

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6267196号
(P6267196)

(45) 発行日 平成30年1月24日(2018.1.24)

(24) 登録日 平成30年1月5日(2018.1.5)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 F 2/915 (2013.01)	A 6 1 F 2/915
A 6 1 F 2/958 (2013.01)	A 6 1 F 2/958
A 6 1 L 31/04 (2006.01)	A 6 1 L 31/04

請求項の数 15 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2015-521595 (P2015-521595)
(86) (22) 出願日	平成25年2月13日 (2013.2.13)
(65) 公表番号	特表2015-527116 (P2015-527116A)
(43) 公表日	平成27年9月17日 (2015.9.17)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/025975
(87) 国際公開番号	W02014/011214
(87) 国際公開日	平成26年1月16日 (2014.1.16)
審査請求日	平成28年2月1日 (2016.2.1)
(31) 優先権主張番号	13/549,366
(32) 優先日	平成24年7月13日 (2012.7.13)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	507328645 アボット カーディオバスキュラー システムズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95054 サンタ クララ レイクサイド ドライブ 3200
(74) 代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸
(74) 代理人	100109346 弁理士 大貫 敏史
(74) 代理人	100117189 弁理士 江口 昭彦
(74) 代理人	100134120 弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】末梢血管のための高分子スキャフォールド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

二軸方向に拡張された高分子チューブから形成されたバルーン拡張型スキャフォールドを備え、

前記スキャフォールドは、リンクによって相互接続された複数のリングの網状体を形成しており、1つのリング当たり12個のクラウンと、実質的にすべての隣接するリング対を接続する最大2つのリンクと、を含み、前記スキャフォールドの任意のリングについて、リンクに接続された各クラウンの各側に、同数の支持されないクラウンが存在し、

5 ~ 6 mmの公称管腔直径を有する血管について1 mm未満の後期管腔損失があり、前記後期管腔損失が、身体の末梢血管内への医療器具の埋込み後1カ月以内に観察可能である。

末梢血管に埋め込まれる医療器具。

【請求項 2】

前記スキャフォールドが、半結晶構造を有する高分子チューブから形成され、

前記高分子チューブが、押し出された高分子チューブが400%を超える径方向延伸比率を用いて径方向に拡張されて、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に拡張されたチューブを製造するプロセスから得られる、請求項1に記載の器具。

【請求項 3】

前記高分子が、PLLAである、請求項2に記載の器具。

10

20

【請求項 4】

前記スキャフォールドが、6 mmの送達バルーンにクリンプされて、少なくとも7 mmの外径を有するチューブから切断される、請求項1に記載の器具。

【請求項 5】

前記スキャフォールドが、送達バルーンにクリンプされる、請求項1に記載の器具。

【請求項 6】

前記スキャフォールドが、0.279 mmの壁厚を有する、請求項1に記載の器具。

【請求項 7】

前記スキャフォールドが、100 mmの長さと、3.5 mmの外壁直径を有する、請求項1に記載の器具。

10

【請求項 8】

リング構造を形成するストラットのストラット幅の、壁厚に対するアスペクト比(AR)が、約0.7である、請求項1に記載の器具。

【請求項 9】

リンク幅の、壁厚に対するアスペクト比(AR)が、約0.7である、請求項1に記載の器具。

【請求項 10】

バルーンにクリンプされる前の前記スキャフォールドのクラウン角度が、約80度である、請求項1に記載の器具。

【請求項 11】

第1のリングおよび第2のリングを接続する第1のリンク対が180度離れ、第2のリングを第3のリングに接続する第2のリンク対が180度離れて、前記第1のリンク対から90度のところに配置される、請求項1に記載の器具。

20

【請求項 12】

前記スキャフォールドのセルが、各YクラウンとWクラウンとの間に2つのU-クラウンを有し、

WクラウンおよびYクラウンを形成する前記リンクが、互いに平行である、請求項1に記載の器具。

【請求項 13】

前記スキャフォールドが、バルーンにクリンプされ、

30

クリンプされたスキャフォールド構造が、

(1)前記スキャフォールドが、前記高分子チューブの二軸方向拡張によって生じる、略径方向に位置合わせされた高分子鎖を有し、

(2)前記スキャフォールドが、開始直徑またはクリンプ前直徑から、その開始直徑の少なくとも1/2~1/3の直徑までクリンプされる、請求項1に記載の器具。

【請求項 14】

前記スキャフォールドが、PLLAから作製された、請求項13に記載の器具。

【請求項 15】

前記スキャフォールドが、クリンプ前に約80度のクラウン角度を成し、クリンプ時に前記クラウン角度が10度未満、または5度未満、または約0度になる、請求項13に記載の器具。

40

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

[0001] 本発明は薬物溶出医療器具に関しより詳細には、本発明は送達バルーンによって拡張される高分子スキャフォールドに関する。

【背景技術】**【0002】**

[0002] 径方向に拡張可能な体内プロテーゼは、解剖学的管腔に埋め込まれるように構成された人工器具である。「解剖学的管腔」は、血管、尿路、および胆管などの管状器官の

