 】

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。

10

【 0 0 0 6 】

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径方向圧縮力、に耐えることができないと耐えることができない。したがって、ステントは十分な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、ステントがそれ以上血管に対して所望の直径を維持する必要がなくなる、血管壁の再構築に必要な時間であればよい。

20

【 0 0 0 7 】

径方向強度は、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径方向降伏強さに関連する。ステントの「径方向降伏強さ」又は「径方向強度」は（本明細書では）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。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。

【 0 0 0 8 】

径方向降伏強度を超える前であっても、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、ステントのいずれかに生じるこの程度の永久変形は、血管を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、「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径方向荷重としてとらえてもよい。「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径方向降伏強度として表される。したがって、単位長さ当たりの径方向降伏強度、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。

30

40

【 0 0 0 9 】

径方向の「スティフネス」とは、スキャフォールド直径を特定量まで可逆的に減少させるために必要な径方向内向き力の正味量（即ち、反管腔側スキャフォールド面全体にわたる均一な径方向内向き圧力 \times 反管腔側面積）を指す。力 - たわみ（force-deflection）プロットによる曲線の傾きは、「絶対スティフネス」または K と呼ぶ。単位は N / mm であり、スティフネスは、径方向の力に対する応答の線形弾性域について表わされる。したがって、 $6.5 mm$ まで展開され、 $6.5 mm$ と $5.5 mm$ との間の径方向圧縮に対して線形弾性域を有し、 $20 N / mm$ の径方向スティフネスを有するスキャフォールドに対しては、 $10 N$ の正味の径方向内向き力が、スキャフォールド直径を $6.5 mm$ から $6.0 mm$

50

mに縮径するために必要である。径方向力を除去した後、スキャフォールドの直径は6.5 mmに戻る。

【0010】

代りに、スキャフォールドの径方向スティフネスは、スキャフォールドの長さに対して正規化されたスティフネス、即ち、「長さ正規化スティフネス」($K - Lnorm$)として表現してもよい。最初に、径方向の撓みが、印加される力に対して測定される。次に、スキャフォールド長さのそれぞれ記録された変化に対して、対応する印加力をスキャフォールドの長さで除す。次に、変位を生じた実際の力ではなく、この正規化された力(例えば、N/mm)を変位と共に用いてスティフネスを計算する。得られた長さ正規化スティフネスの単位は(mm当たりN/mm)である。長さLのスキャフォールドのKと $K - Lnorm$ との間の関係は以下の通りである

$$K - Lnorm = [(F2 / L - F1 / L) \times (D2 - D1)^{-1}] = (1 / L) \times [(F2 - F1) \times (D2 - D1)^{-1}]$$

$$= (1 / L) \times K$$

【0011】

ここで、D2は、均一な径方向力F2をかけたときのスキャフォールドの測定直径であり、D1は、均一な径方向力F1をかけたときのスキャフォールドの測定直径である。したがって、Kは、 $K - Lnorm$ にスキャフォールド長さLを乗ずることによって得られる。

【0012】

代りに、スキャフォールドの径方向スティフネスは、スキャフォールド長さ(L)及びスキャフォールド初期直径(D0)の両方に関して正規化されてもよい。すなわち、「固有スティフネス」($K - norm$)である。これら3種類の径方向スティフネスの間の関係は、

$$K - norm = (D0) \times K - Lnorm = (D0 / L) \times K \quad \text{である。}$$

【0013】

同様の定義が、平板試験によって測定できるピンチング(締め付け)スティフネスに対して採用される。ピンチングスティフネスについては、US20110190871で検討されている。したがって、長さLで初期高さ(直径)D0のスキャフォールドの、KP、 $KP - Lnorm$ 、及び $KP - norm$ としてそれぞれ表される絶対スティフネス、長さ正規化されたスティフネス、及び固有のピンチングスティフネスは、

$$KP - norm = (D0) \times KP - Lnorm = (D0 / L) \times KP \quad \text{である。}$$

【0014】

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、圧壊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

10

20

30

40

50

しい特性を有している。

【 0 0 1 5 】

US 2 0 1 0 / 0 0 0 4 7 3 5 に記載されているようなバルーン膨張型ポリマースキャフォールドは、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。US 2 0 1 0 / 0 0 0 4 7 3 5 に記載されているポリマースキャフォールドは、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。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、生分解性スキャ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、ポリマースキャフォールド、特に生体内分解性ポリマースキャ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、ポリマースキャフォールドを開発する場合、克服すべき課題は多い。

10

【 0 0 1 6 】

当該技術では、クランプ力及びバルーン膨張力等の外部負荷を受ける場合、その構造的完全性及び / 又は形状を保持するポリマー製スキャフォールドの能力に影響を及ぼす種々の要因が認識されている。これらの相互作用は複雑であり、作用のメカニズムは完全には分かってはいない。当該技術によれば、同様に機能する金属スキャフォールドから、塑性変形による展開状態に拡張される種類のポリマー製生体吸収性スキャフォールドを差別化する特性は多数にのぼり、かつ有意である。実際、金属製スキャフォールドの挙動の予測に用いる容認された解析又は実験の方法 / モデルによっては、不適當とまでいかにせよ、バルーン膨張スキャフォールドのポリマー製の負荷支持構造の高度に非線形で時間依存性の挙動を、信頼性を持って一貫して予測する方法 / モデルとしては信頼性に欠ける傾向にある。これらのモデルは、一般に、体内へのスキャフォールドの埋め込みのために、又は実験によるデータの予測 / 予想のために要求される許容レベルの確実性をもたらすものではない。

20

【 0 0 1 7 】

ポリマースキャ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) (「 P L L A 」)、ポリ(L - ラクチド - c o - グリコリド) (「 P L G A 」)、D - ラクチドが 1 0 % 未満のポリ(D - ラクチド - c o - グリコリド) 又はポリ(L - ラクチド - c o - D - ラクチド) (「 P L L A - c o - P D L A 」)、及び P L L D / P D L A 立体錯体については、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ャフォールドも脆い傾向がある、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、材料が変形する率に依存して変化する)は、ポリマー、特に、P L L A 又は P L G A 等の生体吸収性ポリマーとの働きを複雑にしている。

30

40

【 0 0 1 8 】

材料の平均的な機械的特性の予期しない変化に対して普通は懸念を生じない又は細心の注意を必要としない、金属ステントに対して行われる処理ステップ及び設計変更は、同じ負荷条件下でのポリマーの機械的特性が非線形であって時には予測不能であるという性質を持つが故に、ポリマースキャフォールドに適用できない場合がある。特定の条件が様々な要因の故に、例えば、製造プロセスの 1 つ以上のステップ、又はスキャフォールド製造後に行われるプロセス内の 1 つ以上のステップ、例えばクランプの結果、瑕疵であったか

50

どうかをより一般に予測できるようになる前に、広範な検証が必要になる場合がある。結果として、製造プロセスに対する変更、製造後プロセスに対する変更、又はスキヤフォールドパターン設計に対する比較的小さな変更であっても、一般的に言えば、金属材料をポリマーの代わりに用いる場合よりも十分に調べなければならない。したがって、異なる複数のポリマースキヤフォールド設計の中からその改良のために選択する場合、かかる改良にとって効果のない方途を外し、より効果のある方途に向けて舵を取るために有用な、ツールとしての、得られた発見からの推論、理論、又は体系化された方法は、金属ステントに変更を行う場合に比べてずっと少ない。

【0019】

したがって、当該技術では以前から、等方性の延性金属材料を用いた場合の推論がステントの妥当性確認又は実現性に対して受け入れられてきたが、本発明者は、こうした推論はポリマースキヤフォールドにとって不適切であると認識している。ポリマースキヤフォールドパターンが変化すると、管腔を支持する展開状態にあるスキヤフォールドのスティフネス又は管腔の被覆だけでなく、スキヤフォールドのクリンプ時又は展開時に破断を生じる傾向にも影響を及ぼす可能性がある。これは、金属製ステントと比較して、変化したスキヤフォールドパターンが有害事象を生じないかどうか、又は、処理ステップ（例えば、チューブ形成、レーザ切り出し、クリンプ等）に大幅な変更が必要かどうかについて一般的に推定できないことを意味する。簡単に言えば、ステント製造プロセスを簡略化する、金属の高度に好ましい固有特性（変形速度又は負荷方向に対して概して不変な応力／ひずみ特性、及び材料の延性）は、生物に埋め込まれた場合に瑕疵なく、新しいパターンで信頼性を持って製造されるよう、変化したステントパターン及び／又は処理ステップとステントに関する能力との間で推論をより簡単に引き出すことができるのである。

【0020】

クリンプされた場合及びバルーンによってその後に展開された場合の両方において塑性変形するポリマースキヤフォールドのストラット及びリングのパターンの変化は、残念ながら、金属ステントと同じ又は同じくらいの程度には予測できない。実際、パターンをポリマーの代わりに金属チューブで形成した場合であれば、何らそれ以上の変更を必要とすることがないであろうが、ポリマースキヤフォールド製造ステップでは、パターン変更の結果として、予期しない問題が生じ得ると考えられる。金属製ステントパターンの変更とは対照的に、ポリマースキヤフォールドパターンの変更は、クリンプ及び殺菌等の製造ステップ又は製造後処理で他の修正変更を余儀なくされる可能性がある。

【0021】

冠血管の治療に用いられるスキヤフォールドは、その大部分が、主に径方向の負荷を受ける。しかし、末梢血管用のスキヤフォールドはそれとは全く異なる負荷を受ける。ここでは、ステントの用途適合性の従来尺度、すなわち、その径方向強度／スティフネスは、スキヤフォールドが十分な強度を有して必要とする期間にわたって末梢血管内で機械的支持を提供するかどうかの正確な尺度ではない。この理由は、末梢血管用スキヤフォールドが冠血管用スキヤ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くなり、血管は、特に付属肢の近くに位置する場合に、はるかに多く動く。したがって、末梢血管用スキヤフォールドは、軸線方向負荷、曲げ負荷、捻れ負荷及び径方向負荷の組み合わせを含め、より複雑な負荷を保持できることを求められる。例えば、Bosiers, M. 及び Schwartz, L., Development of Bioresorbable Scaffolds for the Superficial Femoral Artery, SFA: COMTEMPORARY ENDD VASCULARY MANAGEMENT (「Interventions in the SFA」欄) 参照。末梢血管埋込ステント及びスキヤフォールドに向けてのこれらの挑戦及び関連する挑戦は、米国特許出願第13/015,474号（整理番号104584.10）でも検討されている。

【0022】

それ以上の支持を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

10

20

30

40

50

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を開発するニーズがある。さらに、埋込後 1 ヶ月以内等のその後の管腔の損失及び血管の狭窄を最小限にし、それによって向上した血管開通性を提供するような人工器官を開発するさらなるニーズがある。

【発明の概要】

【0023】

血管が治癒するにつれて、経時的な血管部位のスキヤフォールド調節の原理を組み込み、埋込部位における生体組織工学のためのプラットフォームを提供する血管回復治療に対するシステムを開発するニーズがある。

【0024】

本発明の一の態様によれば、

医療装置であって、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膨張スキヤフォールドを含み、前記スキヤフォールドは、(1) リング当たり少なくとも 8 つの頂部及び隣接する一対のリングを接続する 2 つ以下のリンク、又は (2) リング当たり少なくとも 12 の冠部、を含む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) を形成し、最初の埋込時期から埋込後 3 ヶ月までの $S(t)/S_0$ 、 $t = 0$ から 90 日または 180 日の埋込前スティフネスに対するスキヤフォールド径方向スティフネスは、

$S/S_0 = S_{ov}/S_0 + (1 - S_{ov}/S_0 - C)e^{-t/K} + Ce^{-t/K_0}$ を満足し、

t は、時間 (日数) であり、

S_0 は、埋込前のスキヤフォールドの径方向強度 / スティフネスであり、

S_{ov} は、生来の血管のおおよその径方向強度 / スティフネスであり、

K_0 、 C は、スティフネスの立ち上がりを反映するパラメータであり、

K は、開通性期間にわたるスティフネスの減少を反映する時定数である。

【0025】

本発明の別の態様によれば、スキヤフォールド、かかるスキヤフォールドを作成する方法、又は、以下の事項 (1) ~ (12) のうちの 1 つ以上又はそれらのいずれかの組み合わせを有するかかるスキヤフォールドを備える医療装置の組立方法がある：

(1) 血管への埋込時、及び、埋込後 2 週間以内に、スキヤフォールドの径方向強度又はスティフネスは 60% 増加し、埋込後略 2 週間付近から埋込後約 3 ヶ月まで、径方向強度 / スティフネスは、スキヤフォールドの埋込前強度 / スティフネスの最大 50% 減少する。

(2) 埋込時、及び埋込後約 3 ヶ月まで、スキヤフォールドの径方向強度 / スティフネスは、最大 20%、10 から 20% の間、又は 20 から 30% の間で減少する。

(3) 埋込前のスキヤフォールドの径方向強度は 0.4 N/mm と 0.75 N/mm の間であり、埋込後のスキヤフォールドの径方向強度の上昇は 0.8 N/mm 及び 1.2 N/mm である。

(4) 埋込前のスキヤフォールドの固有スティフネス K_{norm} は、約 15 と 7 の間、又は 12 と 8 の間、又は 12 から 10 の間、又は 8 を超える。

(5) S/S_0 比は、1 から 1.3 から 1.5、1.5 から 2.25、又は 1.5 から 2.0 であり、ここで、 S はピンチング強度 / スティフネス又は径方向強度 / スティフネスである。

(6) ストラットのアスペクト比 (AR) は約 0.8 と 1.4 の間であってもよく、リンクの AR は約 0.4 と 0.9 の間であってもよく、リンク及びストラット両方の AR は約 0.9 と 1.1 の間、又は約 1 であってもよい。アスペクト比 (AR) は幅対厚さの比として定義される。

(7) 約 30 と 60 の間、25 から 30、20 から 40 又は約 20 と 45 の間のクリンプ前直径又はチューブ直径対壁厚比を有して、それによって、拡張後でクリンプ前直径及び / 又はチューブ直径の少なくとも 40%、又は最大でも 50% に等しい量だけつぶれた後

10

20

30

40

50

、拡張後でクリンプ前の直径及び／又はチューブ直径の少なくとも80%、85%又は90%のつぶれ回復性を提供する。50%つぶれとは、スキャフォールドのより多くのつぶれを意味し、即ち、40%つぶれよりも大きな変形を意味する。

(8) 6ヶ月間歩行シミュレーション試験を受けた場合、ストラット不連続性無し、又は、約5、7、10、15、又は20パーセント未満のストラット不連続性。

(9) 6ヶ月間歩行シミュレーション試験後、埋込前又はピンチングスティフネス／強度から最大約10から50%のピンチング強度／スティフネスの減少。又は、6か月間歩行シミュレーション試験後、スキャフォールドの材料特性、例えば、径方向スティフネス又はピンチングスティフネスが、同じであるか、約5%、10%、15%又は20%減少する。

10

(10) 一对のリング間に延在する8つの冠部及び2つ以下の長手方向延在リンクを有するスキャフォールドパターン、又は、一对のリング間に延在する12の冠部及び2つ以下の長手方向延在リンクを有するスキャフォールドパターン。

(11) V59、V23又はV2スキャフォールドを除き、表2、3、4A及び4Bに記載のいずれかのスキャフォールドのいずれかの特性の1つ以上を有するスキャフォールド。

(12) V59スキャフォールドを除き、表1.3に記載のいずれかのスキャフォールドの、式D1により定義されるような表1.3に記載のいずれかの特性の1つ以上を有するスキャフォールド。

(13) 埋込みから約7日を超え、3ヶ月までの間隔にわたる、100を乗算した、時間に関する末梢血管スキャフォールドの機械的特性における傾き又は変化率、 $100 \times d(S(t)) / dt$ 、又は、開始又は埋込前の値に対する傾き又は変化率、 $100 \times d(S(t) / S_0) / dt$ は、約-1から-0.37、より狭くは、約-0.5から-0.3、及び約-0.8から-0.2の範囲であってもよい。いくつかの実施の形態において、傾きは7から28日間で約-0.55から-0.45、及び-1から-0.8の間であってもよい。傾きは、いくつかの実施の形態において、28から60日間で約-0.45から-0.35、又は-0.55から-0.35の間であってもよい。上記の傾き値範囲のすべては、PLLAを備えるポリマー組成物からできているスキャフォールド構造内に存在し、リンク要素によって接続されるリングを有してもよく、リングは、8から12の冠部、8つの冠部、12の冠部、及び最大で2つのリンク、又は最大で3つのリンクを有してもよい。1から3ヶ月の範囲、1ヶ月、2ヶ月の前記傾きのすべて、又は、1日間の傾き(表1.5)は、本発明の適用範囲内にある。

20

30

【0026】

したがって、本発明の一の態様において、事項(1)から(12)のうちの1つ以上、又はそれらのいずれかの組み合わせを有するスキャフォールドが存在する。

【0027】

本発明の別の態様において、事項(1)から(12)のうちの1つ以上、又はそれらのいずれかの組み合わせを有するスキャフォールドを作成する方法がある。方法は、チューブを2軸方向に延伸するステップを含んでもよく、ここで、軸線方向延伸は約50から200%の間であり、径方向延伸は約400%である。

40

【0028】

本発明の別の態様において、事項(1)から(12)のうちの1つ以上、又はそれらのいずれかの組み合わせで説明されるようなスキャフォールドを備える医療装置を組み立てる方法がある。組立てる方法は、以下のステップのうちの1つ以上、又はそれらのいずれかの組み合わせを含んでもよい：スキャフォールドをバルーンにクリンプするステップであって、バルーンはクリンプされたスキャフォールド直径よりも少なくとも2倍大きい公称膨張直径を有するステップと、約Tg-LOWからTg-LOWより15度低い温度までの温度でクリンプするステップと、シースをスキャフォールドの上に載置して、クリンプ後のリコイルを低減するステップであって、組み立てられた医療装置は、シースがスキャフォールドから取り外されない限り、埋め込むことができないステップ。

50

【 0 0 2 9 】

前記によれば、低い崩壊率、不連続性、又は崩壊する構造のパーセンテージを有する末梢血管に埋込み可能で、生体内分解性ポリマースキャフォールドも提供される。スキャフォールドは、埋込後、スキャフォールドがそれ以上血管開通性を維持する必要が無いように劣化し始めた後、最大で約 1、2、及び 3 ヶ月間、十分に血管壁のスキャフォールド支持を維持できる。驚くべきこと、また予想外のことであるが、一の実施の形態によるポリマースキャフォールドは、埋込後約 28 日で、以前のスキャフォールド設計よりも相当低い管腔損失率を生じることができる。

【 0 0 3 0 】

本発明の一の態様によれば、リング構造を形成するバルーン拡張可能なスキャフォールドが存在する。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、ストラット構成要素によって形成される少なくとも 8 つの冠部、好ましくは 12 の冠部を有している。好ましい実施の形態における大きい数の冠部は、血管を支持するよう備えられる表面積が、より少ない冠部を有するスキャフォールドを覆って増加するように血管を支持するよう、高密度のストラット構成要素を提供すると考えられる。加えて、スキャフォールドに生じる同じ数の亀裂又は破損に対して（より少ない冠部を有するスキャフォールドと比較して）、冠部における亀裂の全体のパーセンテージが減少する。さらに、より多くの冠部は、リンクの一方の側部に追加の未結合の冠部を作成することによって、スキャフォールドの軸線方向可撓性を向上させる。この未結合冠部（即ち、「Y 字形」又は「W 字形」冠部ではなく「U 字形」）は、リンク間に、より可撓性のあるセクションを作成する。これにより、ステントを軸線方向に圧縮するために必要な力が低減され、したがって、軸線方向圧縮中の応力集中が低減される。血管壁の増加した支持表面積、冠部増加による低減した応力集中、及び亀裂冠部対非亀裂又は機能冠部の低いパーセンテージの組み合わせが、後期管腔損失の低減及び低減した血管狭窄に寄与する大きな要因であると考えられる。

【 0 0 3 1 】

本発明の別の態様によれば、スキャフォールドは、スキャフォールドの径方向強度の低下を犠牲にし、スキャフォールドの表面積被覆領域を増加することによって、所望の血管開通性を提供する。一の実例において、スキャフォールドパターンは、低減されたストラット長さ及びリング構造に対する冠部の増加した数を特徴としている。このスキャフォールドに対して、より径方向強度を持つスキャフォールドと等しい数の破損は、より高い径方向強度を持つスキャフォールドと比較して、かかる構造の数の多さによって、機能する冠部ストラット構造対機能しない冠部ストラット構造のパーセンテージを低くする。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の態様によれば、隣接するリング構造を接続する最大でも 2 つのリンク、又は 3 つ以下のリンクを有し、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か、それらが無いスキャフォールドが提供される。試験により、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、付属器の動脈内部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における損傷は、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、径方向、軸線方向、曲げ、及び捩り負荷の複合及び時間変動の組み合わせを受けるが、先行スキャフォールド設計は、繰り返し行われる定期的な軸線方向及び曲げ負荷、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 % 軸線方向圧縮／伸張により、非常に亀裂形成を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（曲げ）、又は軸線方向及び曲げスティフネスから生じる他の挙動は、生体内での研究に基づいて、血管支持又はスキャフォールド完全性への重大な悪影響があることは見出されなかった。

【 0 0 3 3 】

曲げにより誘導される破損の一例として、早期の設計（W O 2 0 1 1 0 9 4 6 2 1 に説明されている V 5 9 ）は、比較して、より多くの破損を 1 7 0 0 万サイクルまでの曲げ疲労試験（3 7 の水中において 1 H z で 9 0 ° の曲げ）中に示した。これらの破損の原因は、スキャフォールドが曲げるのに堅すぎたか、曲げにおけるその破損靱性が試験負荷環境に十分ではなかったことにある。V 5 9 は、隣接するリング構造を接続する 4 つのリンクを有している。2 リンク設計、例えば、V 7 6 又は V 8 0 が用いられる場合、同じ試験により、実質的に少ない破損が明らかとなった。

【 0 0 3 4 】

再度、実際の生体内負荷環境は、相当複雑であり、軸線方向、曲げ、捻り、及び径方向負荷を伴っている。しかし、4 リンク設計対 2 リンク設計の別の曲げ及び軸線方向負荷ベンチ試験により、生体内データと比較して、破損を誘発する曲げ及び軸線方向負荷の両方がベンチ試験において低減された場合、説明したスキャフォールドの破損数もまた、2 リンク対 4 リンクスキャフォールドに対して相当に低減されたことが明らかとなった。これは、それ程径方向負荷は無いが、バルーン拡張可能及び末梢血管に埋込み可能なスキャフォールド設計に対する重要な要素である重大なステントの機械的機能性に通常は関連しない他の負荷があることを示している。

【 0 0 3 5 】

一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、径方向に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を形成するスキャフォールドは、リンク当たり少なくとも 8 又は 1 2 の冠部と、隣接するリングの実質的にすべての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、構造は、組み合わされた軸線方向負荷及び曲げ中に誘導される応力を良好に吸収 / 分散できる。さらに、構造の総疲労寿命は、2 つのリンクが使用さ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散させる助けとなるか、又は、冠部付近の応力集中を低減して軸線方向負荷及び曲げ中の疲労寿命を向上させる助けとなる。リンクのいずれかの側部の冠部の数における対称性は、近位及び遠位接続点の両方においてリンクの対称的な負荷を提供する。リンクの一侧部に他の側部よりも多くの冠部 / 頂部を有することを意味する非対称設計は、軸線方向及び曲げ疲労における設計の疲労寿命を短くする捻り又は面外曲げモーメント等のリングへの非対称的な負荷を生じる。

【 0 0 3 6 】

本発明の一の態様によれば、末梢血管に埋め込まれる医療装置は、2 軸方向に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を形成するスキャフォールドは、リンク当たり 8 又は 1 2 の冠部と、隣接するリングの実質的にすべての対を接続する最大でも 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に、等しい数の支持されていない冠部が存在し、3 7 の水に 6 から 7 日間浸漬させた後、スキャフォールドの機械的特性は、約 1 . 2 と 2 . 0 の間で増加する。

【 0 0 3 7 】

医療装置は、以下の特徴の 1 つ以上を別々に又はいずれかの組み合わせと共に含んでもよい：材料特性は径方向スティフネスであり、スキャフォールドは、約 1 5 と 7 の間、又は 1 2 と 8 の間、又は 1 2 から 1 0 の間、又は 8 を超える固有スティフネス（K - n o r m ）を有し；スキャフォールドは、その拡張後直径の 5 0 % までつぶれた後、その拡張後直径の 8 0 % を超えて到達するようなつぶれ回復性を有し；スキャフォールドはバルーンにクリンプされ、スキャフォールドはバルーン公称膨張直径よりも少なくとも 2 . 5 倍小さいクリンプ直径を有し；及び / 又は、スキャフォールドは、P L L A を含む 2 軸方向延伸チューブから形成される。

【 0 0 3 8 】

本発明の一の態様によれば、末梢血管に埋め込まれる医療装置は、2軸方向に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を形成する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対を接続する最大でも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に、等しい数の支持されていない冠部が存在し、スキャフォールドは材料特性を有し、6か月間歩行シミュレーション試験の後、材料特性は、同じであるか、約5%、10%、15%又は20%減少する。

【0039】

医療装置は、以下の特徴の1つ以上を別々に又はいずれかの組み合わせと共に含んでもよい：材料特性は、無傷のストラットのパーセント、径方向ステイフネス（ K 、 $K - n o r m$ 又は $K - L n o r m$ ）、つぶれ回復エネルギー、及び径方向強度のうちの少なくとも1つであり；スキャフォールドは、押出ポリマーチューブが、約10ミクロン未満の径方向拡張後の平均結晶サイズを有する径方向延伸チューブを製作するよう、約400%の径方向延伸比を用いて径方向に延伸されるプロセスから生じる半結晶性構造を有するポリマーチューブから形成され；ポリマーはPLLAであり；スキャフォールドは6mmの送達バルーンにクリンプされ、少なくとも7mmの外径を有する2軸方向延伸チューブから切り出され；スキャフォールドは、約15と7の間、又は12と8の間、又は12から10の間、又は8を超える固有ステイフネス（ $K - n o r m$ ）、及び、その直径の最大でも50%までつぶれた後、その直径の少なくとも90%、又は少なくとも80%に達するようなつぶれ回復性を有し；スキャフォールドは、約25から30の間の直径対壁厚比を有するチューブから切り出され；スキャフォールドはバルーンにクリンプされ、クリンプされたスキャフォールド材料は、（1）延伸前チューブ直径の300から400%の間で、径方向へのスキャフォールドの2軸延伸から生じる実質的に径方向に整列されるポリマー鎖と、（2）スキャフォールドが、開始又はクリンプ前直径から、その開始直径から少なくとも2から3倍減少された直径までクリンプされること、を特徴とする形態を有し；スキャフォールドは、PLLAを含むポリマー組成からできており；スキャフォールドはクリンプ前に約80°の冠部角度を形成し、クリンプされた場合、冠部角度は、10°未満、又は5°未満、又は0°であり；及び/又は、クリンプされたスキャフォールドのポリマー鎖は、約400%と450%の間の径方向延伸及び10%と50%の間の軸線方向延伸の結果、実質的に径方向に整列される。また、径方向延伸は400から500%の間であってもよく、軸線方向延伸は150から200%の間であってもよく、径方向延伸対軸線方向延伸は400/200又は200/200の間であってもよい。

【0040】

本発明の一の態様によれば、末梢血管に埋め込まれる医療装置は、径方向に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を形成するスキャフォールドは、リング当たり8つの冠部と、隣接するリングの実質的にすべての対を接続する最大でも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に、等しい数の支持されていない冠部が存在し、スキャフォールドは、その拡張直径の50%を超えてつぶれた後にその直径の80%を超えた径に達する。

医療装置は、以下の特徴の11つ以上を別々に又はいずれかの組み合わせと共に含んでもよい：スキャフォールドが、その拡張直径の60%を超えてつぶされた後にその直径の約80%を達成し；スキャフォールドが、少なくとも30mm、40mm、及び50と100mmまでの間の長さを有し；及び/又は、スキャフォールドが、6か月間歩行シミュレーション試験後に無傷な（壊れていない）、少なくとも90%のストラットを有する。

【0041】

本発明の一の態様によれば、医療装置は、径方向に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含み、スキャフォールドは、（1）リング当たり少なくとも8つの頂部及び一対の隣接するリングを接続する3つ以下のリンク、又は（

2) リング当たり少なくとも12の冠部を含む、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し、スキャフォールドは、埋込前機械的特性 S_0 に対して、埋込後機械的特性 $S(t)$ を有し、最初の埋込時期から埋込後3ヶ月までの $S(t)/S_0$ 、 $t=0$ から90日の $S(t)/S_0$ が、

$S/S_0 = S_{ov}/S_0 + (1 - S_{ov}/S_0 - C) e^{-t/k} + C e^{-t/K_0}$ を満足し、

t は、時間(日数)であり、

S_0 は、埋込前の機械的特性であり、

S_{ov} は、生来の血管のおおよその径方向又はピンチング強度/スティフネスであり、

、

K_0 、 C は、強度/スティフネスの立ち上がりを反映するパラメータであり、ここで、 $C = R/(S_0 \times (1/K - 1/K_0))$ であり、

K は、開通性期間にわたる強度/スティフネスの減少を反映する時定数であり、

K_0 、 C 、 K 、及び R/S_0 は、スキャフォールド1又はスキャフォールド2のいずれかのタイプに対するものである。

	スキャフォールド1	スキャフォールド2
K_0 (日数)	0.45-0.6	0.45-2.5
C	0.66-2.0	0.66-7.0
K (日数)	200-375	70-1000
R/S_0	(-0.3) ~ (-1.2)	(-0.275) ~ (-2.5)

【0042】

医療装置は、以下の特徴の1つ以上を別々に又はいずれかの組み合わせと共に含んでもよい：埋込後、7日から28日間の間隔にわたる量 $100 \times d(S(t)/S_0)/dt$ は、約-1から-0.5であり；量 $S(t=7日)/S_0$ は、1.0と2.5の間、又は1.1と1.3の間、若しくは約0.9と2.25の間であり；量 $S(t=28日)/S_0$ は、 $S(t=7日)/S_0$ 未満であり、1.0と1.3の間であり；量 $S(t=60日)/S_0$ は、 $S(t=28日)/S_0$ 未満であり、約0.7と1の間であり；量 $S(t=90日)/S_0$ は、 $S(t=60日)/S_0$ 未満であり、約0.7と0.9の間であり； $S(t)$ 及び S_0 はそれぞれ、スキャフォールドに対する埋込後及び埋込前のピンチングスティフネスであり；上で説明した特性を有する医療装置を作成する方法であって、径方向延伸チューブからスキャフォールドを作成することを含み；及び/又は、上で説明した特性を有する医療装置を組立てる方法であって、スキャフォールドがTg-LOWより5~15度低い温度である間に、スキャフォールドの直径を少なくとも200%だけ径方向に減少させるステップを含む、スキャフォールドをバルーンにクリンプすることを含む。

【0043】

本発明の一の態様によれば、末梢血管の血管回復治療の方法は、ポリマーチューブを形成し、ポリマーチューブからスキャフォールドを形成することを含む、スキャフォールドを作成することと、スキャフォールドをバルーンにクリンプすること、を含み；バルーンの膨張による末梢血管へのスキャフォールドの埋込時に、スキャフォールドは以下の特徴を有する：28日後、約8から15%の間で崩壊するストラット； K_{norm} は、約7

から 15 の間であり；スキャフォールド拡張直径は、5 mm よりも大きく；スキャフォールドは、約 25 から 30 の壁厚対直径比を有し；スキャフォールドの長さは 40 mm よりも長い。

【0044】

別の実施の形態によれば、医療装置は、径方向に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ャフォールドを含み、スキャフォールドは、(1) リング当たり少なくとも 8 つの頂部及び一対の隣接するリングを接続する 2 つ以下のリンク、又は (2) リング当たり少なくとも 12 の冠部、を含む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し；血管への埋込時、及び、埋込後 2 週間以内に、スキャフォールドの径方向強度又はスティフネスは 60 % 増加し；埋込後略 2 週間付近から埋込後約 3 ヶ月まで、径方向又はピンチング強度 / スティフネスは、生体内又は 6 か月間歩行シミュレーション試験のいずれかに対して、スキャフォールドの埋込前強度 / スティフネスの 10 % から 50 % まで減少する。

10

【0045】

本発明の別の態様によれば、末梢血管は、400 / 200 又は 200 / 200 の 2 軸方向に整列される鎖を備える形態を有するチューブから形成されるスキャフォールドを作成することを含み、スキャフォールドはクリンプ前状態にあるか、バルーンにクリンプされ；スキャフォールドの拡張時に、スキャフォールドが以下の特徴を有する：28 日間生体内にあった後、又は 6 か月間の歩行シミュレーション試験後、約 8 ~ 15 % の間で崩壊するストラット；K - norm は、約 7 から 15 の間であり；スキャフォールド拡張直径は、5 mm よりも大きく；スキャフォールドは、約 25 から 30 の直径対壁厚比を有し；スキャフォールドは、40 mm よりも長い長さを有する。

20

【0046】

別の実施の形態によれば、血管回復治療を用いる血管の治療方法が存在する。本発明によるこの方法は、以下の要領で説明できる。

【0047】

埋込み部位の負荷条件に見合った時間の関数として耐負荷機械的特性を変化させる生体再吸収性スキャフォールドを設計する。

【0048】

埋込みの時間変動特性の結果として、

30

- ・埋込みによって生じる埋込み部位に対する外傷が低減される。
- ・スキャフォールドは、生体組織工学テンプレート特性と組み合わせることで機械的調和を生じて、病変した血管の機能及び健康な生来の血管の値に近い血行動態反応を向上させ；そして、
- ・埋込みの更に下流の血行動態及び機能値が、健康的な生理的値に近く向上する。

【0049】

機械的調和：スティフネス、係数、慣性モーメント等の埋込みの機械的特性の $f(t)$ としての段階的な損失により、血管の埋込みによって誘導される応力の異なるモード及び埋込み部位又はその近傍の血管微細動作の制限が減少する。

【0050】

40

生体組織工学 (TE) テンプレート：テクスチャ、多孔性、構造寸法等の物理的形態特徴による埋込みへの細胞伝導及び内殖を高め、任意に、細胞との化学的相互作用により細胞内殖を誘導する原因物質を生じることができる、埋込み。

【0051】

負荷条件：埋込みが受ける負荷の強さ及び性質。これは、点負荷、分布負荷、繰り返し負荷、過渡負荷、負荷振幅、負荷頻度を含む。例えば、冠血管負荷条件は、SFA 末梢血管が相当の外力を受けている間に、最小の外乱力を有する。

引用文献

【0052】

個々の刊行物又は特許明細書を、あたかも特別にかつ個々に参照して組み込んでいるか

50

のごとく、本明細書に記載するすべての刊行物及び特許明細書を参照して本明細書に組み込む。組み込まれる文献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は、これらの用語及び／又は語句は、本明細書中で用いられる要領と一致する意味を有するものである。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】スキヤフォールド状に形成されることになる、変形したポリマーチューブの斜視図である。

【0054】

【図2】スキヤフォールドの第1の実施の形態によるスキヤフォールドパターンの部分平面図である。

10

【0055】

【図3】スキヤフォールド構造の部分斜視図である。

【0056】

【図4】スキヤフォールドの第2の実施の形態によるスキヤフォールドパターンの部分平面図である。

【0057】

【図5A】図4のスキヤフォールドパターンのVA部分の平面図である。

【0058】

【図5B】図2のスキヤフォールドパターンのVB部分の平面図である。

20

【0059】

【図6A】図6Aは、本開示の態様によるスキヤフォールドの特徴の例を示す表の図である。

【図6B】図6Bは、本開示の別の態様によるスキヤフォールドの特徴の例を示す表の図である。

【0060】

【図7】WO2011094621に記載されているV59スキヤフォールドと、V76スキヤフォールド設計及びV62スキヤフォールドの3点曲げ試験による結果の比較図である。