50

腔、管を指す。ステントは、全体が円筒形で、解剖学的管腔の一部を開放して保持し、時として拡張させる機能を果たす体内プロテーゼの例である（ステントの一例が、Lau他の米国特許第6,066,167号に見られる）。ステントは、しばしば、血管のアテローム硬化性狭窄の治療で使用される。「狭窄」は、身体の通路またはオリフィスの直径が狭いこと、または収縮していることを指す。このような治療において、ステントは、血管の壁を補強し、脈管系における血管形成後の再狭窄を防止する。「再狭窄」は、血管や心臓弁が明らかな成功をもって（バルーン血管形成術、ステント展開術、または、弁形成術などによって）治療された後の血管や心臓弁における狭窄の再発を指す。

【0003】

[0003] ステントを用いた患部や病変の治療は、ステントの送達および展開の両方を伴う。「送達」は、解剖学的管腔を通じて病変などの所望の治療部位にステントを導入して移送することを指す。「展開」は、治療領域の管腔内でのステントの拡張に対応する。ステントの送達および展開は、カテーテルの一端の周囲にステントを位置決めして、皮膚を通してカテーテルの端部を解剖学的管腔へ挿入し、解剖学的管腔内でカテーテルを所望の治療位置に押し進めて、ステントを治療位置で拡張させ、カテーテルを管腔から取り出すことによって達成される。10

【0004】

[0004] バルーン拡張型ステントの場合には、ステントは、カテーテル上に配置されるバルーンの周囲に装着される。ステントの装着は、一般的に、解剖学的管腔内への挿入前にステントをバルーン上まで圧縮させあるいはクリンプすることを伴う。管腔内の治療部位では、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。その後、バルーンが収縮されて、カテーテルがステントおよび管腔から引き出され、それにより、治療部位にステントを残すことができる。自己拡張型ステントの場合、ステントは、引込み可能なシースを介してカテーテルに固定されてもよい。ステントが治療部位にあるときに、シースが引き出されてもよく、それにより、ステントが自己拡張できる。20

【0005】

[0005] ステントは、いくつかの基本的な機能要件を満たすことができなければならない。ステントは、それが展開後に血管の壁を支持するときにステントに加わる構造的な負荷、例えば径方向圧縮力に耐えることができなければならない。したがって、ステントは、適切な径方向強度を有していないなければならない。展開後、ステントは、それに作用するようになり得る様々な力にもかかわらず、その耐用年数の全体にわたってそのサイズおよび形状を適切に維持しなければならない。特に、ステントは、これらの力にもかかわらず、所望の治療時間にわたって血管を所定の直径に適切に維持しなければならない。治療時間は、血管壁が作り変えられるために必要な時間に対応し得る。その治療時間後、ステントは、血管が所望の直径を維持するために必要とされなくなる。30

【0006】

[0006] 径方向圧縮力に耐えることができるステントの能力である径方向強度は、ステントの径方向降伏強度と、ステントの周方向にわたる径方向剛性とに関連する。ステントの「径方向降伏強度」または「径方向強度」は、（本出願の目的のため）これを超えればステント直径がステントの無負荷直径まで戻らなくなる、すなわち、ステントの復元不可能な変形が存在する降伏応力状態をもたらす圧縮負荷として理解されてもよい。径方向降伏強度を超えると、ステントがさらに激しく降伏することが予期され、また、大きな変形を引き起こすのに最小限の力しか必要としない。40

【0007】

[0007] 径方向降伏強度を超える前であっても、径方向圧縮負荷後にステントに永久的変形が存在する場合があるが、ステントのある場所におけるこの永久変形の度合いは、血管を径方向で支持できるステントの全体の能力に大きな影響を及ぼすほど激しくはない。したがって、ある場合において、当技術分野は、「径方向降伏強度」を最大径方向負荷とみなす場合があり、この最大径方向負荷を超えると、スキヤフォールド剛性が劇的に変化する。「径方向降伏強度」単位は、時として、力を長さで割ったものであり、これは単位長50

さ当たりの径方向降伏強度の表現である。したがって単位長さ当たりの径方向降伏強度、例えば F_N / mm において、径方向負荷、すなわち、この値を超えると 2 つの異なる長さ L_1 、 L_2 を有するステントにおける剛性のかなりの変化をもたらす径方向負荷は、それぞれ積 $F \times L_1$ および $F \times L_2$ となる。しかしながら、値 F は両方のケースで同じであり、そのため、都合の良い表現を使用して、ステントの長さとは無関係な径方向降伏強度を認識できる。一般的に、剛性が失われるポイントを特定する径方向力は、ステント長さが変化するときに単位長さ当たりで大きく変化しない。