【0061】

30

【図8】V76、V62、及びV59スキヤフォールド間の曲げ疲労試験による結果の比較図である。

【0062】

【図9】10%静的圧縮及び伸張に対するV76、V62、及びV59スキヤフォールド間の軸線方向力の比較図である。

【0063】

【図10】V76の1ヶ月間及び6ヶ月間の歩行シミュレーション試験に対するV76スキヤフォールドの冠部及びリンクにおける平均及び標準偏差破損を示す図である。

【0064】

【図11】V76、V62、及びV59スキヤフォールド間の径方向強度の比較図である。

40

【0065】

【図12】V76、V62、及びV59スキヤフォールド間の径方向スティフネスの比較図である。

【0066】

【図13】V76スキヤフォールドの急性リコイルをV59及びV62スキヤフォールド、及びWO2011094621に記載されているV2スキヤフォールドを比較する図である。

【0067】

【図14】V76、V62、及びV59スキヤフォールド間でのつぶれ回復性の比較図で

50

ある。

【0068】

【図15】V76、V62、及びV59スキャフォールド間で展開から破損までの比較図である。このグラフは、V76がV59よりも大きい直径でクリティカルな破損の発達を開始していることを示している。

【0069】

【図16】V76、V62、及びV59スキャフォールド間でのピンチングスティフネスの比較図である。

【0070】

【図17】異なる数の冠部及び／又はリング構造を接続するリンクを有するいくつかのスキャフォールド設計間でストラット及びリンクの不連続性、破損、又は不具合のパーセンテージの比較図である。不連続性は、6か月間歩行シミュレーション試験後にカウントされた。

10

【0071】

【図18】動物モデルに埋め込まれた後、28日間のストラット及びリンク不連続性、破損、又は不具合の総数を図17からのいくつかのスキャフォールド設計間で集計した結果を示す図である。

【0072】

【図19】28日間埋込後の生体内後期管腔損失をいくつかのスキャフォールド設計間で比較した結果を示す図である。

20

【0073】

【図20】図19の後期管腔損失に対する統計的有意値（t - 試験）を示す図である。

【0074】

【図21】異なるスキャフォールドに対する埋込みから28日後の狭窄直径パーセンテージの比較図である。

【0075】

【図22】いくつかの異なるスキャフォールドに対する急性リコイルパーセンテージの比較図である。

【0076】

【図23】V59、V62、V76、V78、V79及びV80スキャフォールドの径方向強度（N/mm）及び径方向スティフネス（N/mm/mm）を示す図である。

30

【0077】

【図24】血管回復治療（VRT）のプロセスを要約したフロー図である。

【0078】

【図25A】図25Aは、冠血管スキャフォールドと末梢血管スキャフォールドとの間の時間変動機械的特性の比較図であり、特に冠血管スキャフォールドの特性を示す図である。

【図25B】図25Bは、冠血管スキャフォールドと末梢血管スキャフォールドとの間の時間変動機械的特性の比較図であり、特に末梢血管スキャフォールドの特性を示す図である。

40

【0079】

【図26A】末梢血管に埋め込まれるV79及びV80スキャフォールドをV59スキャフォールドと比較した、スキャフォールドのつぶれ及び回復における変化を示すグラフである。

【0080】

【図26B】末梢血管に埋め込まれるV79及びV80スキャフォールドをV59スキャフォールドと比較した、13%つぶれ時のスキャフォールドスティフネスにおける変化を示すグラフである。

【0081】

【図27A】図27Aは、脚の通常使用中の大腿動脈の動態を示す図である。

50

【図 2 7 B】図 2 7 B は、脚の通常使用中の大腿動脈の動態を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0082】

本開示は、好ましい血管回復治療（VRT）を促進するための設計基準として有用な、スキャフォールドのパラメータ及び特性の例を提示する。本開示に従って、特に、末梢血管埋込生体吸収性スキャフォールドに適用される実例を示す。しかしながら、ここに開示する概念は、冠血管、頭蓋内血管、頸動脈管、動静脈瘤等の静脈箇所、IVC、気道閉塞、気管埋込み、胆道埋込み等、多種多様な管腔適応症に対して有用である。

【0083】

本開示のために、以下の用語及び定義を適用する。

10

【0084】

用語「約」は、記載された値、範囲、もしくは記載された範囲の各終点（上下限の点）、の10%、5%、もしくは2%超あるいは未満、又は記載の平均値からの1シグマのばらつきを意味する。

【0085】

「基準血管直径」（RVD）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、又は病変があってもごくわずかに見える領域である。

【0086】

「最小管腔直径」（MLD）は、最大に径が縮小した部位における血管病変部位の直径である。

20

【0087】

%「直径再狭窄」（%DS）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 $(RVD - MLD) / RVD$ である。

【0088】

「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。

【0089】

「後期損失」は、処置後又は経皮的冠インターベンション（PCI）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。

【0090】

「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、6.5mmのバルーンが約7.4mmの膨張後直径を有する、あるいは6.0mmのバルーンが約6.5mm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關係するリコイル（跳ね返り）効果によってある程度まで径が縮小する。

30

40

【0091】

スキャフォールドの「膨張後直径」（PDD）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。PDDは、リコイル効果の原因となる。例えば、急性PDD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。

【0092】

「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（OD）を意味する。同様に、「クリンプ直径」は、バルーンへリピンギされたときのスキャフォールドのOD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、拡張直径すなわち膨張後直径の約0.9、1.0、

50

1.1、1.3倍及び約1から1.5倍であってもよい。

【0093】

「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6mmであるスキャフォールドは、5.4mm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る。

10

【0094】

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

【0095】

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。言い換えれば、 T_g は、ポリマー鎖に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。

20

【0096】

「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。

30

【0097】

「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引張り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、引張りではプラス、圧縮ではマイナスの値となる。

【0098】

「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。

【0099】

「靱性」又は「破壊靱性」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である。靱性の一の尺度は、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、サンプルを破断させるために必要な仕事（エネルギー）である。靱性は、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。靱性と強度とは異なる。強度はあるが靱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。

40

【0100】

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

50

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「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、すなわち径方向強度を説明するために用いられる。

【0101】

用語「つぶれ回復性」は、スキャ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、スキャ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ャ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、所望の径方向力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態様は、US 20110190871においてより詳細に説明されている。

【0102】

単位(N) × (mm) で与えられる用語「つぶれ回復性エネルギー」は、定量のつぶれを産み出すために要するエネルギー又は仕事量を指す(スキャフォールドの直径の百分率として、例えば10%つぶれは、スキャフォールドの直径又は高さがそのつぶれ前の高さの90%に縮小したことを意味する)。

【0103】

「歩行シミュレーション試験」とは、以下のプロトコル(実行方式)に従った末梢用スキャフォールドの軸線方向疲労に対する生体外又はベンチ試験を指す。

- ・内径6.0 mmのシリコンチューブを、その長さの7%まで軸線方向に引っ張り、この位置に保持する。保持は、シリコンチューブの両端の一端をフレームの第1の(固定)部材へ、そして他端を第2の軸線方向可動部材へ取り付けることによって行う。第2の部材はリニアアクチュエータである。フレームは、シリコンチューブを、引っ張り状態とその元の長さとの間で軸線方向前後にサイクル運動させるようにプログラムされており、これにより、目的の試験サンプルに対し、一定の軸線方向圧縮ひずみ率(%)を生成することになる。

- ・第2又は第1の部材は、引っ張られたチューブ状管腔との間で流体連通する内腔を有しており、引っ張られたチューブの管腔内をスキャフォールドカテーテルは通ることができる。チューブは、試験条件が関連環境に維持されるように、37℃の生理食塩水を満たした水槽に浸漬される。

- ・試験に用いられるチューブの長さは、試験対象のスキャフォールドの長さに依存する。引っ張りのないチューブの長さはスキャフォールドの長さの約2倍である。

- ・スキャフォールドは、第2の端部管腔を介して、引っ張られたチューブの管腔に導入される。スキャフォールドは、クランプされたスキャフォールドとしてFox Plus(商標) 0.035 PTAカテーテルに導入され、引っ張られたチューブ管腔内を前進する。PTAカテーテルは公称6.0 mm膨張バルーンを有する。

- ・スキャフォールドは、チューブ内に位置決めされると、膨張後直径6.5 mmまで拡張される。バルーン圧力を2~5分間維持することによりリコイルを最小化し、チューブの壁部との並置を達成する。

- ・(リニアアクチュエータに結合する)第2の部材は、軸線方向の繰り返し圧縮力をかけるために、1 Hzの速度で軸線方向前後に動くようにプログラムされる(ストロークの長さは、引っ張られていない位置にあるチューブまで戻る長さである)。

- ・「3ヶ月歩行シミュレーション試験」は、上記の試験装置を用いて、1 Hz、7%圧縮、250,000回の試験であり、このサイクルは連続3日間に渡って行う。

- ・「6ヶ月歩行シミュレーション試験」は、上記の試験装置を用いて、1 Hz、7%圧縮、500,000回の試験であり、このサイクルは連続6日間に渡って行う。

【 0 1 0 4 】

$$VRT = A + B + A @ B$$

【 0 1 0 5 】

VRTに至る機能的出力の測定法は、以下のカテゴリA及びBの観点から一般に説明できる：

A．埋め込まれた後の、経時的な、入力部位の機械的調節又はスキャフォールドの機械的挙動（以下、VRTに対する「入力A」とする）；及び、

B．細胞伝導及び誘導(cellular conduction and induction) - 生体組織工学 (TE) テンプレートとしての埋込スキャフォールドの役割（以下、VRTに対する「入力B」とする）。

10

【 0 1 0 6 】

VRTは次いで、A及びBの複合効果又は回旋から得られる。このプロセスを図24に要約する。これらの原理は、生分解性、生体吸収性、生体再吸収性、又は生体内分解性ポリマーからできていて、冠動脈又は末梢動脈内に埋め込まれるスキャフォールドに適用できる。しかし、冠血管の場合と末梢血管の場合の大きな違いの1つは、末梢血管においてVRTを達成するために必要な変化、埋込後の末梢スキャフォールドの機械的特性の変化速度である。しかし、両方の場合とも、VRTの基本的な原理は明らかに同じである。

【 0 1 0 7 】

図25A及び25Bは、一般に、開示による冠血管対末梢血管スキャフォールドの時間変動特性を示すグラフである。このグラフは、冠動脈内への埋込後12ヶ月間にわたるスキャフォールドの時間変動機械的特性（「Struct Discount」）、分子量（「MW(t)」）及び質量（「M(t)」）を示している。図25Bは、埋込後12ヶ月間にわたる末梢スキャフォールドの時間変動特性を示している。末梢血管の場合に埋込後早くも1ヶ月で、スキャフォールドの機械的特性、例えば、径方向剛性に顕著な変化があり、これは展開したストラットの不連続性又は破損の数の関数として考えられる。図25Aに示す冠血管スキャフォールドは、それに反して、もっと遅い期間、例えば、埋込後4～6カ月後になって崩壊し始める。

20

【 0 1 0 8 】

冠血管及び末梢血管スキャフォールドに対するVRT関連の時定数を以下に比較する：

30

VRT時定数	冠血管（月）	末梢血管（月）
血管スキャフォールド支持期間	3～4	2～3
スキャフォールド閾値完全性保持期間	6ヶ月以上	3～4
新生媒体／新生内膜成長による スキャフォールドの安定化	5～6	2～3
重大なスキャフォールド完全性損失	9ヶ月以上	6～9
全質量損失までの期間	臨床的に問題とならず	

10

20

【0109】

冠血管スキャフォールドの機械的特性の顕著な変化は、主に、負荷を支持するスキャフォールド構造を形成するポリマー組成物の分子量の重大な損失に起因すると考えられる。末梢血管スキャフォールドの機械的特性の変化は、対照的に、それが埋め込まれる負荷環境に対する反応である。図25Bが示すように、埋込後ほぼ直ぐにストラット不連続性が発達し、例えば、7%のスキャフォールドストラットは埋込みから1ヶ月で崩壊する。また、末梢血管スキャフォールドに対する新生内膜層は、冠血管スキャフォールドよりも急速に発達する。図26A及び26Bは、埋込後最初の3ヶ月間の末梢血管スキャフォールドの特定の実施の形態の同様のグラフを示している。

【0110】

30

冠血管スキャフォールド上への負荷は主に径方向であり、血管を流れる血流に関連する血管の周期的な収縮及び膨張を反映している。しかし、末梢血管スキャフォールドの環境ははるかに複雑である。図27A及び27Bは、脚部の浅大腿動脈(SFA)の動き及び/又は負荷の種類を示している。血管は著しい捩り、曲げ、軸線方向収縮及び伸び、及び圧縮(つぶれ/ピンチング)を受ける。この領域内に埋め込まれるスキャフォールドに対し、特にスキャフォールドが長さ約40mmを超える場合、スキャフォールドの崩壊及び破壊が埋込後最初の1ヶ月以内に始まることは避けられない。若しくは、最初の1～2週間以内に始まることさえあり得る。しかし、開示によれば、末梢血管、例えば、SFAにおけるスキャフォールドの負荷支持構造の破壊プロセスは、スキャフォールドの構造支持が適切な血管機能にとってもはや必須ではない状態まで、新生内膜層が成長し血管が回復するに十分な長さの期間のみスキャフォールドの支持機能が提供されるように、制御できる。実際に、(スキャフォールド構造の破壊によってもたらされる)機械的特性の制御された低下は、より自然な血管機能を回復するためには、例えば、血管を支持するために必要な機械的支持特性を超える機械的支持特性を保持するスキャフォールド又はステントよりも有利であると考えられる。血管が自己修復を開始した後、比較的径方向及び軸線方向に堅いままのスキャフォールドは、治癒プロセスの妨げになると考えられる。したがって、開示によれば、スキャフォールド内でのストラット不連続性の制御された発達は、VRTに対する入力Aにとって必要な条件と考えられる。

40

【0111】

VRT対象を支持する末梢血管スキャフォールドの設計及び機械的特性、即ち、VRT

50

に対する入力 A を、ここでより詳細に検討する。この全体の検討の後、好ましいスキャフォールド設計の時間変動属性の特定の例について検討する。

V R T に対する入力 A : 時間関数としての埋込部位の機械的調節

1) 生体再吸収性設計メトリック

i . M パラメータ

【 0 1 1 2 】

「M パラメータ」とは、一般に、スキャフォールドの形状寸法及びその形状寸法に起因する挙動を指す。即ち、冠部(crown)の数、連結要素、冠部の数、冠部間の角度、壁厚等である。したがって、M パラメータとは、ストラット及び冠部の高さ、幅、厚さ、冠部の数、リングの数、外径、及び壁厚を指す。したがって、このカテゴリはストラットの理想的な曲げ剛性、フープ強度 / スティフネス、径方向強度 (W O 2 0 1 1 0 9 4 6 2 1 で定義されている)、径方向スティフネス、及び、用いられる材料に与えられるスキャフォールドの関連する構造力学、及び負荷を支持し相互に結合された要素の寸法を定義する。表 1 乃至 2 及び図 6 A は、数値である M パラメータが基礎とする特徴のいくつか又はすべての例を示している。

i i . ポリマー選択及び分解プロフィール

【 0 1 1 3 】

設計入力のこの態様は、材料の選択、並びに、経時的な質量低減、強度、及びポリマー分子量のシーケンス (つながり) に注目させる。負荷支持生分解性構造のバックボーン又はスキャフォールドを形成するために用いられる特定のポリマー又はポリマーブレンドについては、例えば、Middleton John C 他、Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices (Biomaterials 21 (2000) 2335 - 2346) (図 10) を参照のこと。上で述べたように、冠血管スキャフォールドに対して、分子量の重大な損失があった時点は、スキャフォールドの機械的特性、例えば径方向スティフネスの低下があった時間を示す。この現象は、通常、埋込後 4 ~ 6 ヶ月以内に始まる。本開示による末梢血管スキャフォールドについては、負荷の環境及び設計により、はるかに先んじて機械的特性の低下を生むようになっている。したがって、開示の実施の形態によれば、末梢血管スキャフォールドは、その径方向支持機能の大半を埋込後 4 ~ 6 ヶ月の期間前に失う。

i i i . スキャフォールド加工履歴：経時的温度及び力プロフィール；湿気、ガス及びエネルギーへの曝露

【 0 1 1 4 】

設計のこの態様は、埋込み可能な医療装置に到達するために用いられるプロセスに言及する。金属ステントとは異なり、スキャフォールドが作成されるポリマーチューブを形成するための加工条件は概して、その最も低いクリンププロフィール (外形形状)、展開プロフィール、及び径方向強度 / スティフネス等の特性に影響を及ぼす可能性がある。好ましい実施の形態において、スキャフォールドは相互接続するストラットと連結要素でできたスキャフォールドの網目を形成するようチューブを切り抜いて形成される。チューブを形成するプロセスは、米国特許出願第 12 / 558, 105 (整理番号 62571.382) に記載されている。加工パラメータは、拡張チューブの所望量の破壊靱性を維持しつつ、チューブの径方向強度を向上させるように、所定温度範囲内でチューブを押し出し、その後 2 軸延伸することを含んでいる。形成されたスキャフォールドはバルーンにクリンプされる。クリンプされたスキャフォールドは次に、ガス又は電子ビーム照射によって殺菌される。スキャフォールドは血管内に埋め込まれると、そのクリンプ状態から塑性変形する。加工条件の影響は、更にプレクリンプ (クリンプ前) 直径、クリンプ (クリンプ後) 直径、展開直径 (そのすべては互いに異なってもよい)、及び血管内に埋め込まれた後のスキャフォールドのリコイルにも及ぶ。

2) 機能的出力メトリック

1. 血管を通る柔軟なナビゲーション（誘導）及び容易な展開。

【0115】

クリンプされたスキャフォールドの断面形状及びスキャフォールドをクリンプする方法は、この機能的出力に影響を及ぼす。生体再吸収性バルーン拡張 PLLA スキャフォールドは、クリンププロセスに特に敏感であることが分かっている。クリンププロセスは、クリンプされるスキャフォールドの構造完全性だけでなく、均一に展開する能力にさえも悪影響を及ぼす可能性がある。非均一な展開、著しい亀裂伝搬（クリンププロセスの結果として）があると、何か所にも応力集中が生じ、これにより早期破壊又はストラット不連続性が引き起こされる。