【0008】

[0008] 一般的に使用されるタイプの末梢ステントは、ニチノールなどの超弾性材料から形成される自己拡張型ステントである。このタイプの材料は、圧縮負荷や長手方向の曲げなどの急激な変形後にその当初の形状まで戻ることができることで知られている。しかしながら、この様々な自己拡張型ステントは品質が望ましくない。最も顕著なものとして、超弾性材料の高い弾力性は、ステントによって支持される血管に作用する「慢性的な外向きの力 (COF)」と一般に呼ばれるものをもたらす。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 に論じられている。自己拡張型ステントによって血管に及ぼされる COF は、自己拡張型ステントによって治療される病変の高い度合いの再狭窄の主な要因であると考えられる。薬剤溶出自己拡張型ステントから送達される抗増殖薬剤であっても、ステントの COF に起因する再狭窄を軽減できないことがわかった。血管を支持するためにバルーンによって塑性変形されるステントは、この欠点に見舞われない。確かに、バルーン拡張型ステントは、超弾性材料から作製される自己拡張型ステントとは対照的に、外向きの残留力を血管に対して及ぼすことなく血管を支持するのに望ましい直徑まで展開できるという望ましい品質を有する。

10

20

【0009】

[0009] 米国特許出願第 2010/0004735 号に記載されているように、バルーン拡張型高分子スキャフォールドは、生体分解性、生体吸収性、生体再吸収性、または生体浸食性の高分子から作製される。生体分解性、生体吸収性、生体再吸収性、生体溶解性、または生体浸食性という用語は、分解する、吸収する、再吸収する、または埋込み部位から離れるように浸食する材料またはステントの特性を指す。米国特許出願第 2010/0004735 号に記載された高分子スキャフォールドは、金属ステントとは対照的に、限られた期間のみにわたって身体内にとどまることが意図されている。スキャフォールドは、生体分解性または生体浸食性高分子から作製される。多くの治療用途では、体内でのステントの存在は、例えば血管開通性の維持および/または薬剤送達というその意図される機能が達成されるまで限られた時間にわたって必要となり得る。さらに、生体分解性のスキャフォールドは、金属ステントに比べて解剖学的管腔の治癒を高めることができ、それにより、後期血栓症の発生率の低下につながる可能性があることがわかっている。これらのケースでは、血管内のプロテーゼの存在が限られた継続時間にわたるように、金属ステントではなく、高分子スキャフォールド、特に生体浸食性の高分子スキャフォールドを使用して血管を治療することが望ましい。しかしながら、高分子スキャフォールドを開発する際には克服すべき多くの課題がある。

30

40

【0010】

[0010] 当技術分野は、クリンプ力やバルーン拡張力などの外的負荷に晒される際にその構造的完全性および/または形状を保持できる高分子スキャフォールドの能力に影響を及ぼす様々な要因を認識する。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理解されていない。当技術分野によれば、塑性変形によって展開状態まで拡張されるタイプの高分子生体吸収性スキャフォールドを同様に機能する金属スキャフォールドから区別する特徴は、多くあり重要である。確かに、金属製のスキャフォールドの挙動を予測す

50

るために使用される許容された分析的または経験的な方法 / モデルのうちのいくつかは、不適切ではないにしろ、バルーン拡張型スキャフォールドの高分子耐負荷構造の非常に非線形な時間に依存する挙動を確実にかつ一貫して予測するための方法 / モデルとして信頼できない傾向がある。このモデルは、一般に、スキャフォールドを体内に埋め込む、または経験的データを予測する / 予期するために必要とされる許容できる程度の確実性を与えることができない。

【0011】

[0011] 高分子スキャフォールドとして使用するために考えられた高分子材料、例えば、ポリ(L-ラクチド)（「PLLA」）、ポリ(L-ラクチド-コ-グリコリド)（「PLGA」）10、ポリ(D-ラクチド-コ-グリコリド)、または、10%未満のD-ラクチドを伴うポリ(L-ラクチド-コ-D-ラクチド)（「PLLA-コ-PDLA」）、および、PLLD/PLD
L Aステレオコンプレックスは、ステントを形成するために使用される金属材料との比較により、以下のいくつかの方法で説明されてもよい。適した高分子は重量に対する強度の比率が低く、そのため、等価な機械的特性を金属のそれに対して与えるために、より多くの材料が必要とされる。したがって、ステントが所望の半径で管腔壁を支持するために必要な強度を有するために、ストラットをさらに厚くかつさらに幅広くしなければならない。また、そのような高分子から作製されるスキャフォールドは、脆くなりやすく、または、限られた破壊靭性を有する。材料に固有の異方性特性および速度に依存する非弾性特性（すなわち、材料の強度 / 剛性は、材料が変形される速度に応じて異なる）は、単に、高分子、特にPLLAまたはPLGAなどの生体吸収性高分子と協働して、この複雑さの度合いを増す。20