【0116】

血管を通して柔軟にナビゲートできる（誘導できる）ようにするには、スキャフォールドが外れてしまわないように、十分な保持力を要する。しかし、末梢血管に埋め込まれるスキャフォールドでは、スキャフォールドは冠血管スキャフォールドよりも極めて長いため、このことは場合によっては問題にはならない。

2. $t = 0$ における径方向 / ピンチ（締め付け）強度及びスティフネス

I. 埋込前（スキャフォールドのみ）

II. 埋込直後（生体内の埋込セグメント）

【0117】

より詳細に以下検討するように、埋込前のスティフネスは、作成されたままの状態でのスティフネスから大きく変化する、即ち、クリンプ状態のスティフネスとして大きく変化する。埋込時のスキャフォールドのスティフネスへの影響は、径方向スティフネス / 強度を低下させる及び / 又は脆性を高める、殺菌及び所蔵寿命のような複合効果により著しく減殺される可能性がある。しかし、埋込直後では、スティフネス / 強度は、血管内での加水の結果として、劇的に、例えば 2 倍に増加する可能性がある。

3. 生体内での時間関数としての、径方向強度、径方向スティフネス、ピンチ強度、ピンチスティフネス、又はつぶれエネルギーの減少速度

【0118】

制御された初期増加、それに続く、径方向強度、径方向スティフネス、ピンチ強度、ピンチスティフネス又はつぶれエネルギー等の時間関数としてのスキャフォールド特性の漸次の減少、及び血管壁への一体化をともなって、生体再吸収性スキャフォールドを設計することが望ましい。このスティフネスの経時的な変化の関数式、即ち、 $f(t)$ をより詳細に以下説明する。強度 / スティフネスの初期増加により、埋込の設計を、剛性が低く、埋込前に低弾性であるようにすることができ一方、埋込後の初期期間に、即ち最初の 10 日間以内に、高い径方向強度 / スティフネスでスキャフォールドを形成することによって、閉塞性構造内の開通性を首尾よく創生できる。

【0119】

以下でより詳細に検討するように、最適な強度及びスティフネス、及び、強度及びスティフネスの最適な減少速度は、強度と延性又は過度の不連続性に対する耐性とのバランスを反映する一方で、同時に、（ストラット形成リング及び連結要素を含むスキャフォールド構造における不連続性又は破損による）経時的な強度 / スティフネス / つぶれエネルギーの漸次の減少を達成する。特定の好ましい実施の形態の 1 つ、例えば、V80 において、 $t = 0$ でのスティフネス及び強度は、約 0 から 3 ヶ月間にわたってスティフネスの変化の最適速度を達成する目的のための先の設計よりも著しく低い。 $t = 0$ における V80 のための M パラメータへの直接的な影響を有するスキャフォールド構造特性の例を図 4、5 A 及び 6 A、及び表 2、4 に示す。

3) VRT ゴールに関する設計及び機能

【0120】

その結果、スキャフォールドの設計及び機能的メトリック（評価）により、VRT に対して以下の好ましい性質が与えられる。すなわち、（1）血管にかかる平均的な力の低下

10

20

30

40

50

(例えば、血管の形状寸法を再構築する外向き径方向の力)、及び、(2)血管緊張度及び拍動性(例えば、生来の血管との適合ミスマッチ)に由来する変動力耐性の低下。

【0121】

スキャフォールドの径方向スティフネスが(主に)経時的に(ストラット崩壊の結果として)減少するので、治療する血管組織に影響する力は、付随して減少する。血管とスキャフォールドとの間の力によるこのバランスを取り戻すことは好ましいと考えられ、非生体再吸収性金属ステント(図25)の場合等、スキャフォールド径方向スティフネスがこの時期にわたって多かれ少なかれ同じレベルに留まる場合よりも、治癒が良好に促進される。

【0122】

構造崩壊の結果としての機械的特性の変化は、(血管は治癒しているので)血管と埋込スキャフォールドの複合された構造的力学を、生来の血管の構造的力学に向けて収束させるといふ更なる利点を提供する。したがって、スキャフォールドが適合する(compliant)につれて、即ちスキャフォールドのリング間力が一層互いに切り離されるにつれて、血管はハーモニック運動に戻ることができる(血液が血管を急速に通過するため)ので、それは近傍の生来の血管セグメントのハーモニック運動に似てくることになる。血管の自然なハーモニック運動を進める、またはハーモニック運動に影響を及ぼすスキャフォールドの能力は、血管の構造的完全性が高まるとともに次第に低下してゆく。

4)設計入力パラメータとしての経時的なスティフネス減少(指数関数的減衰)の解析モデル化

【0123】

前記利点を達成するようスキャフォールドをモデル化し、設計するために取るアプローチは、埋込後のスティフネス/強度の立ち上がりを定義する時定数と、減衰期間を定義することにより始めてもよい。減衰期間とは、最大強度/スティフネスの時点から所定期間後の最終的なスキャフォールドの強度及びスティフネスの値までの期間であり、例えば3ヶ月である。第1の基準は安全関連基準であり、埋込みから重大なスキャフォールド完全性損失、例えば、半分の径方向強度又はスティフネス損失に至るまでの期間が、組織安定を達成するために必要な期間よりも長いことが必要である。即ち、時定数の観点から、

$$K_B > K_A \text{ である。}$$

【0124】

ここで、 K_B は新生内膜形成の速度定数であり、 K_A は重大なスキャフォールド崩壊の速度定数である。この基準は設計で強制され、よって新生内膜層がスキャフォールド本体を覆って十分に発達する前に生じる過度のストラット不連続性により塞栓症が血管内で生じる機会を最小限にする。したがって、設計(Mパラメータ等)は、吸収プロセス中に生じる非安全事象を生じることになる母材の相互作用を回避することを考慮する必要がある。

【0125】

式D1を用いて、印加された負荷に対するスキャフォールド埋込血管の反応の指標として、スキャフォールドのスティフネス/強度における時間変化率(初期値の比として)の特性を表す。

$$S(t)/S_o = S_{ov}/S_o + (1 - S_{ov}/S_o - C)e^{-t/K} + Ce^{-t/K_o} \quad (\text{式D1})$$

ここで、 $S(t)/S_{ov} = (S(t)/S_o) \times (S_o/S_{ov})$

$$S(t=0)/S_o = 1$$

【0126】

特定のスキャフォールド設計に対する式D1のグラフの例を、図26A~26Bとして表現する。表1.1から1.5及び以下の検討は更に、式D1に関して外植片ピンチングスティフネスデータを用いてスキャフォールドの時間変動ピンチングスティフネスを表す方法を開示している。物理量に対する係数の関係及び他の式に対する構成上の関係を次に記載する。

・ S_o は、 $t = 0$ におけるスキャフォールドの径方向強度、径方向スティフネス、つぶれ強度、又はつぶれスティフネスであってよく； $S_o = g(X_i \text{ design}, X_i \text{ mat}, X_i \text{ process})$ ；所定のプロセスに対して $S_o = g(M)$ であり、材料の変数セット ($X_i \text{ design}$) は M パラメータに依存する。先に言及したように、 S_o も、 M パラメータに加えて、クリンププロセス、殺菌後の経過時間、殺菌及び他のプロセスに依存する。

・ S_{ov} は、基準血管の径方向強度 / スティフネス又はつぶれ強度 / スティフネスである。

・ $S(t)$ は、例えば、 $t = 0$ から 3 ヶ月のスキャフォールドの径方向強度 / スティフネス又はつぶれ強度 / スティフネスである。

・ $K = f(X_i \text{ design}, X_i \text{ mat}, X_i \text{ process})$ ；所定のプロセス及び材料に対する $K = f(M)$ であり；ここで、「 M 」とは、ストラットが破損する際のスキャフォールド特性の減少を反映する「 M パラメータ」を指す。

・ $C, K_o = g(X_i \text{ design}, X_i \text{ mat}, X_i \text{ process})$ ； $K_o, C = g(M_o)$ 、ここで、 M_o とは、埋込後のスキャフォールドの立ち上がり特性を反映する M パラメータを指す。

【0127】

「 X_i 」(スキャフォールドを作成するための設計、材料、及びプロセス)とは、 K, K_o, C の値に影響を及ぼす設計における(先に検討した)変数を指す。「 K 」は、ストラットの不満足な比較的長時間の現象の発生に対する時定数であり；「 C 」及び「 K_o 」はそれぞれ、スティフネス / 強度上昇の比較的短時間の現象に対する強さと時定数を示す。したがって、式 1 において、 $K_o \ll K$ である。 C の値は、どのくらいの初期スティフネスが生じるかを決定する。 K_o 及び C は、湿潤、可塑化、及びポリマー鎖配向による、埋込時の初期スティフネス / 強度の上昇を特徴付ける。これは、埋込直後から始まり、2 ~ 3 日、1 週間又は 2 週間で完了する短い時定数現象である。したがって、 K_o は常に K よりもずっと小さい。

【0128】

式 D 1 は、スキャフォールドのスティフネス $S(t)$ と生来の又は病変血管のスティフネス S_{ov} との間の差の範囲の時間割合 $d(S - S_{ov}) / dt$ が、以下のように概算できるといふ仮定から導出された：

$$d(S - S_{ov}) / dt = R \times f(t) - M \times (S - S_{ov})^n \quad \text{式 D 2}$$

【0129】

ここで、 $f(t)$ は、一般的な時間関数である。スキャフォールドの観察された外植片に基づいて、指数形式は $f(t)$ に対する良好な選択であったと考えられ、 $n = 1$ は指数に対する良好な近似値であったと考えられた。 R は、埋込後、最初の 2 週間の間に生じたスキャフォールドの径方向強度及びスティフネスで観察された増加を説明する係数である。スティフネスのこの増加は、上で検討したように、ポリマー材料の水和(加水)作用によるものである。同じ効果がベンチ試験で観察された。付属書 I (米国仮特許出願第 61 / 717, 613 号)の第 3 ページには、埋込後間もなく、並びに埋込後 1 週間及び 2 週間の V59 スキャフォールドの動物データから得た外植片に関して行われたスキャフォールドの仕事 ($N \times mm$) を示している。「V59 調整(control)」は、埋込前のスキャフォールドの値を示している。これらのグラフからは著しい上昇が見てとれる。これが R 項である。ページ 1、2、及び 4 乃至 6 は、V80 (以下に詳細を説明する) 及び V59 に対するベンチ試験中のスティフネスの同様の結果を示している。

【0130】

付属書 I の第 1 ページは、37 の水に 3 日間浸漬した後、スキャフォールドの 7% 軸線方向圧縮(スキャフォールド全長の百分率として)の軸方向負荷を 250 k サイクル行った後の径方向強度及び $K - L_{norm}$ の両方の増加を示している。250 k サイクルの軸方向疲労試験(3 ヶ月間歩行シミュレーション)にかけたスキャフォールドでは約 10

10

20

30

40

50

%のストラット破損が観察された。

【0131】

付属書Ⅰの第3ページ(血管内に埋め込まれたV59スキファールドを用いて行われた生体外平板試験データ)は、V59 0d(動脈内のスキファールド)と、V59調整(Control)(スキファールドのみ、動脈の存在無し)との間の最小差を示している。埋込みの7日後、V59 0dと比較した場合に35%を超えるつぶれ回復エネルギー(N×mm)の増加が観察された(13.5N×mm対10.0N×mm)。

【0132】

付属書Ⅰの第4乃至5ページは、500,000サイクルの軸線方向疲労(6ヶ月間歩行シミュレーション試験)から6日間の水和後(0.46mm(0.018")と0.89mm(0.035")の2つの異なるバルーンカテーテルにクリンプされた)3ヶ月経過したV79及びV80装置の径方向強度が約100%まで増加していることを示している。これらのグラフは、初期クリンプサイズからの行われたクリンプ量に依存する増加強度/増加スティフネスの変化を示している。

【0133】

再度、式D2を参照すると、「M」は先に検討したMパラメータである。これは、上で検討したように、設計、材料、製作プロセス等から決定される一定値である。したがって、 $d(S - S_{ov}) / dt$ が試験中の観察を反映する便利で、より直観的な形式で表現できるように、専ら便宜のために用いられる、スキファールドV79、V80等のMパラメータと呼ばれる何らかの一意的値が存在する。

【0134】

同様に、埋込前のスキファールドスティフネス、即ち S_0 と、時定数 K 、 K_0 は、Mパラメータ又は M_0 パラメータによって表現されてもよい(ここで、 M_0 は、Mによって表されるその後の段階のスティフネス/強度特性とは対照的に、埋込後(及び、破損開始前)、約2週間以内の立ち上がりを与えるスキファールドの特性を反映している)。繰り返しになるが、「Mパラメータ」又は「 M_0 パラメータ」の概念は、各スキファールドに一意的値であり、その設計、材料等に基づいている。問題のこの表現から、上記式中「C」は、 $R / S_0(M - M_0)$ と等しく、ここで、Cは強度/スティフネスの初期立ち上がりに関する係数である。

【0135】

式D1の実施の形態に関する係数の値及び範囲は、V59、V79、及びV80スキファールドに対して推定された。表1Aに、これらの係数値を、開示による末梢血管スキファールドの他の実施の形態に対するこれら係数の範囲と共に示す。式D1とこれらの係数とを用いて、好ましくは、埋込後最初の6か月間、より好ましくは、埋込後3ヶ月間、及びより好ましくは、埋込後最初の1ヶ月、又は、ちょうど又は約7、28、60、90及び/又は180日間の、時間変動末梢血管スキファールド特性を推定してもよい。

【0136】

以下の表1.1乃至1.5を参照して、埋込後7～90日間にわたる機械的特性の変化率を推定するプロセスを以下説明する。目標は二つある。

【0137】

第1に、7から90日間にわたる広範な外植片データ(以下の例では、V59スキファールド)を利用することにより、類似するスキファールド(以下の例では、V79及びV80スキファールド)の機械的特性の変化を推定することが望まれる。スキファールドは、機械的特性及び試験(生体外)の理解に基づいて類似すると言われ、差異を合理的に説明できると言われる。(試験を示す図7乃至23を参照)

【0138】

第2に、第1及び第2の指数関数的減衰期間に影響を及ぼす重要係数間の差から得られた知見に基づいて、式D1の係数の範囲に達することが望まれる。重要係数間に関するこの知見は、スキファールド間の時間変動応答における差から得られ、この差は例えばスキファールド特性における差との複合において、V59とV79とV80との間の差で

10

20

30

40

50

ある。この比較から、時間変動メトリックをスキャフォールド設計プロセスに提供する V R T に対する入力 A のために設計ツールを用いることができる。

【 0 1 3 9 】

これらのスキャフォールドに対する生体外データ及び限られた生体内データ（ 7 及び 2 8 日間）に基づく、 V 7 9 及び V 8 0 スキャフォールドの時間変動ピンチングスティフネス特性を、以下の方法により決定してもよい。

【 0 1 4 0 】

以下の実施例において、パーセンタイル破損は、動物モデルへの埋込後、 0、 7 及び 2 8 日で、 V 5 9、 V 7 9 及び V 8 0 に対して知られている。また、動物モデルからの V 5 9 外植片に対するピンチングスティフネスの比率 S / S_0 は、 0、 7 及び 2 8 日で知られている（ 1 4、 2 8、 9 0、 1 8 0 及び 2 6 5 日も同様。表 1 . 1 参照）。 S / S_0 は、 V 7 9 及び V 8 0 に対して、 0 及び 7 日でのみ知られている。しかし、 V 7 9、 V 8 0 の生体外試験に基づいて、埋込みから 1、 2 か月の時間間隔、及び、場合によっては 3 ヶ月の時間間隔に対して、生体外データ（例えば、歩行シミュレーション試験）及び材料特性（例えば、スティフネス、強度、靱性等）と組み合わせられる破損パーセンテージを利用することにより、時間変動機械的特性の作業モデルが生体内検証前にスキャフォールドの使用に対する適合性を評価するよう作成できる程度まで、 S / S_0 の十分に正確な推定、例えば、外植片に関するピンチングスティフネスの比、を提供できると考えられている。

【 0 1 4 1 】

第 1 のステップは、 V 5 9 の $\ln (S_0 / S)$ 対 $\ln (1 - d)$ の傾きを計算することであり、ここで、 $\ln (S_0 / S)$ は、 V 5 9 の埋込後ピンチスティフネスに対する埋込前ピンチスティフネスの自然対数であり、 $\ln (1 - d)$ は、 V 5 9 外植片において見出された無傷の（壊れていない）状態のストラットの数の自然対数である（ d は、全体のパーセンテージとしての不連続ストラットの数である）。この傾きは、 V 5 9 では 1 . 2 4 であることがわかった。この傾きを使って、式 B 1 が、（不連続ストラットのパーセンテージの関数として）その後の時間点の S / S_0 を推定するために用いられる。

$$S / S_0 = S_7 / S_0 \times ((1 - d) / (1 - d_7)) ^ { 1 . 2 4 } \quad (\text{式 B 1})$$

【 0 1 4 2 】

表 1 . 1 のデータは、式 B 1 が、 V 5 9 に対する実際の S / S_0 値（ 3 列目）の良好な推定値（ 6 列目）を提供していることを示している。この結論に基づき、次に式 B 1 を用いて、埋込みから 7 及び 2 8 日時点の V 7 9 及び V 8 0 の S / S_0 を推定する。これらの推定値を表 1 . 2 の 5 列目に示す。

表 1. 1					
時間, 日数	不連続ストラット %	スティフネス比 (S/S_0)	$\ln S/S_0$	$\ln(1-d)$	式B 1を用いた 測定値の検証
0	0	1.00	0	0	
7	7.28	1.15	-0.14	0.08	1.15
14	20.60	.931	0.07	0.23	0.95
28	39.20	.742	0.30	0.50	0.68
90	54.00	.481	0.73	0.78	0.48
180	57.00	.197	1.62	0.84	0.44
365	76.00	.065	2.74	1.43	0.21

10

20

表 1. 2				
	外植片から28日時点 の不連続ストラット%	外植片から7日時点の 不連続ストラット%	S_7/S_0 (7日間ピンチ スティフネス比)	式B 1による、28日 時点の S/S_0 の推定
V59	40	7.28	1.15	0.68
V79	13	0.00	1.30**	1.09
V80	7	0.00	1.30**	1.19
	** 7日時点での S/S_0 に対する1.3は、7日後にV79、V80外植片に見られる不連続ストラットを何も生じない良好な推定と考えられる生体外データから導かれる。			

30

40

【0143】

次に、式D 1の係数を、スキャフォールド1タイプ及びスキャフォールド2タイプの範囲と同様に、V59、V79及びV80スキャフォールドに対して推定する。それらの係数を表1. 3に示す。

【0144】

実施の形態であるスキャフォールド1及びスキャフォールド2に対し、式D 1によって決定される時間変動特性の係数は、V59、V79及びV80間のMパラメータ、例えば、ストラット、冠部、リンクにおける差異、比較的長期間のV59外植片データ、歩行シミュレーション試験、及び、V2、V23、V59、V79、V80、V62、及びV78に対する生体外試験からの測定された静的特性に基づいている。スキャフォールド1は

50

、V 8 0 に類似するバックボーン構造を有しているが、M パラメータのバラツキ（例えば、直径対壁厚比、ストラット幅対厚さ比、冠部角度及び半径、並びにノ又は、考慮される径方向及び軸線方向における２軸延伸等の加工パラメータ）を有するバックボーン構造を有している。スキャフォールド２は、表３で検討するスキャフォールドの範囲に類似しているが、これらのスキャフォールドに対して考慮されるM パラメータのバラツキを有している。以下の表３乃至４、図７乃至３、付属書Ⅰ、及び、以下に付帯する考察を参照のこと。

表 1. 3						
係数 (式 D 1)	単位	V 5 9 体外	V 8 0 体外推定	V 7 9 体外推定	スキャフォ ールド 1	スキャフォ ールド 2
R / S o	(1 / 日)	0.40	0.51	0.57	0.45-0.6	0.45-2.5
K o	日	0.65	0.65	0.65	0.66-2.0	0.66-7.0
K	日	60.00	250.00	125.00	200-375	70-1000
c	比	-0.26	-0.33	-0.37	(-0.3) ~ (-1.2)	(-0.275) ~ (-2.5)
S o / S o - V 5 9	V - 5 9 に 関する S o 比	1.00	0.50	1.00	0.35-0.75	0.25-0.95; または 1.1-2.0

【 0 1 4 5 】

考察する実施の形態には、埋込後 1 ヶ月、2 ヶ月、及び 3 ヶ月の範囲にわたって式 D 1 を満足する時間変動機械的特性を有するスキャフォールドが含まれている。

【 0 1 4 6 】

上で生成された係数を式 D 1 と共に用いた場合、表 1. 4 として以下に示す生体内ピンチスティフネス比の推定値が得られる。2 乃至 4 列目は式 D 1 を用いて各スキャフォールドの予測 S / S o を示し、5 列目は V 5 9 外植片データからの測定 S / S o を示している。

表 1. 4 : 式D 1 を用いた V 5 9、V 7 9、V 8 0 の S / S o に対する値と V 5 9 外 植片データとの比較 (S = 時間 t におけるピンチングスティフネス ; S o = 埋込時の ピンチングスティフネス)				
日数	V79 S/S o	V59 S/S o	V80 S/S o	V59 外植片
0	1.00	1.00	1.00	
3	1.34	1.20	1.31	
7	1.30	1.12	1.30	1.15
12	1.25	1.04	1.27	
14	1.23	1.00	1.26	0.93
21	1.16	0.89	1.23	
28	1.10	0.80	1.19	0.74
35	1.04	0.71	1.16	
42	0.98	0.63	1.13	
52	0.91	0.54	1.09	
60	0.85	0.47	1.05	
75	0.76	0.37	0.99	
90	0.67	0.29	0.94	0.48
105	0.60	0.23	0.88	
120	0.53	0.18	0.83	
150	0.42	0.11	0.74	
180	0.33	0.07	0.66	0.20
210	0.26	0.05	0.59	
240	0.21	0.03	0.52	
270	0.17	0.02	0.47	
310	0.12	0.02	0.40	
360	0.09	0.01	0.33	0.06

【 0 1 4 7 】

S o の値は、スキャフォールド及びカテーテルの初期の作製及び組立から、それが埋め込まれるまでの経過時間に依存する。上記の S (t) は、スキャフォールドに予想される径方向スティフネスの増加範囲を表し、時定数 K o に対応する。

【 0 1 4 8 】

埋込後試験及び生体内データは、スティフネス等のスキャフォールド特性が、例えば、表 1 . 4 及び他の試験で示されるように、埋込前の値の約 1 . 3 倍以上増加し得ることを

10

20

30

40

50

示す。この期間の後、発達する破損によりスティフネスの低下が引き起こされる。これは、図26A～26B、及び、同様に上記の表1.4の実施例において示されている。

【0149】

径方向及びつぶれ強度/スティフネスの両方とも、この初期立ち上がりは式D1内の二次指数項 $C e^{-t/K_0}$ によって表される。これは関数 K_0 (初期立ち上がりに対する時定数) である。初期立ち上がりは比較的短時間でのみ生じるため、 $K_0 \ll K$ である。

【0150】

スカフォールドで発達する破損に起因するつぶれ及び径方向強度/スティフネスの両方における減衰は、式D1内の二次指数項 $(1 - S_{ov}/S_o - C) e^{-t/k}$ によって表される。曲線においてわかるように、式D1はV59生体内データに適切に適応する。

10

【0151】

$S(t)/S_o$ の傾き

$$d(S(t)/S_o)/dt = -1/k(1 - S_{ov}/S_o - C) e^{-t/k} - C/K_0 e^{-t/K_0} \quad (\text{式D3})$$

S/S_o の曲率

$$d^2(S(t)/S_o)/dt^2 = 1/k^2(1 - S_{ov}/S_o - C) e^{-t/k} + C/K_0^2 e^{-t/K_0} \quad (\text{式D4})$$

【0152】

20

傾きは負であるが、曲率は正である。これは生体内データで見られるものである。破損の初期増加及び径方向強度/スティフネスの相伴う損失後、強度及び/又はスティフネスは一定値に収束し始める。さらに、この収束は、生体再吸収性ポリマーの分子量の著しい損失が始まる充分前に生じる。この現象について理解できるように以下説明する。特定数のストラット/リンクが破損した後、残った無傷の構造にかかる力は少なくなる。この構造は脆弱になるものの、VRTにとって十分なスティフネス及び強度の値に落ち着く。一定期間後に血管は治癒し、壁部を支持するスカフォールドは必要がなくなる。スカフォールドはその目的を終え、もはや主負荷支持部材として必要がなくなる。

【0153】

表1.5は、式D3を用いたV59、V79及びV80の傾きを示す。表1.5中の数値は、係数100を乗じた傾きである。したがって、例えば、V80に対する7日目の S/S_o の傾き又は変化率は、 -0.51×10^{-2} /日である。表に示すように、傾きは初期に急峻に立ち上がり、その後徐々に減少する。

30

表 1. 5 V59、V79及びV80に対する式D3の数値 ($100 \times d(S(t)/S_0)/dt$)			
t, 日数	V79	V59	V80
0	56.21	38.35	50.61
3	-0.50	-1.59	-0.01
7	-1.03	-1.86	-0.51
12	-0.99	-1.71	-0.50
14	-0.97	-1.65	-0.50
21	-0.92	-1.47	-0.48
28	-0.87	-1.31	-0.47
35	-0.82	-1.17	-0.46
42	-0.78	-1.04	-0.44
52	-0.72	-0.88	-0.43
60	-0.67	-0.77	-0.41
75	-0.60	-0.60	-0.39
90	-0.53	-0.47	-0.37
105	-0.47	-0.36	-0.34
120	-0.42	-0.28	-0.32
150	-0.33	-0.17	-0.29
180	-0.26	-0.10	-0.26
210	-0.20	-0.06	-0.23
240	-0.16	-0.04	-0.20
270	-0.13	-0.02	-0.18
310	-0.09	-0.01	-0.15
360	-0.06	-0.01	-0.12
450	-0.03	0.00	-0.09
540	-0.01	0.00	-0.06
730	0.00	0.00	-0.03

【0154】

前記に基づき、実施の形態によっては、埋込みから約7日より長く、最長3ヶ月までの期間にわたる時間に対する傾き又は機械的特性の変化率 ($\times 100$) の範囲は、約-1から-37、より狭くは約-0.5から-0.3、及び約-0.8から-0.2の範囲であってよい。実施の形態によっては、傾きは7から28日間で約-0.55から-0.45、及び-1から-0.8の間であってよい。傾きは、実施の形態によっては、28から60日間で約-0.45から-0.35、又は-0.55から-0.35の間であってよ

10

20

30

40

50

い。これらの傾き範囲は両終点において100で除算される。さらに、上記の傾き値範囲のすべては、PLLAを含むポリマー組成物からできているスキャフォールド構造の中にあり、スキャフォールド構造は、リンク要素によって接続されるリングを有してもよく、リングは、8～12個の冠部、8個の冠部、12個の冠部、及び最大で2つのリンク、又は最大で3つのリンクを有してもよい。1～3ヶ月の範囲、1ヶ月、2ヶ月の前記傾きのすべて、又は、（上で示すような）1日間の傾きは、本発明の適用範囲内にある。

【0155】

図1乃至6B及び以下の検討は、表2のスキャフォールドに関するMパラメータ要素を説明している。

表2：VRTに対する入力Aパラメータ（埋込前）				
	V59	V76	V79	V80
外径（mm）	8 mm	7 mm	7 mm	7 mm
壁厚（mm）	0.28mm	0.28mm	0.28mm	0.28mm
（in）	（.011 in）	（.011 in）	（.011 in）	（.011 in）
つぶれ回復性	表 3B 参照	表 3B 参照	表 3B 参照	表 3B 参照
K-norm （N/mm） （図23）	$8 \times (1.24) = 9.92$	$7 \times (1.64) = 11.48$	$7 \times (1.46) = 10.22$	$7 \times (1.09) = 7.62$
径方向強度 （N/mm）	.65	.93	.78	.55
生体内ストラット 破損パーセント （28日間）	28-38	11	13	8
1リング当たりの冠部 の数	8	8	8	12
リング同士を接続する リンクの数	4	3	3	2

10

20

30

40

表2：VRTに対する入力Aパラメータ（埋込前）				
	V59	V76	V79	V80
スキャフォールド材料	PLLA	PLLA	PLLA	PLLA
スキャフォールド作製プロセス	US 20120073733の表2に説明されているようなレーザーパラメータを用いてスキャフォールドパターンに切り出されるPLLA押出チューブの2軸延伸（米国特許出願第13/840, 257号（代理人整理番号104584.00047）に説明されているような加工条件及び結果の形態）。			
スキャフォールドカーカテテルアセンブリ	米国特許出願第13/644, 347号（62571.675）の図3Aに説明されているプロセスを用いて、スキャフォールドを2.03mmの外径へクリンプする。スキャフォールドは6.0mmバルーンにクリンプされる。スキャフォールドカーカテテルアセンブリは次いで、電子ビーム照射を用いて殺菌される。			
スキャフォールド展開	スキャフォールドは、約6.0基準血管直径（生体内）又は6.4チューブ（生体外）内で約6.5mm外径に展開される。			

【0156】

VRTのために血管へ構造的特性を付与する末梢血管スキャフォールドの能力にとって最も重要な時間間隔は、埋込後の最初の3ヶ月である。28日後に、スキャフォールドが、埋込みに適していた機械的特性とほぼ同様な機械的特性を保持するように、埋込後、スキャフォールドの機械的特性を漸次に低下させることが好ましい。

B．生体組織工学（TE）テンプレートに対応する細胞の伝導及び誘導現象

【0157】

VRTに対する入力タイプBをここで検討する。VRTに対するタイプB入力とは、B＝生体組織工学（TE）テンプレートに対応する細胞の伝導及び誘導現象を指す。生体吸収性スキャフォールドはTEテンプレートとして作用する。VRTに対するタイプB入力のメトリックは、以下を含む：

増加するストラット不連続性と共に変化する高いスキャフォールド表面積対体積（ S/V ）比がTEテンプレートを提供する。したがって、 S/V 比は $f(t)$ である。

劣化中のテクスチャ（肌理）の進化がTEテンプレートを提供する。したがって、スキャフォールドの表面粗さは $f(t)$ である。

PLLAスキャフォールドの分解生成物 - 乳酸及びPLA低MWエンティティ（存在）。分解生成物のこれらの副産物は、組織の内殖及び治癒への誘導効果を有する。した

10

20

30

40

50

がって、 $MW(t)$ 及び乳酸の分布は $f(t)$ である。

【0158】

(本開示全体を通して、「 \sim は $f(t)$ である」という表現は、「 \sim は時間の関数である」ことを意味する)。特定の実施の形態は、7 mm の切断したまま又は作製したままのチューブ外径、0.28 mm (0.011 インチ) の壁厚、8 から 12 個の間の冠部、リング間の 2 つのリンク要素、及び長さ 35 ~ 38 mm を有する V62、V79、V76、V78 又は V80 スキャフォールドを含む。

【0159】

血管回復治療のメトリック (評価の手段) は、生体組織工学 (TE) テンプレートとして作用する生体吸収性スキャフォールドに応答する細胞の伝導及び誘導現象である。一般に、生体組織工学は、自然に治癒しない組織を再生したり、修復したりするように生体システムを理解する学問である。一のアプローチでは、新しい組織の生成を支持し、案内するテンプレートが、組織の修復を容易にするために生体に埋め込まれる。生体組織工学テンプレートは、工学的設計及び材料選択の組み合わせを用いて、新しい組織の生成を案内する性能主導の構成要素を生成する。

10

【0160】

生体吸収性血管スキャフォールドの場合、内皮及び平滑筋細胞は、埋込後にスキャフォールド本体を覆って成長する。このプロセスは、通常、内皮化と呼ばれる。内皮化は、生体吸収性スキャフォールドによる治癒プロセスの重要な部分である。内皮化は、内皮組織又は内皮細胞による表面の被覆を意味する。このプロセスを通じて、内皮層及び平滑筋細胞内部にスキャフォールドを埋め込むことができる。後の段階では著しい質量損失が生じ、結果的にスキャフォールドは完全に吸収される。

20

【0161】

埋め込まれた生体吸収性スキャフォールドは、時間依存挙動及び生物学的反応を示す。これは、スキャフォールドの埋込後、約 3 ヶ月で始まる径方向強度の低下を記す US2011/0066223、US2011/0066225 及び US2010/0198331 で詳細に説明されている。記載のスキャフォールドは、径方向強度に影響を及ぼすであろう著しい崩壊を発生させない、さもなければ、埋込後約 3 ヶ月まではその径方向強度が変化しないと想定されている。これは、冠血管スキャフォールド等の特定タイプの埋込生体再吸収性スキャフォールドの場合である。しかし、末梢血管に埋め込まれるスキャフォールドの場合、径方向強度は、比較的早期の開通性期間への移行を伴うリングストラットの著しい崩壊の開始に起因して、3 ヶ月が経過する充分前に著しく変化する。式 D1 及び外植片データを用いる先の解析はこの破壊プロセスを証明している。

30

【0162】

一般的に、埋込時、スキャフォールドのポリマーの分子量は、化学分解により低下し、それは、最終的にポリマーの強度低下を招く。ポリマー強度の低下は、スキャフォールドの径方向強度の低下の一因となる。また、スキャフォールド完全性損失も、ストラットの不連続性又は破損の形で発生する。ストラットの不連続性は、スキャフォールドのリンクで発生する可能性があり、結果として、スキャフォールドのリングの部分的又は完全な分離を生じる。かかるリンクの不連続性は、結果として、径方向強度の損失をほとんど生じないか又は何ら損失を生じない。

40

【0163】

したがって、理論により制限されることなく、埋め込まれた末梢血管生体吸収性ポリマー スキャフォールドの径方向強度の低下は、以下の 2 つの寄与によって起こり得る：(1) 劣化による分子量低下に起因するポリマー強度の低下、(2) スキャフォールドストラットの破損又は不連続性。寄与 (1) は、径方向強度のある程度急な低下を生じる傾向にあるが、その変化のタイミングはポリマーの分子構造及び形態に大きく依存する (例えば、埋込後 3 ヶ月付近 - 証拠 G の図 5 B を参照)。本明細書に開示するデータは、寄与 (2) が、埋込後 2、3 週間以内に開始される時間と共に径方向強度の遞減を生じる傾向にあることを示唆している。径方向強度が定常状態値に近づく又は達するように見えるので、

50

崩壊の速度は最初増加し、その後、更なる崩壊が起きなくなるまで減少すると考えられる。さらに、スキャフォールドは、寄与が所望の径方向強度プロファイルを達成するように操作できるように設計できると考えられる。

【0164】

分子量の損失の結果としての径方向強度の低下は、通常、開通性がある程度持続した期間（通常は、分子構造及び形態が持続する少なくとも3ヶ月）の後でのみ生じ、それにより血管壁の確実な再構築が可能となる。したがって、開通性の持続した期間後、血管壁は、平均管腔直径によって示されるような増加した平均管腔直径を維持できる。

【0165】

内皮層の形態的及び機能的に適した新生内膜/新生媒体は、スキャフォールドを安定させ、血栓症のリスクを減らす。組織安定化に対する期間は4～5か月であり、完全性損失に対する期間は6～9ヶ月である。

【0166】

スキャフォールドの時間の関数としてのスキャフォールド強度及びスティフネスの制御された漸次の減少は、以下をもたらす：

管腔内変形能が高くなった生来の血管とスキャフォールドとの間の適合ミスマッチの減少、

スキャフォールドと生来の血管との、独立した負荷支持一体型複合体（引用したデータの範囲 - 1.5週から9ヶ月）、

ブランク繊維細胞キャッピング及び体積減少（証拠H）。

【0167】

ブランクに関して、血管壁は、壊死性コア構成部分及び繊維細胞又は繊維状構成部分を含むブランク領域を含む。スキャフォールドの劣化とともに、繊維構成部分は、壊死性コア構成部分が血液接触面と接触しないように、即ち、壊死性コアが繊維状構成部分によって覆われるように、血管壁の壊死性コア構成部分と血液接触面との間に位置決めされる。また、スキャフォールドの劣化とともに、壊死性構成部分の体積も減少する。