【0012】

[0012] したがって、一般に懸案事項を生じさせない、または、材料の平均的な機械特性の予期しない変化に注意深い配慮を要しない金属ステントで行なわれる処理工程、および、金属ステントに対してなされる設計変更は、同様の負荷条件下にある高分子の機械的特性の非線形な、時として予測できない性質に起因して、高分子スキャフォールドに適用できない場合がある。それは、時として、特定の状態が1つの要因に起因するのかまたは別の要因に起因するのかどうか、例えば欠陥だったかどうかにかかわらず、作製プロセスの1つまたは複数の工程、あるいは、スキャフォールド作製後に行なわれるプロセスにおける1つまたは複数の工程、例えばクリンプ？の結果をより一般的に予測することが可能になる前であっても、広範囲に及ぶ検証を行う必要があるケースである。結果として、作製プロセス、作製後プロセスの変更、または、スキャフォールドパターン設計の比較的軽微な変更は、一般的に言って、高分子の代わりに金属材料が使用された場合よりも徹底的に吟味されなければならない。したがって、異なる高分子スキャフォールド設計の中からその改良のために選択する際には、生産的でない経路を除いて、改良のためにより生産的な経路に導くためのツールとして利用できる推論、理論、または、系統的発見方法は、金属ステントにおいて変更を行う場合よりもかなり少ない。30

【0013】

[0013] したがって、本発明者らは、等方性の延性金属材料が使用されたときのステント検証または実現可能性に関して当技術分野で既に許容された推論が高分子スキャフォールドにとって適切でないと認識する。高分子スキャフォールドパターンの変更は、管腔を支持するその展開状態におけるスキャフォールドの剛性または管腔被覆率に影響を与えるだけでなく、スキャフォールドがクリンプされあるいは展開されているときに破壊が生じる性向にも影響を与える場合がある。これは、金属ステントと比べて、一般に、変更されたスキャフォールドパターンが不利な結果をもたらし得ないかどうか、または処理工程（チューブ形成、レーザ切断、クリンプなど）の大きな変更を必要とし得ないかどうかに関してなされ得る仮定が存在しないことを意味する。簡単に言えば、ステント作製プロセスを簡略化する金属の非常に有益な固有の特性（一般に、変形速度または負荷方向に対して不变の応力 / 歪み特性、および材料の延性）により、変更されたステントパターンおよび/または処理工程と、新たなパターンを伴いかつ生体内に埋め込まれる際に不具合を伴わな4050

いステントを確実に製造できるようにする能力との間で推論をさらに容易に引き出すことができる。

【0014】

[0014] 塑性変形される高分子スキャフォールドのストラットおよびリングのパターンの変更は、クリンプされるときおよびその後にバルーンにより展開されるときのいずれにおいても、残念ながら、金属ステントの場合と同じあるいは同様の程度まで予測できない。確かに、高分子スキャフォールド作製工程では、パターンが代わりに金属チューブから形成された場合に何ら変更を必要としなかったパターン変更の結果として予期されない問題が生じ得ると認識される。金属ステントパターンの変更とは対照的に、高分子スキャフォールドパターンの変更は、作製工程または作製後処理、例えばクリンプおよび滅菌において他の修正を必要とする場合がある。10

【0015】

[0015] 冠状血管の治療に使用されるスキャフォールドは、大部分が、主に径方向負荷を受ける。しかしながら、末梢血管のためのスキャフォールドは全く異なる負荷を受けるため、使用するステントの剛性の従来の指標、すなわち、その径方向強度／剛性は、必要な継続時間に末梢血管内で機械的支持を行うのにスキャフォールドが十分な強度を有するかどうかについての正確な指標にならない。これは、末梢スキャフォールドが冠状スキャフォールドとは大きく異なる環境に置かれるためである。血管の大きさがさらに大きくなる。特に付属器近くに位置するときには、血管の運動がはるかに大きくなる。このように、末梢血管のためのスキャフォールドは、軸方向負荷、曲げ負荷、ねじり負荷、および径方向負荷の組合せを含む、より複雑な負荷を支えることができなければならない。例えば B osiers, M. and Schwartz, L., Development of Biodegradable Scaffolds for the Superficial Femoral Artery, SFA: CONTEMPORARY ENDO VASCULAR MANAGEMENT ("Interventions in the SFA" section) 参照。末梢血管に埋め込まれるステントおよびスキャフォールドが直面するこれらの課題および関連する課題が、米国特許出願第 13/015,474 号（整理番号 104584.10）でも論じられている。20

【0016】

[0016] 血管の機械的支持が必要なくなるまで、血管の機械的支持を行うのに十分な期間、構造的完全性を維持可能な、末梢血管を治療するためのプロテーゼを開発する必要がある。さらに、埋込み後 1 カ月以内などの後期管腔損失および血管狭窄を最小にすることにより血管開通性を向上させる、このようなプロテーゼを開発する必要がある。30