【0168】

細胞の伝導及び誘導現象に対するいくつかの可能性のあるメトリックがある。

【0169】

第1のメトリックは、スキャフォールドの表面積対体積（ S/V ）比である。一般に、スキャフォールドの S/V はスキャフォールドを覆う細胞の成長に影響を及ぼすと考えられている。特に、高い S/V はスキャフォールド上での細胞の堆積及び成長に好都合であると考えられている。表面は、管腔表面、反管腔表面、側壁表面、又はそのいずれかの組み合わせを指し得る。さらに、ストラット不連続性によって生じる S/V 比の増加は、追加のTEテンプレートを提供し、細胞付着性及び成長を強化又は向上させると考えられる。ストラットの不連続性が生じる場合、追加の表面積が不連続性部分に生成され、これにより S/V 比が高くなる。ストラット不連続性の数は、時間と共に変化し、そのため、 S/V メトリックは時間に依存する。スキャフォールドが開通性を提供している間に、リンクにおける不連続性は、埋込後最初の3ヶ月中に細胞付着性及び成長を強化している。リングにおける不連続性は、さらに細胞付着性及び成長を向上させる。

【0170】

スキャフォールドの体積は、質量損失によっても時間と共に変化する。スキャフォールドの劣化と同時の体積の低下はさらに、 S/V メトリックの時間依存性に寄与する。

【0171】

更に、スキャフォールドの大部分の S/V 比も時間と共に変化する。大半が侵食されるポリマーは、侵食されるにつれて、質量損失がスキャフォールドの体積全体にわたって発生し、よってスキャフォールドの体積全体にわたってポイド又は細孔が生成される。したがって、スキャフォールドの空隙率は時間と共に増加し、これによりスキャフォールド S/V 比が増加する。スキャフォールド内の表面は、細胞成長及び付着性のためのTEテンプレートを提供する。

10

20

30

40

50

【 0 1 7 2 】

細胞成長のための別のメトリックは、スキャフォールドの表面粗さである。テクスチャ又は粗さは、スキャフォールドの劣化に伴って、質量損失によりステント表面上に発達する。劣化中のこのテクスチャの発達、追加のTEテンプレート（型板）を提供する。かかるテクスチャ又は粗さによって与えられる表面積の増加は、細胞付着性及び成長を向上させる。したがって、時間の関数としてのスキャフォールドの表面粗さ係数は、細胞成長のためのメトリックである。

【 0 1 7 3 】

細胞成長に対する更なるメトリックは、PLLA等の生分解性ポリマーの生成物による劣化の発生である。特に、PLLAスキャフォールドの生成物による劣化は、低MW PLLA及びPLLAスキャフォールドの乳酸を含む。乳酸及び低MW PLLAは、組織の内殖及び治癒への誘導効果を有する。したがって、MW (t)の分布及び時間の関数としての乳酸及び低MW PLLAは、メトリックである。

【 0 1 7 4 】

開示するスキャフォールドの機械的調節及び細胞伝導メトリックは、難治性病変、分岐した病変の治療、慢性完全閉塞（CTO）の治療、不安定プラーク（VP）、左主幹、角形成、入口部、及び多血管性治療において、臨床的に有益な結果を促進できる。難治性病変は、糖尿病患者において典型的である。特に、有益な結果は、血管とスキャフォールドとの適合ミスマッチの漸次低下、及び、経時的な慢性外向き力の低下によって促進される。さらに、有益な結果は、S/Vの増加による細胞成長の向上、粗さの増加、及び、劣化副産物による細胞成長の誘導によって促進される。さらに、有益な結果は、繊維状プラークによる壊死性コアプラークのキャッピング（覆うこと）によって促進される。

【 0 1 7 5 】

スキャフォールド、スキャフォールドを作成し製作し組み立てるためのプロセス、及び、VRTの原理及び目的をさらに説明する観察結果（生体内及び生体外の両方）のより特定の実施例は以下の通りである。

【 0 1 7 6 】

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が提供される。開示によれば、時間変動特性を有するつぶれ回復可能なバルーン膨張型スキャフォールドは、破損靱性を含むスキャフォールドの機械的特性の強化が目的であるプロセスによって形成されたチューブ（図1）から切り出される。いくつかの実施の形態によるスキャフォールドパターンについて以下検討する。スキャフォールドパターンの実施例が提供される。この検討中、ポリマースキャフォールドのスティフネス、強度、クリンプ及び展開における重要な役割を担うことが見出されたスキャフォールドの態様について述べる。最終的に、ベンチ試験及び生体内試験の結果を、本発明の例示の実施の形態の実施例、及び観察された結果及び生じた問題の説明を含み、検討する。これらの実施例において、本発明 - VRTプロセスに対する所望の入力Aを達成するための時間変動特性を有するバルーン拡張型ポリマースキャフォールド - の態様、及び、末梢血管に用いるスキャフォールドの適合性を予測し、評価し、改善するためのサンプルMパラメータを含むプロセスの実施例の更なる理解が得られるであろう。

【 0 1 7 7 】

図2に示すポリマースキャフォールドは、ポリ（L-ラクチド）（「PLLA」）チューブから形成される。このPLLAチューブを形成するプロセスは、米国特許出願第12/558,105（整理番号62571.382）に説明されているプロセスであってもよい。以下に述べるような所望のスキャフォールド直径、厚さ、及び材料特性を有する図1のチューブを製作するために「変形」される前駆体について述べる。チューブが変形される前、又は、いくつかの実施の形態において、チューブがスキャフォールド用の開始チューブにおける所望の特性を生じるよう拡張される前に、前駆体が形成される。前駆体は、ポリマーの溶融温度を超えて加熱され、その後、金型から押し出されるPLLA樹脂原料を用いて開始する押出プロセスによって形成されてもよい。次いで、一の実施例におい

て、拡張された P L L A チューブを形成する拡張プロセスは、P L L A 前駆体を、P L L A ガラス転移温度（即ち、60～70）を超えるが、熔融温度（165～175）未満、例えば、約 110～120 に加熱することを含んでいる。

【0178】

前駆体チューブは、ブロー成形プロセスによって径方向及び軸線方向に変形され、ここで、変形は、チューブの長手方向軸線に沿って所定の長手方向速度で漸進的に生じる。下で説明するように、この変形により、チューブが図2のスキファールドに形成される前に、チューブの機械的特性が向上する。チューブ変形プロセスは、ポリマー鎖を径方向及び/又は2軸線方向に配向することを意図している。再配置を生じる配向又は変形は、変形プロセス中の材料結晶性及び結晶形成の種類に影響を及ぼすよう、例えば、圧力、熱（即ち温度）、変形率等の加工パラメータの厳密な選択に従って行われる。

10

【0179】

他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」）、これらのモノマーのいずれかを組み合わせたいずれかの半結晶性コポリマー、又は、これらのポリマーのいずれかの混合からできていてもよい。スキファールドのための材料選択は、多くの末梢血管位置、特に四肢近傍に位置する箇所に関連する複雑な負荷環境を考慮に入れるべきである。いくつかの実施例が米国特許出願第13/525,145号（整理番号104584.43）に記載されている。

【0180】

20

大腿動脈は、種々の力により装置が同時につぶれたり、擦られたり、伸ばされたり、又は収縮させられるといったような、血管埋込みに対する動的環境を提供する。力の印加は、点負荷から分配された負荷又はその組み合わせまでの間で変化してもよく、また、時間の関数として変化し得る。最近の結果は、高結晶性 P L L A からできている生体再吸収性スキファールドが、血管に恒久的及び一定の径方向外向きの力をもたらすことなくつぶれ回復性を提供できることを示した。恒久的及び一定の径方向外向きの力は、ニチノール自己拡張型ステントとの後期臨床的問題の原因となるかもしれない。しかし、生体再吸収性スキファールドを用いる残りの挑戦は、種々の動的負荷環境の下で、それらを時間の関数としての最適な破損耐性にするることである、即ち、それらの疲労寿命又は生存性を向上させることである。スキファールド、特に末梢埋込スキファールドの破損靱性を向上させる継続的なニーズが存在する。

30

【0181】

血管スキファ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、スキファ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、及び送達システムが特に必要である。非均一な展開の結果、スキファ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曝露されることがある。

【0182】

疲労特性を改善するための別の方法は、軸線方向可撓性（フレキシビリティ）の導入、及び、予め設計した破損点の使用、特にコネクタリンクにおける破損点の使用によるものである。破損点は、実際の破損、例えば、埋込物中に分布する微細なひび及び亀裂又は小寸法の破損、の前駆体として機能することになる。亀裂又は微細なひびの分布又はパターンは、特定の負荷、例えば、捻り、径方向力、張力等を受ける場合にスキファールドに期待される靱性の一つを示すものであっても、伝えるものであってもよい。亀裂形成と、結合された負荷環境、即ち同時に印加されかつ時間変動する曲げ、捻り、及び軸線方向負荷との間の一般的に高度な非線形関係により、かかる予測方法が、すべての状況に適用できるわけではないことが理解できる。

40

【0183】

疲労特性を改善するための別の方法は、軸線方向可撓性の導入、及び、以下でより詳細に検討するような、予め設計した破損点の使用、特にコネクタリンクにおける、又はそ

50

の近傍における破損点の使用によるものである。

【0184】

直径約7mm及び壁厚200 μ m超、より詳細には、直径8mm及び壁厚280 μ mを有する図1のチューブに対し、拡張時の温度 113 ± 2.8 ($235 \pm 5^{\circ}\text{F}$)、拡張圧力 $758 \pm 69\text{kPa}$ ($110 \pm 10\text{psi}$)、拡張速度 $0.68 \pm 0.20\text{mm/秒}$ とした。ポリマーチューブが受ける径方向拡張の程度は、誘導される周方向の分子及び結晶配向の程度並びに周方向の強度の程度を部分的に特徴付ける。実施の形態によっては、REは約400%であり、AEは40から50%である。開示の適用範囲内で考えられる、加工パラメータの他の実施の形態、RE及びAE拡張は、2013年3月15日出願の米国特許出願第13/840,257号(代理人整理番号104584.00047)で見ることができる。

10

【0185】

図1の増強され、強化され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2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2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な、(図3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3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3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2~3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。

20

【0186】

図2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ぞれに内部リング212を接続する。内部リング212とは、図2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。

30

【0187】

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及び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。

40

【0188】

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2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

50

方向軸線から略同じ径方向距離にある。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、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径方向負荷により、このようには変形しないことがある。

【0189】

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、血管内での展開中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。

10

【0190】

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4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2に関するリング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グ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、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。

20

【0191】

図5A及び5B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5A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5B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5A、5B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、リング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、リング212b及び212cと、このリング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、リング212a及び212bと、このリング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、リング312b及び312cと、このリング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、リング312a及び212bと、このリング対を接続するリンクとによって形成される等である。

30

【0192】

図5A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4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。

40

【0193】

図5A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

50

する角度を含む。これらの角度は図 6 A で特定されている。パターン 3 0 0 を有するスキャフォールドに対しストラット 3 3 0 はストラット幅 3 6 3 a を有し、リンク 3 3 4 はリンク幅 3 6 3 b を有している。各リング 3 1 2 はリング高さ 3 6 5 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 6 A で特定する。パターン 3 0 0 のセル 3 0 4 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。

【 0 1 9 4 】

図 5 B を参照すると、セル 2 0 4 は、図示の長手方向に離間するリング 2 1 2 b 部分及び 2 1 2 c 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 2 3 4 a 及び 2 3 4 c とによって囲まれている。リンク 2 3 4 b 及び 2 3 4 d は、それぞれ図 2 の左右に隣接するリングにセル 2 0 4 を接続する。リンク 2 3 4 b は W 字形冠部 2 0 9 においてセル 2 0 4 に接続している。リンク 2 3 4 d は Y 字形冠部 2 1 0 においてセル 2 0 4 に接続している。セル 2 0 4 には 4 つの冠部 2 0 7 があり、これらは冠部において接続されるリンク 2 3 4 が無い 4 つの冠部として理解されるであろう。また、セル 2 0 4 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。

【 0 1 9 5 】

図 5 B のセル 2 0 4 の更なる態様は、それぞれの冠部 2 0 7、2 0 9、及び 2 1 0 に対する角度を含む。これらの角度は、図 5 B において角度 2 6 7、2 6 9 及び 2 6 8 として特定されており、それぞれが冠部 2 0 7、2 0 9 及び 2 1 0 に関連している。パターン 2 0 0 を有するスキャフォールドに対しストラット 2 3 0 はストラット幅 2 6 3 a を有し、冠部 2 0 7、2 0 9、2 1 0 とリンク 2 3 4 はリンク幅 2 6 3 b を有している。各リング 2 1 2 はリング高さ 2 6 5 を有している。冠部の半径は、図 5 B において内側半径 2 7 2 および外側半径 2 7 3 として特定されている。

【 0 1 9 6 】

V 7 6 及び V 8 0 の両方とも対称セル設計である。「対称」セル設計（図 5 A 及び 5 B 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、US 2 0 1 1 / 0 1 9 0 8 7 1 に記載されているような V 2 3 スキャフォールドパターンである。

【 0 1 9 7 】

V 8 0 と V 7 6 との間の著しい違いは、V 7 6（及び以下に説明する他の設計）が 8 つの冠部及び 2 つのリンクを有することに対して、V 8 0 設計は 1 2 の冠部及び 2 つのリンクを有することである。他の設計よりも多くの冠部を有するので、より短いバーアームを持ちながら、V 8 0 のストラット密度は高い。例えば、6 0 mm の V 8 0 スキャフォールドは、3 3 個のリング及び、合計で 3 9 6 のリングストラット / スキャフォールドを有する。このことは、V 7 6 設計の合計 2 1 6 個のリングストラット（2 7 リング × 8 ストラット / リング） / スキャフォールド、及び、V 5 9 の 2 0 0 リングストラット / スキャ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、V 8 0 では、後期管腔損失が低いことを示している。

【 0 1 9 8 】

米国特許出願第 1 3 / 1 9 4 , 1 6 2 号（整理番号 1 0 4 5 8 4 . 1 9）で詳細に説明されているように、スキャ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、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、クリンプ中のスキャフォールドの温度は、PLLA のガラス転移温度よりも約 5 ~ 1 0 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場合、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ャフォールドをクリンプする方法は、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、スキャ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ャ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

10

20

30

40

50

13/118, 311(62571.534)に記載されている。

スキャフォールド設計の試験

【0199】

表3は、図7から図23及び以下説明するような、種々の性能特性を評価し、比較するよう、生体外及び生体内で試験した種々のスキャフォールドの特性の要約である。

表3－スキャフォールドタイプ					
スキャフォ ールドの タイプ	パターン				
	壁厚 (mm) (in)	チューブ 外径 (mm)	冠部の 数	リング接 続リンク	材料
S-1, S-2	米国特許参照(米国特許出願 13/252,121 (docket no. 104584.22))				
V2	0.20(.008)	7	9	3	PLLA
V23-008	0.20(.008)	7	9	3	PLLA
V23-014	0.36(.014)	9	9	3	PLLA
V59	0.28(.011)	8	8	4	PLLA
V62	0.28(.011)	7	9	3	PLLA
V76	0.28(.011)	7	8	2	PLLA
V78	0.28(.011)	7	8	2	PLLA
V79	0.28(.011)	7	8	2	PLLA
V79 - PLCL90/10	0.28(.011)	8	8	2	PLLA-PCL (90/10)
V80	0.28(.011)	7	12	2	PLLA

【0200】

図7乃至図16は、V76及びV62スキャフォールドの機械的特性をV59スキャフォールド(V59の完全な説明はUS2011/0190871を参照)との比較に用いた種々の生体外試験からの結果を示す。これらの試験は、スキャフォールドに繰り返し負荷をかけた後の、スキャフォールドの径方向強度及び/又はスティフネス、急性リコイル、つぶれ回復性、ピンチングスティフネス、及び、疲労又は破損を決定することに向けられている。

【0201】

スキャフォールドは、試験開始前に、外径約2.16mm(0.085インチ)に(クリンパーヘッドにより)クリンプされ、電子ビーム照射により殺菌され、6.0mmバルーンを用いて外径6.4mmまで拡張された。スキャフォールドは、PLLAでできており、先に説明したプロセスを用いて2軸延伸チューブから切り出された。試験は、異なる試験条件の下で、V59、V62及びV76スキャフォールドに現れる破損靱性又は不連続性、亀裂又は破壊されたストラットの数を評価するために行われた。

【0202】

図7は、V59、V62及びV76スキャフォールド間の3点曲げ試験による結果の比

較である。図 8 は、V 5 9、V 6 2 及び V 7 6 スキャフォールド間の曲げ疲労試験による結果の比較である。3 点曲げ試験及び曲げ疲労試験に対して、曲げ軸線はランダムであるとみなさる、即ち、統計結果は、スキャフォールドの曲げ軸線を通り、それと垂直ないずれかの軸線を中心とする曲げ軸線に対する疲労データを示している。

【 0 2 0 3 】

図 9 は、V 5 9 及び V 6 2 スキャフォールドと比較した V 7 6 スキャフォールドの 1 0 % 静的圧縮及び伸張に対する軸線方向力の比較である。

【 0 2 0 4 】

図 1 0 は、V 7 6 スキャフォールドの冠部及びリンクにおける、大腿動脈内部に埋め込まれた場合の V 7 6 スキャフォールドの軸線方向負荷の 1 ヶ月間及び半年間のシミュレーションの間の、平均及び標準偏差破損を示す表である。これらの試験に対し、V 7 6 スキャフォールドを、大腿動脈の軸線方向負荷をシミュレートした負荷時のシリコンチューブ内で、3 7 で 7 % 軸線方向圧縮及び伸張にかけた。

【 0 2 0 5 】

図 1 1 は、V 7 6 及び V 6 2 スキャフォールドの径方向強度を V 5 9 スキャフォールドと比較する。

【 0 2 0 6 】

図 1 2 は、V 7 6 及び V 6 2 スキャフォールドの径方向スティフネスを V 5 9 スキャフォールドと比較する。

【 0 2 0 7 】

図 1 3 は、V 7 6 スキャフォールドの急性リコイルを V 5 9、V 2 (U S 2 0 1 1 / 0 1 9 0 8 7 1 で説明されているような) 及び V 6 2 スキャフォールドと比較する。

【 0 2 0 8 】

図 1 4 は、V 7 6 スキャフォールドのつぶれ回復性を V 5 9 スキャフォールド及び V 6 2 スキャフォールドと比較する。

【 0 2 0 9 】

図 1 5 は、V 7 6 スキャフォールドの展開から破損までを V 5 9 スキャフォールド及び V 6 2 スキャフォールドと比較する。このグラフは、V 7 6 が V 5 9 よりも大きい直径でクリティカルな破損の発達を開始していることを示している。図 1 6 は、V 7 6 スキャフォールドのピンチングスティフネスを V 5 9 スキャフォールド及び V 6 2 スキャフォールドと比較する。

【 0 2 1 0 】

図 1 7 は、スキャフォールドに 5 0 0 , 0 0 0 サイクル、7 % 軸線方向圧縮 (6 ヶ月の歩行に相当) をかけた後の V 5 9、V 6 2、V 7 6、V 7 8、V 7 9 及び V 8 0 スキャフォールドの不連続性 (亀裂又は破壊ストラット及びリンク) 合計パーセントを示す。

生体内試験

【 0 2 1 1 】

図 1 8 ~ 図 2 1 は、表 1 の各スキャフォールドの埋込 2 8 日後の最小管腔直径 (M L D) 又は後期損失と狭窄のパーセンテージを比較している。各スキャフォールドは健康な豚モデルの腸骨大腿動脈に埋め込まれ、2 8 日後、血管開通性の維持におけるポリマースキャフォールドの有効性を評価し、比較するために、外植片を得た。埋め込まれたスキャフォールドは、最大股関節及び膝関節屈曲中に、埋め込まれたスキャフォールドに約 9 0 度の曲げ及び約 3 ~ 1 5 % の軸線方向圧縮をかけると考えられる豚によって、様々な程度の股関節伸張及び屈曲を受けた。

【 0 2 1 2 】

スキャフォールドは、外径約 2 . 1 6 m m (0 . 0 8 5 インチ) ヘ (クリンパーヘッドにより) クリンプされ、電子ビーム照射によって殺菌され、標準的手順を用いて動物モデルに導入され、次いで、動脈内部で 6 . 0 m m バルーンを用いて外径 6 . 4 m m まで拡張された。スキャフォールドは、P L L A (V 7 9 P L L A - P C L を除く) からできており、先に説明したプロセスを用いて 2 軸延伸チューブから切り出された。

10

20

30

40

50

【 0 2 1 3 】

図 1 8 乃至図 2 1 のデータは、M L D 及び狭窄 % を決定するよう定量血管分析 (Q V A) を用いて得られた。図中の数「 n 」は、図 1 8 乃至図 2 1 に提供される平均及び標準偏差値に達するよう用いられた外植片の数を表している。

【 0 2 1 4 】

図 1 8 は、V 5 9、V 6 2、V 7 6、V 7 9 及び V 8 0 スキャフォールドの外植片で見られたストラット不連続性の総数の集計である。

【 0 2 1 5 】

図 1 9 は、V 5 9、V 6 2、V 7 6、V 7 9 及び V 8 0 スキャフォールドに対する外植片の後期管腔損失又は最小管腔直径 (M L D) を比較する。

【 0 2 1 6 】

図 2 0 は、スキャフォールド間で示される統計学的有意性ととともに、図 1 9 からの後期管腔損失を示す。V 5 9 スキャフォールドデータと比較して、V 8 0 スキャフォールドデータに対する 0 . 0 1 1 の有効 p 値 (t - 試験) が存在する。下の表 2 A 及び 2 B は、スキャフォールド特性の要約である。「 A C L 」及び「 C R F 」は、生体内試験の異なる場所を示している。

10

表 4 A : 表 2 のスキャフォールドタイプに対する性能特性

スキャフォ ールド タイプ	狭窄 (2 8 日間) (%)	後期管腔損失 (2 8 日間) (mm)	軸線方向疲労 % (6 ヶ月)		スティフネス (N / mm)	生体内 % 破損 (2 8 日間)
			ストラット	リンク		
	図 21	図 19	図 17	図 17	図 16	図 18
V2	18 (ACL)	1.6 (ACL)	-	-	0.6	19
V23-008	10 (ACL)	1.8 (ACL)	-	-	0.6	18
V23-014	6 (ACL)	1.0 (ACL)	-	-	1.0	-
V59	24 (CRF) / 10 (ACL)	1.5 (CRF) / 2.1 (ACL)	8.1	31.7	1.24	38 (ACL) / 28 (CRF)
V62	-	-	2.3	15.7	1.62	-
V76	13 (CRF)	1.0 (CRF)	0.58	4.23	1.63	11
V78	16	1.6	0.60	0.00	1.36	16
V79	12	1.4	1.8	0.9	1.41	13
V79 (PLLA-PCL)	37	1.3	-	-	1.21	1
V80	12	0.4	0.00	0.00	0.91	8

20

30

40

表 4 B : 表 2 のスキヤフォールドタイプに対する性能特性						
スキヤフォールドタイプ	急性 リコイル (%)	7 日後の リコイル (%)	つぶれ回復性 (18 % つぶれ)	つぶれ回復性 (33 % つぶれ)	つぶれ回復性 (50 % つぶれ)	つぶれ回復性 (67 % つぶれ)
	図 13, 図 22					
V2	2.5					
V23-008	4.4	3.6				
V23-014	-					
V59	3.2	3.8	99%	94%	86%	82.5%
V62	3.8	7.67	99%	96%	91%	82.5%
V76	3.3	6.11	99%	96%	91%	75%
V78	3.0	5.91				
V79	3.4	6.33	98%	94%	83.4%	75.3%
V79 (PLLA-PCL)	3.0		98%	94%	88%	76%
V80	3.6	7.52	98%	94%	87%	83%

【 0 2 1 7 】

図 17 を参照して、頂部の高い数値は、V80 スキヤフォールドに一意の可撓性を提供し、結果として、軸線方向疲労特性が 6 か月間歩行シミュレーションによって評価される場合に、他のスキヤフォールドよりも高い破損耐性を生じる。また、低い破損率も、良好に解釈され、図 18 に示すように、生体内試験と良好な相関性を示す。

【 0 2 1 8 】

V80 スキヤフォールドは他のスキヤフォールドよりも長いストラット / スキヤフォールド長さを有しているため、ストラットは幅を狭くする必要があり、結果として、V80 スキヤフォールドの径方向強度は、他の 2 リンクススキヤフォールド (V76 から 79) より相当に低い。

【 0 2 1 9 】

径方向強度及びスティフネスは、スキヤフォールド特性と同義として考えられることがある。したがって、この観点によれば、V80 設計は、他のスキヤフォールドと比較して、開通性を維持する能力が劣っているように見える。しかし、図 19 においてわかるように、V80 スキヤフォールドは、破損パーセンテージ及び / 又は破損率が同様の場合でも、例えば、V79 を V80 と比較しても、他のより高い径方向剛性を持つスキヤフォールドよりも相当に低い後期損失を示している。図 20 に示すように、より低い後期損失は、他のスキヤフォールド設計と比べて、28 日間で統計的有意性を示している。

【 0 2 2 0 】

いずれか特定の理論に結び付けることは望まないが、なぜ V 8 0 設計が著しく低い後期損失を示すのかに対する説明は、ストラットの数が多いこと、又はストラットの高い密度にあると考えられる。ストラット数が多いほど、V 8 0 は多くのスキファールドの支持（より広い表面積及びより多い支持）をもたらす。特に、ストラットが崩壊する場合に、血管を押し戻す相当の支持が依然として存在している。V 8 0 のこの態様は、以下のように理解されるであろう。破損数が等しい場合、ストラット - 冠部構造の総数に対する機能していないストラット - 冠部構造の割合が低い。このように、他の設計と等しい数の崩壊があるかもしれない一方で、崩壊した各ストラット - 冠部構造当たり、より多くの数の壊れていないストラット - 冠部構造を有するため、V 8 0 は、血管表面に、より良好な、又は、より一貫したスキファールド支持をもたらすことができる。

10

【 0 2 2 1 】

図 2 1 は、冠部の数は少ないが、壁厚が厚い V 2 3 - 0 1 4 スキファールドが、V 8 0 よりも低い狭窄のパーセンテージを生じたことを示している。これは、厚い壁が同じ負荷条件のストラットの平均応力を低下させるため、スキファールドストラットの疲労寿命が増加すること（即ち、少ない破損）によって説明できる。

【 0 2 2 2 】

図 2 2 は、V 7 8、V 7 9、V 8 0 及び V 7 9 スキファールドに対する急性（急速な）リコイルを示す。

【 0 2 2 3 】

図 2 3 は、V 5 9、V 6 2、V 7 6、V 7 8、V 7 9 及び V 8 0 スキファールドの径方向強度（N / mm）及び径方向スティフネス（N / mm / mm）を示す。

20

【 0 2 2 4 】

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及び改変が可能である。したがって、このようなすべての変更及び改変が本発明の真の精神及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。

【 符号の説明 】

【 0 2 2 5 】

2 0 0、3 0 0 パターン

2 0 4 セル

2 0 7、2 0 9、2 1 0、3 0 7、3 0 9、3 1 0 冠部

2 1 2、3 1 2 リング

2 3 0、3 3 0 ストラット

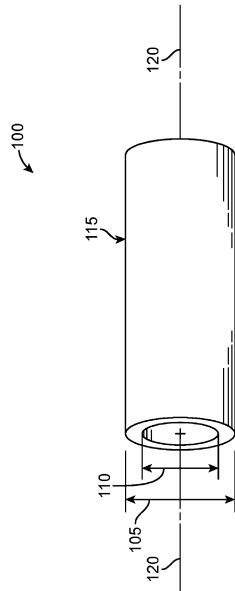
2 3 4、3 3 4 リンク

3 6 3 ストラット幅、リンク幅

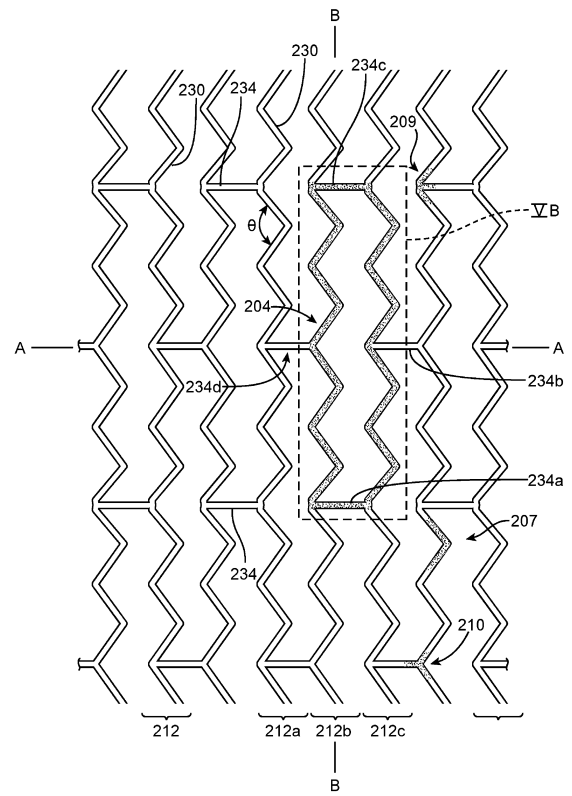
3 6 4 ストラット長

30

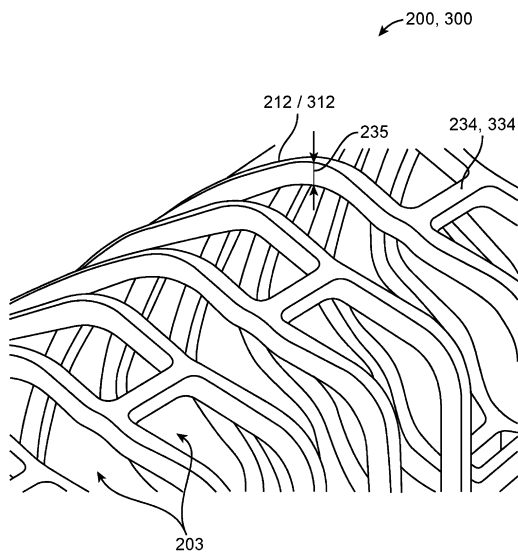
【図 1】



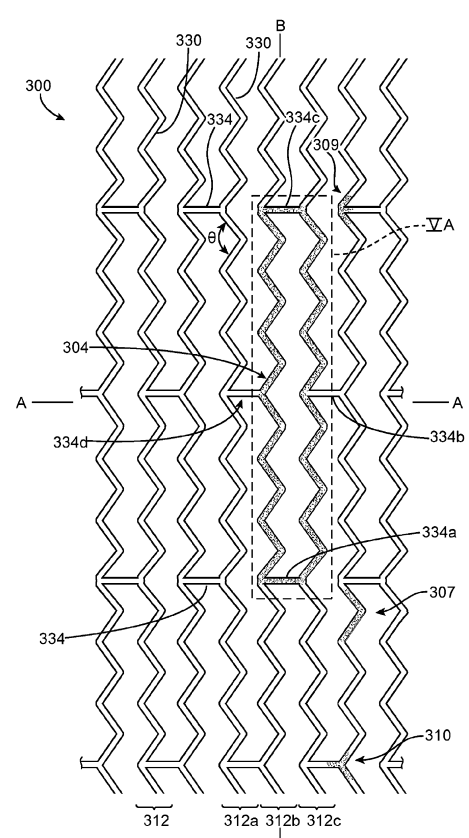
【図 2】



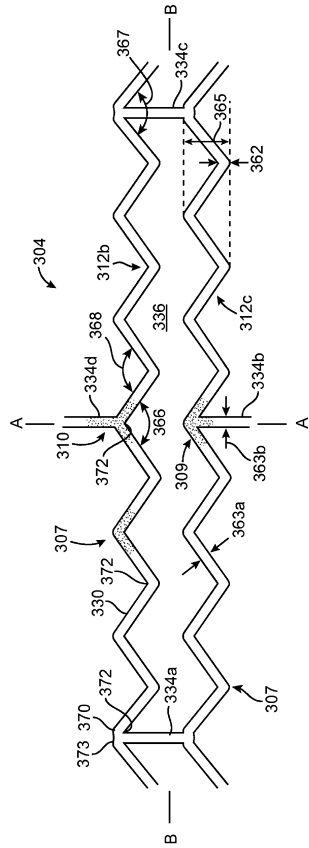
【図 3】



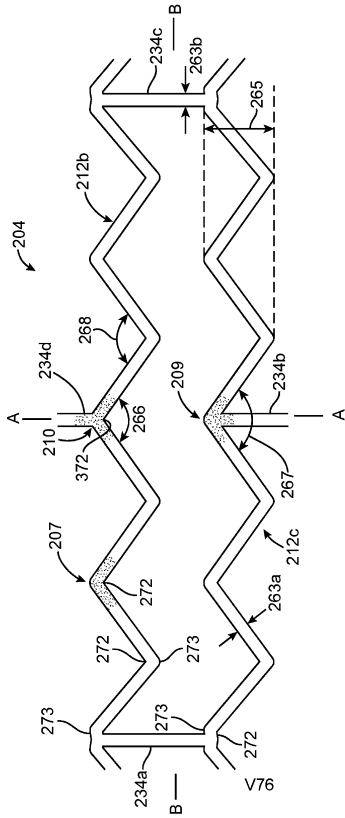
【図 4】



【図 5 A】



【図 5 B】



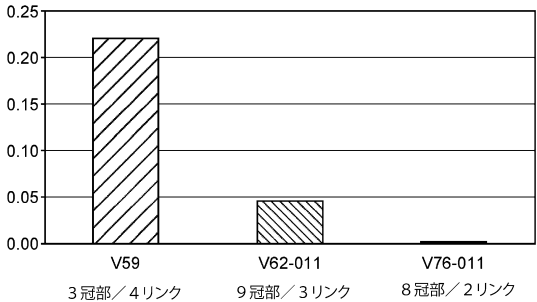
【図 6 A】

図 5 A				V 8 0	
特 質	項目	インチ	mm	その他	コメント
全長	—	1. 5 1	3 8. 3	1 7	4 0 mm/V 8 0 の公称値、マーカ無
リンク数	—	—	—	1 2	均一に分布
リンク当たりのリンク数	—	—	—	1 2	内部パターン : U U W U U Y U U W U U Y
リンク当たりの厚み数	—	0. 2 7 6	7. 0 0	—	—
切り出しチェーン外径	—	0. 0 1 1	0. 2 7 9	—	—
ストラット幅	3 6 3	0. 0 0 8	0. 2 0 0	—	—
リンク幅	3 6 3	0. 0 0 8	0. 2 0 0	—	—
ストラット長さ	—	0. 0 4 7	1. 2 0 0	—	—
近位ストラット長さ	—	0. 0 5 2	1. 3 2 2	—	—
角度 (U) 度	3 6 8	—	—	8 1	本体として同様の理論上最大伸張のために設計
角度 (W) 度	3 6 7	—	—	8 1	7 mm チェーンに基づく角度
角度 (Y) 度	3 6 6	—	—	8 1	7 mm チェーンに基づく角度
内半径 (U)	3 7 2	—	0. 1 2	—	—
外半径 (U)	3 7 3	—	0. 3 2	—	—
内半径 (W)	3 7 2	—	0. 1 2	—	—
外半径 (W)	3 7 3	—	0. 3 2	—	—
内半径 (Y)	3 7 2	—	0. 1 2	—	—