【発明の概要】

【0017】

[0017] このような必要に応えて、破壊率が低く、不連続が少なく、または破壊構造のパーセンテージの低い、末梢血管に埋込み可能かつ生体浸食性の高分子スキャフォールドが提供される。スキャフォールドは、埋込み後、最大約 1、2、および 3 カ月の期間、十分に血管壁のスキャフォールド支持を維持することができ、その後、血管開通性の維持が必要なくなるはずであるときに、スキャフォールドが分解し始める。驚いたことに、かつ予期せぬことに、一実施形態による高分子スキャフォールドは、埋込み後約 28 日で、先行技術のスキャフォールド設計よりも、後期管腔損失を大幅に減少させることができる。40

【0018】

[0018] 本発明の一態様によれば、リング構造を形成するバルーン拡張型スキャフォールドがある。各リングは隣接するリングに 2 つ以下のリンクによって接続され、各リングは、ストラット要素により形成された少なくとも 8 のクラウン、および好ましくは 12 のクラウンを有する。好ましい実施形態においてクラウンの数が多いことは、血管を支持するために設けられた表面積がより少ないクラウンを有するスキャフォールドよりも増加するように、血管を支持するストラット要素の密度を高めると考えられる。加えて、（より少ないクラウンを有するスキャフォールドと比較して）スキャフォールドで生じる同数の亀

50

裂または破壊について、クラウンにおける亀裂の全体のパーセンテージが低下する。血管壁の支持表面積の増加と、亀裂のない、または機能的なクラウンに対する亀裂のあるクラウンのパーセンテージの低下とのこのような組合せが、後期管腔損失の減少、および血管狭窄の減少に寄与する重要な要因であると考えられる。

【0019】

[0019] 本発明の別の態様によれば、スキャフォールドの径方向強度を低下させる代償として、スキャフォールドの表面積被覆率を増加させることにより、スキャフォールドが所望の血管開通性をもたらす。一例では、スキャフォールドパターンが、ストラット長さの減少およびリング構造のクラウン数の増加を特徴とする。このスキャフォールドについて、より径方向に剛性のスキャフォールドと同数の破壊は、より径方向に剛性のスキャフォールドと比較して、機能していないクラウン - ストラット構造に対する機能しているクラウン - ストラット構造のパーセンテージを、このような構造が多数あるために低下させる。
10

【0020】

[0020] 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2つのリンクを有し、スキャフォールドが血管を機械的に支持するのに必要な期間、例えば、埋込み後約1、2、または3ヶ月間、スキャフォールドの疲労寿命を延長させるためのクラウン数の増加を伴う、または伴わないスキャフォールドが提供される。末梢血管に埋め込まれたスキャフォールドについて、特に、付属器の動脈内に位置するスキャフォールドについて、繰り返される軸方向圧縮 / 伸長および曲げによりスキャフォールド構造の破損が最も頻繁に生じることが、試験から明らかになっている。一般に、スキャフォールドは、径方向負荷、軸方向負荷、曲げ負荷、およびねじり負荷の複雑な時間的に変化する組合せに晒されるが、先行技術のスキャフォールド設計は、繰り返される周期的な軸方向負荷および曲げ負荷、例えば、6ヶ月間の歩行に相当すると考えられる500,000サイクルの7%軸方向圧縮 / 伸長による亀裂の形成を主に受けやすいことがわかっている。リング構造間で繰り返される衝撃、リンクの長手方向の屈曲（曲げ）、または軸方向剛性および曲げ剛性的低下から生じ得る他の挙動には、生体内試験に基づく血管支持またはスキャフォールドの完全性に対する重大な否定的影響が見られなかった。
20

【0021】

[0021] 曲げ誘発破壊の例として、WO 2011094621に記載された初期の設計V59は、曲げ疲労試験（摂氏37度の水中における1Hzでの90度曲げ）中の、170万回サイクルを上回るさらに多くの破壊を比較によって示した。これらの破損の原因是、曲げの際のスキャフォールドの剛性が高すぎること、または曲げの際の破壊靭性が試験負荷環境に適切でないことである。V59は、隣接するリング構造を接続する4つのリンクを有する。2つのリンク設計、例えば、V76またはV80を使用すると、破壊が実質的に少ないことが同試験から明らかになった。
30

【0022】

[0022] 再び、実際の生体内負荷環境は、軸方向負荷、曲げ負荷、ねじり負荷、および径方向負荷を伴い、極めて複雑である。しかしながら、生体内データと比較した4つのリンクと2つのリンクの設計についての別の曲げ負荷および軸方向負荷の非臨床試験を通じて、曲げ負荷誘発破壊および軸方向負荷誘発破壊の両方が非臨床試験において減少したときに、外植されたスキャフォールドの破壊数も2つのリンクと4つのリンクのスキャフォールドについて大幅に減少することが明らかになった。これは、径方向負荷ではなく、バルーン拡張型および末梢血管に埋込み可能なスキャフォールド設計についての重要な要素である決定的なステントの機械的機能に一般的に関連付けられない他の負荷であることを示す。
40

【0023】

[0023] 一実施形態によれば、末梢血管に埋め込まれた医療器具は、径方向に拡張される高分子チューブから形成された、バルーンにより拡張されるスキャフォールドを備え、スキャフォールドが、1つのリング当たり少なくとも8個または12個のクラウンを含むり
50

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し、最大2つのリンクが実質的にすべての隣接するリング対を接続し、スキャフォールドの任意のリングについて、リンクに接続された各クラウンの各側に、同数の支持されないクラウンが存在する。2つのリンクにより、軸方向負荷および曲げの組合せの間に誘発された応力を、構造がより良好に吸収／分散させることができる。さらに、2つのリンクが使用されると、構造全体の疲労寿命が大幅に延びることがわかった。加えて、リンク周りのクラウンまたはクレストが対称であることによって、さらに均一に応力を分散させ、またはクラウン近くの応力集中を低減させて、軸方向負荷および曲げの間の疲労寿命を改善するのを助ける。

【0024】

[0024] 本発明の別の態様によれば、高分子スキャフォールドを血管部位に埋め込む工程を含む、末梢血管を治療する方法であって、スキャフォールドが、1つのリングあたり12個のクラウンを含む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有し、最大2つのリンクが実質的にすべての隣接するリング対を接続し、スキャフォールドが、28日後の後期管腔損失を実質的に減少させる方法がある。例えば、後期管腔損失は、5～6mmの平均的な血管の大きさについて約0.4mmまたは1mm未満である。臨床上、これは、シロリムス溶出SMARTステントについての約0.4～0.6mmまたは地金ステントについての>1.0mmと比較して、SFAにおいて6～9カ月で最大0.5mmのステント内後期損失しか生じさせないことが予想される。

10

【0025】

[0025] 本明細書中で言及されるすべての公報および特許出願は、個々の公報または特許出願が参照により組み込まれるものとしてあたかも詳細かつ個々に示されたのと同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。組み込まれた公報または特許と本明細書との間に単語および／または言い回しの何らかの矛盾した使用がある限り、これらの単語および／または言い回しは、本明細書で使用されるものと一致した意味を有するものとする。

20

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】[0026]スキャフォールドに形成される、変形された高分子チューブの斜視図である。

30

【図2】[0027]スキャフォールドの第1の実施形態によるスキャフォールドパターンの部分平面図である。

【図3】[0028]スキャフォールド構造の部分斜視図である。

【図4】[0029]スキャフォールドの第2の実施形態によるスキャフォールドパターンの部分平面図である。

【図5A】[0030]断面VA - VAで取った図4のスキャフォールドパターンの一部の平面図である。

【図5B】[0031]断面VB - VBで取った図2のスキャフォールドパターンの一部の平面図である。

【図6A】[0032]本開示の態様によるスキャフォールドの特徴の例を示す表である。

【図6B】本開示の態様によるスキャフォールドの特徴の例を示す表である。

40

【図7】[0033]V76スキャフォールド設計の3点曲げ試験の結果を、V62スキャフォールドおよびWO2011094621に記載のV59スキャフォールドと比較する図である。

【図8】[0034]曲げ疲労試験の結果をV76スキャフォールド、V62スキャフォールド、およびV59スキャフォールド間で比較する図である。

【図9】[0035]10%静的圧縮および伸長についての軸方向力を、V76スキャフォールド、V62スキャフォールド、およびV59スキャフォールド間で比較する図である。

【図10】[0036]大腿動脈のモデル内に含まれたときのV76スキャフォールドの軸方向負荷の1カ月および6カ月のシミュレーションについて、V76スキャフォールドのクラウンおよびリンクにおける平均および標準偏差破壊を示す図である。

50

【図11】[0037]径方向強度をV76スキャフォールド、V62スキャフォールド、およびV59スキャフォールド間で比較する図である。

【図12】[0038]径方向剛性をV76スキャフォールド、V62スキャフォールド、およびV59スキャフォールド間で比較する図である。

【図13】[0039]V76スキャフォールドの急激な反跳を、V59スキャフォールドおよびV62スキャフォールドならびにWO2011094621に記載のV2スキャフォールドと比較する図である。

【図14】[0040]圧縮復元をV76スキャフォールド、V62スキャフォールド、およびV59スキャフォールド間で比較する図である。

【図15】[0041]展開から破壊までをV76スキャフォールド、V62スキャフォールド、およびV59スキャフォールド間で比較する図であり、V76がV59よりも大きい直径で重大な破壊を発生させ始める様子を示す図である。 10

【図16】[0042]締付け剛性をV76スキャフォールド、V62スキャフォールド、およびV59スキャフォールド間で比較する図である。

【図17】[0043]ストラットおよびリンクの不連続、破壊、または破損のパーセンテージを、異なる数のクラウンおよび/また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比較する図である。