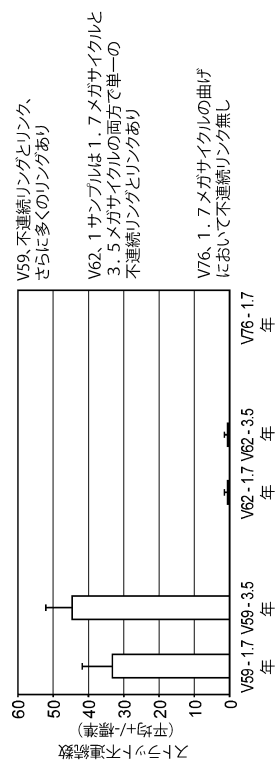
【図 6 B】

図 5 B				V 7 6	
特 質	項目	インチ	mm	その他	コメント
全長	—	1. 4 4	3 6. 5	—	—
リンク数	—	—	—	1 7	—
リンク当たりのリンク数	—	—	—	2	—
リンク当たりの厚み数	—	—	—	8	—
切り出しチェーン外径	—	0. 2 8	7	—	—
ストラット幅	2 6 3 a	0. 0 1 1	0. 2 7 9	—	—
リンク幅	2 6 3 b	0. 0 0 8	0. 2 0 0	—	—
ストラット長さ	—	0. 0 6 9	1. 7 4 0	—	—
角度 (U) 度	2 6 8	—	—	8 1	—
角度 (W) 度	2 6 7	—	—	8 1	—
角度 (Y) 度	2 6 6	—	—	8 1	—
内半径 (U)	2 7 2	0. 0 0 7	0. 1 8	—	—
外半径 (U)	2 7 3	0. 0 1 9	0. 4 8	—	—
内半径 (W)	2 7 2	0. 0 0 7	0. 1 8	—	—
外半径 (W)	2 7 3	0. 0 1 9	0. 4 8	—	—
内半径 (Y)	2 7 2	0. 0 0 7	0. 1 8	—	—

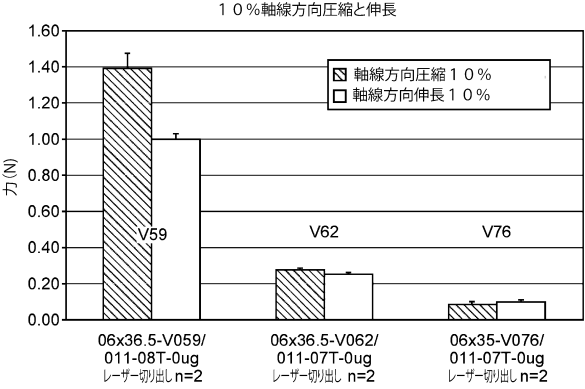
【図 7】



【 図 8 】



【 図 9 】

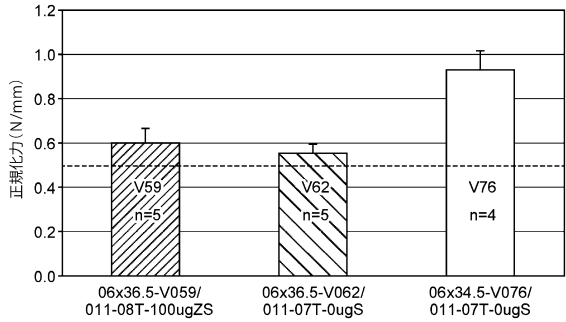


【 図 10 】

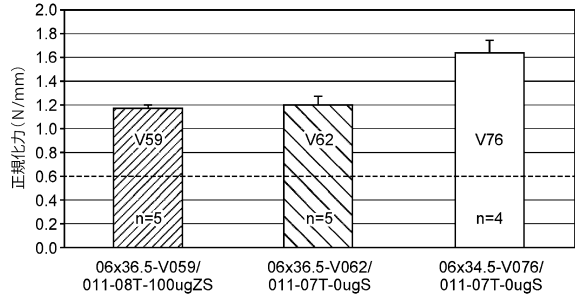
7%圧縮、80,000サイクル@1Hz (1ヶ月) V76 (6×60mm) N=5	軸方向圧縮デスター (サンタクララ)	
	冠部当たりの破損	総破損数
	0 ± 0	0 ± 0

7%圧縮、500,000サイクル@1Hz (6ヶ月) V76 (6×60mm) N=5	軸方向圧縮デスター (サンタクララ)	
	冠部当たりの破損	総破損数
	0 ± 0	0 ± 0

【 図 11 】



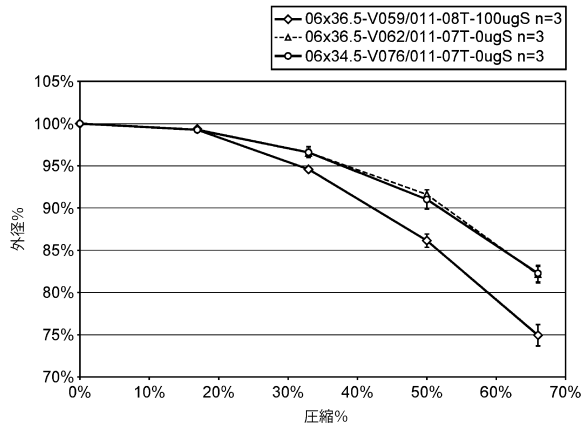
【 図 12 】



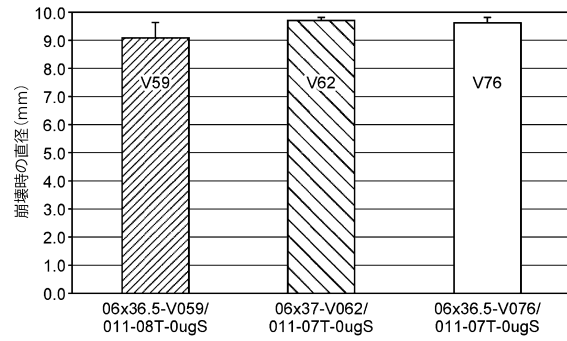
【図 13】

設計	急性リコイル %
V59	3.2 ± 0.6%
V62	3.8 ± 0.6%
V2	2.5 ± 0.5%
V76	3.3 ± 0.6%

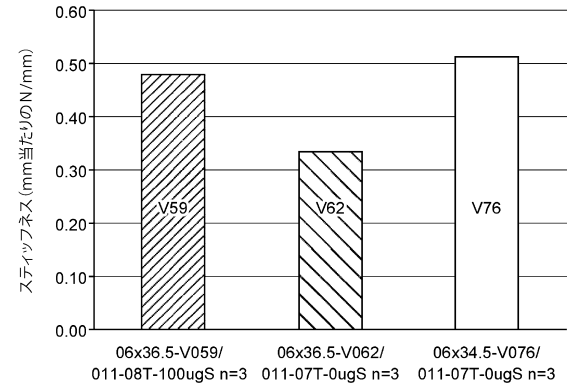
【図 14】



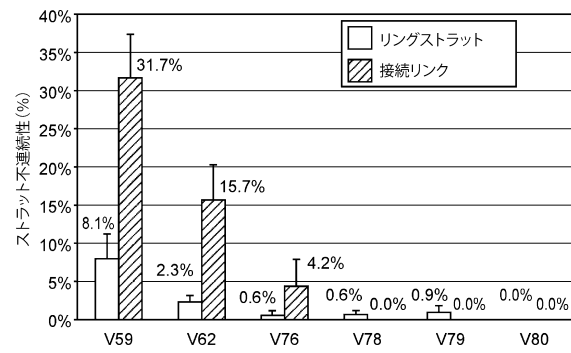
【図 15】



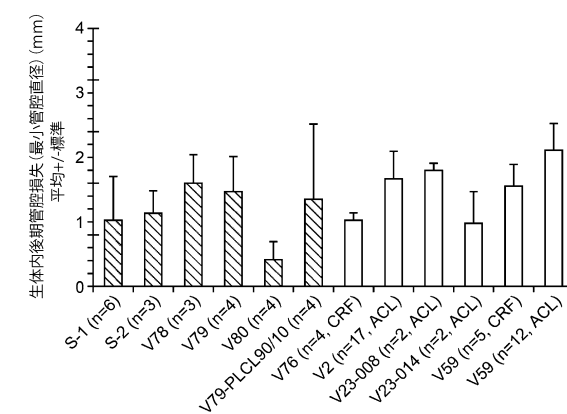
【図 16】



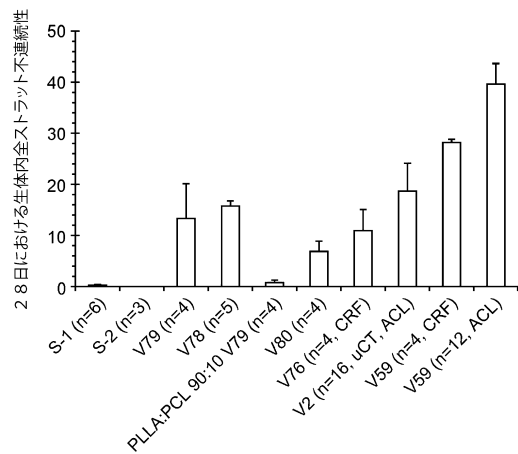
【図 17】



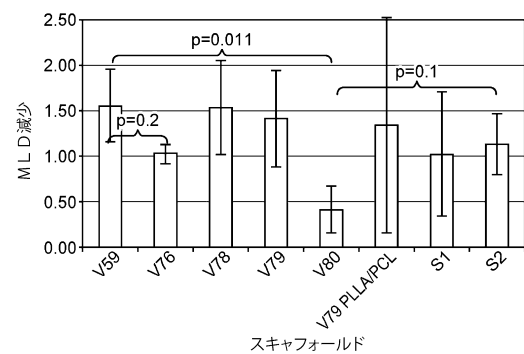
【図 19】



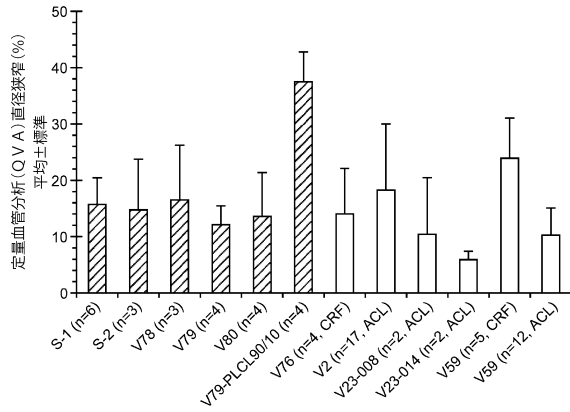
【図 18】



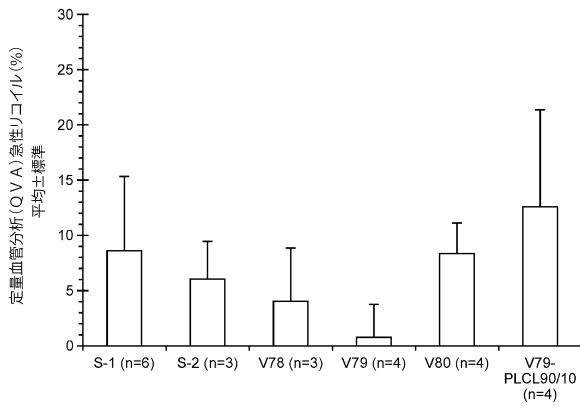
【図 20】



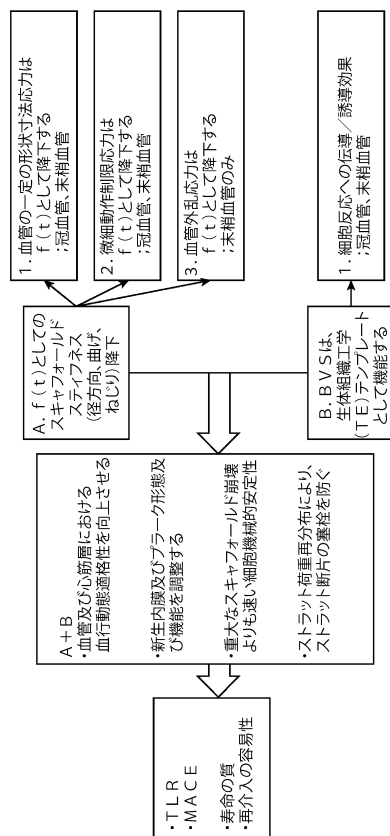
【図 2 1】



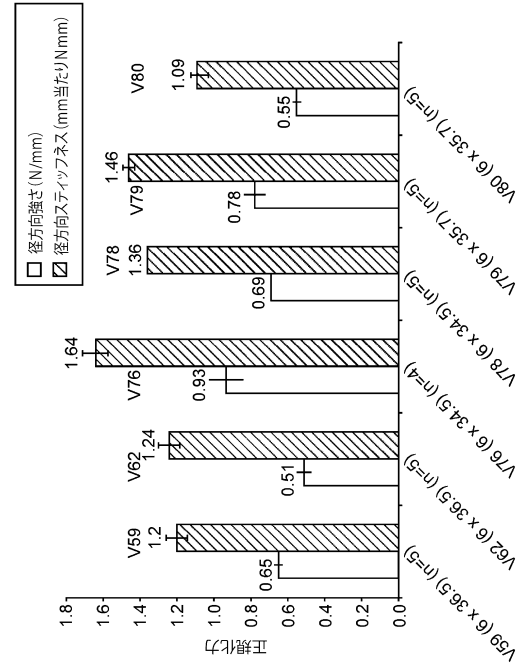
【図 2 2】



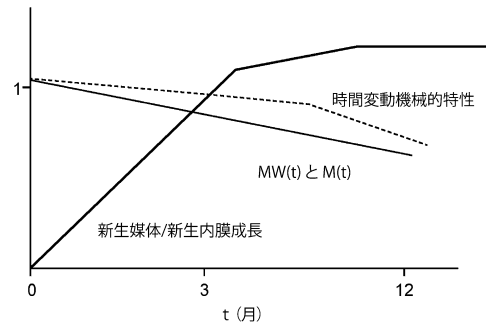
【図 2 4】



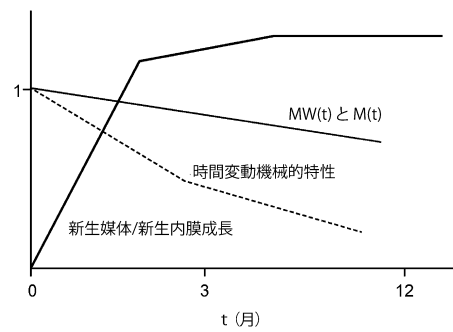
【図 2 3】



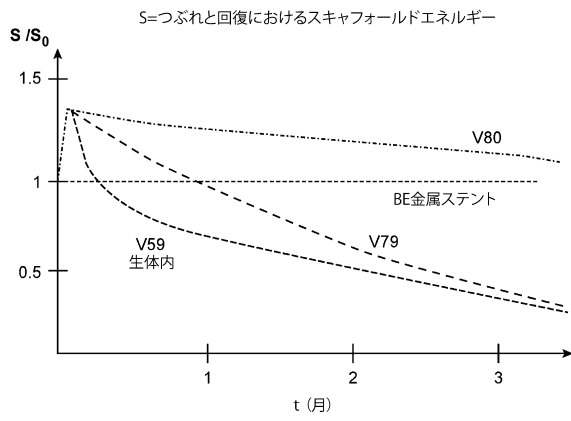
【図 2 5 A】



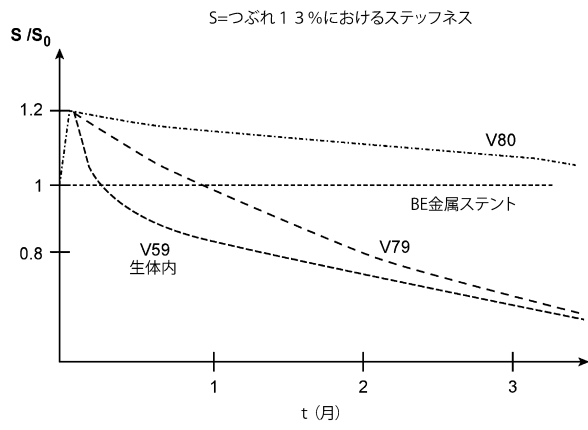
【図 2 5 B】



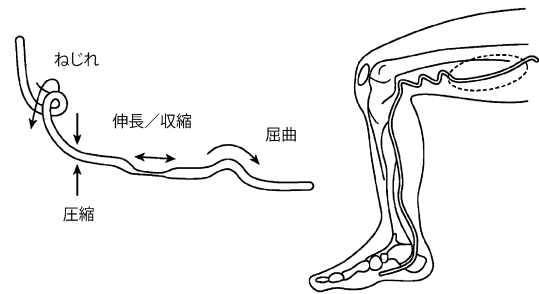
【図 26 A】



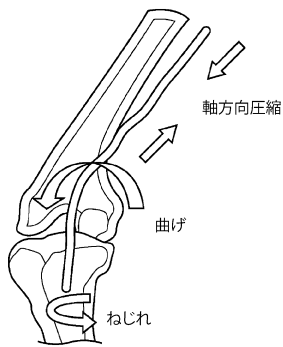
【図 26 B】



【図 27 A】



【図 27 B】



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 13/842,547

(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)

(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 ホッサイニー, サイド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 4 4 ヘイワード, ペロ ビュー プレイス 2 9 8
8 5

(72)発明者 アブナサル, チャド ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 1 0 3 サンフランシスコ, ドロレス ストリート 2
5 5, # 2

(72)発明者 ンゴ, マイケル フィ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 5 1 3 1 サンノゼ, オネコ コート 1 5 7 8

(72)発明者 エル, エリック デヴィッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 6 1 レッドウッド シティ, シャンテル ウェイ
1 2 1 2

(72)発明者 ブラブー, サントシュ ヴィ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 6 サニーバール, ベルмонт テラス 9 7 1,
2

(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 9 5 1 2 4 サンノゼ, ホスタ レーン 5 9 8 9

(72)発明者 ラボザ, リチャード

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 1 1 7 サンフランシスコ, ウォーラー ストリート
1 3 7 5

審査官 幸田 俊希

(56)参考文献 特表2011-525137(JP, A)

特開2008-086463(JP, A)

国際公開第2011/094621(WO, A1)

国際公開第2010/088776(WO, A1)

欧州特許出願公開第02016960(EP, A1)

米国特許出願公開第2010/0010622(US, A1)

米国特許出願公開第2012/0029618(US, A1)

米国特許出願公開第2011/0190871(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 F 2 / 0 0

A 6 1 L 1 5 / 0 0 - 3 3 / 1 8