【図18】[0044]ストラットおよびリンクの不連続、破壊、または破損の総数を、図17のいくつかのスキャフォールド設計間で数える図である。

【図19】[0045]埋込み後28日における、いくつかのスキャフォールド設計間の生体内後期管腔損失を比較する図である。 20

【図20】[0046]図19の後期管腔損失についての統計的有意性の値(t-試験)を示す図である。

【図21】[0047]異なるスキャフォールドについての埋込み後28日における直径狭窄のパーセンテージを比較する図である。

【図22】[0048]いくつかの異なるスキャフォールドについての急激な反跳のパーセンテージを比較する図である。

【発明を実施するための形態】

【0027】

[0049] 本開示を以下のように進める。最初に、後の開示の過程にわたって使用され得る用語の定義について説明する。変形された高分子チューブを前駆体から形成するためのプロセスの実施形態が示される。本開示によれば、圧縮復元可能なバルーン拡張型スキャフォールドは、破壊靭性を含むスキャフォールドの機械的特性を高めるようになっているプロセスにより形成されるチューブ(図1)から切断される。次に、いくつかの実施形態によるスキャフォールドパターンについて論じる。スキャフォールドパターンの例が挙げられる。この議論において、高分子スキャフォールドの剛性、強度、クリンプ、および展開において重要な役割を果たすことがわかっているスキャフォールドの態様について言及する。最後に、本発明の実施形態の典型例および観察結果の説明ならびに克服課題を含めて、非臨床試験結果および生体内試験結果について論じる。これらの例では、本発明の態様のさらなる認識、すなわち、高い柔軟性、末梢動脈における低い破壊率またはパーセンテージ、および少ない後期管腔損失を有するバルーン拡張型スキャフォールド得ることができる。 30

【0028】

[0050] 本開示の目的のため、以下の用語および定義が適用される。

【0029】

[0051] 「基準血管直径」(RVD)は、正常であるか、または病変が最小であると思われる、血管の患部に隣接する領域の血管の直径である。

【0030】

[0052] 「最小管腔直径」(MLD)は、直径の最大減少部位における血管の患部の直径である。 40

50

【0031】

[0053] 「%直径再狭窄」(%DS)は、基準血管直径および最小管腔直径の間のパーセンテージの差(RVD-MLD)/RVDである。

【0032】

[0054] 「初期獲得径」は、術前の最小管腔直径と術後の最小管腔直径との差として定義される。

【0033】

[0055] 「後期損失」は、術後または経皮的冠動脈形成術(PCI)後の最小管腔直径と、経過観察時の最小管腔直径との差として定義される。

【0034】

[0056] 「急激な反跳」は、血管内の埋込み後、最初の約30分以内のスキャフォールド直径のパーセンテージの低下として定義される。

10

【0035】

[0057] 「膨張直径」または「拡張直径」は、スキャフォールドを血管内に埋め込むためにスキャフォールドの支持バルーンが膨張されてスキャフォールドがそのクリンプ構成から拡張されるときにスキャフォールドが達成する最大直径を指す。膨張直径は、公称バルーン直径を超える拡張後直径を指してもよい。例えば、6.5mm半順応PEBAバルーンは約7.4mmの拡張後直径を有する。スキャフォールド直径は、バルーン圧力によってその膨張直径を達成した後、バルーンが除去された後に血管の壁によって与えられる反跳効果および/または圧縮力に起因して、ある程度まで直径が減少する。

20

【0036】

[0058] ガラス転移温度(以下、「Tg」と称する)は、高分子のアモルファス領域が大気圧で脆弱なガラス質状態から固体変形可能状態または延性状態に変化する温度である。言い換えると、Tgは、高分子の鎖で部分運動が始まる温度である。所定の高分子のTgは、加熱速度に依存し得るものであり、高分子の熱履歴によって影響され得る。さらに、高分子の化学的構造は、高分子鎖の移動性に影響を与えることにより、ガラス転移に大きく影響を及ぼす。

【0037】

[0059] 「応力」とは、対象材料中の面内の小領域を通じて作用する力の場合のように、単位面積当たりの力を指す。応力は、それぞれ垂直応力および剪断応力と呼ばれる、面に対して垂直および平行な成分に分けることができる。引張応力は、例えば、対象材料の拡張をもたらす(長さを増大させる)応力の垂直成分である。加えて、圧縮応力は、対象材料の圧縮をもたらす(長さを減少させる)応力の垂直成分である。

30

【0038】

[0060] 「歪み」は、所定の応力または負荷で材料に生じる拡張または圧縮の大きさを指す。歪みは、当初の長さの割合またはパーセンテージとして、すなわち、長さの変化を当初の長さで割った値として表されてもよい。したがって、歪みは、拡張の場合にはプラスであり、圧縮の場合にはマイナスである。

【0039】

[0061] 「弾性率」は、材料に印加される単位面積当たりの応力または力の成分を、印加力によってもたらされる印加力の軸に沿う歪みで割った比率として定義されてもよい。例えば、材料は、引張弾性率および圧縮弾性率の両方を有する。

40

【0040】

[0062] 「韌性」または「破壊韌性」は、破壊前に吸収されるエネルギーの量、あるいは、同時に、材料を破壊するために必要とされる仕事量である。韌性の1つの指標は、ゼロ歪みから破断時の歪みまでの応力-歪み曲線下の面積である。応力は材料に作用する引張力に比例し、歪みはその長さに比例する。その結果、曲線下の面積は、高分子が破壊する前に伸長する距離にわたる力の積分に比例する。この積分はサンプルを破壊するために必要な仕事(エネルギー)である。韌性は、サンプルがその破壊前に吸収できるエネルギーの指標である。韌性と強度との間には違いがある。強いが頑丈ではない材料は脆弱である

50

と言われる。脆性材料は強いが、破壊前にあまり変形することができない。

【0041】

[0063] 本明細書中で使用される場合、用語「軸方向」および「長手方向」は、置き換え可能に使用され、ステントの中心軸もしくは管状構造の中心軸と平行もしくは略平行な方向、配向、またはラインを指す。用語「周方向」は、ステントまたは管状構造の外周に沿う方向を指す。用語「径方向」は、ステントの中心軸または管状構造の中心軸に対して垂直または略垂直でかつ周方向の特性、すなわち、径方向強度を表すために時として使用される方向、配向、またはラインを指す。

【0042】

[0064] 用語「圧縮復元（crush recovery）」は、スキャフォールドが締付け負荷または圧縮負荷からどのように復元するかを表すために使用され、一方、用語「圧縮抵抗（crush resistance）」は、スキャフォールドの永久変形を引き起こすために必要とされる力を表すために使用される。良好な圧縮復元性を持たないスキャフォールドまたはステントは、圧縮力の除去後にその当初の直径まで実質的に戻らない。前述したように、所望の径方向力を有するスキャフォールドまたはステントは、許容できない圧縮復元を有し得る。所望の圧縮復元を有するスキャフォールドまたはステントは、許容できない径方向力を有し得る。スキャフォールドの圧縮復元および圧縮抵抗の態様は、米国特許出願第20110190871号にさらに詳細に記載される。10

【0043】

[0065] 図2に示す高分子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ためのプロセスは、米国特許出願第12/558,105号(整理番号62571.382)に記載されたプロセスであつてよい。以下で記載するように、所望のスキャフォールド直径、厚さ、および材料特性を有する図1のチューブを製造するために、「変形される」前駆体について言及する。スキャフォールドのための開始チューブにおいて所望の特性をもたらすためにチューブが変形される前、あるいは、一部の実施形態では拡張される前に、前駆体が形成される。前駆体は、型を通してその後に押し出される高分子の溶融温度を超えて加熱される未加工PLLA樹脂材料で始まる押出プロセスによって形成されてもよい。その後、一例では、拡張されたPLLAチューブを形成するための拡張プロセスは、PLLAガラス転移温度(すなわち、60~70)を超えるが溶融温度(165~175)を下回る温度、例えば約110~120までPLLA前駆体を加熱することを含む。20

【0044】

[0066] 前駆体チューブはブロー成形プロセスによって径方向および軸方向に変形される。この場合、変形はチューブの長手方向軸に沿って所定の長手方向速度で徐々に生じる。後述するように、変形は、チューブが図2のスキャフォールドに形成される前にチューブの機械的特性を改善する。チューブ変形プロセスは、高分子鎖を径方向および/または二軸方向に配向するようになっている。再配列を引き起こす配向または変形は、変形プロセス中に材料結晶化度および結晶形成のタイプに影響を与えるように、処理パラメータ、例えば圧力、熱(すなわち、温度)、変形速度の正確な選択にしたがって行なわれる。30

【0045】

[0067] 代替実施形態では、チューブは、ポリ(L-ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ(D-ラクチド-コ-グリコリド)（「PLGA」）、ポリカプロラクトン（「PCL」）、これらの単量体のいずれかを組み合わせる任意の半結晶共重合体、またはこれらの高分子の任意の混合物から作製されてもよい。スキャフォールドのための材料選択は、多くの末梢血管位置、特に手足付近にある末梢血管位置と関連付けられる複雑な負荷環境を考慮に入れるべきである。米国特許出願第13/525,145号(整理番号104584.43)に例が記載されている。40

【0046】

[0068] 大腿動脈は、様々な力が器具を同時に圧縮し、ねじり、伸長させ、あるいは、短くするため、脈管インプラントに対して動的な環境を与える。力の印加は、点荷重と分布50

荷重との間で、または、その組合せで、かつ時間に応じて変動し得る。最近の結果は、高結晶質 P L L A から作製される生体吸収性のスキャフォールドが、血管に作用する恒久的で一定の外向きの径方向力をもたらすことなく圧縮復元を行うことができるこことを示した。恒久的で一定の外向きの径方向力は、ニチノールの自己拡張型ステントに伴う後期臨床問題の原因となる場合がある。しかしながら、生体吸収性のスキャフォールドに伴う残りの課題は、それらのスキャフォールドを時間に応じて最適に破壊耐性にすること、すなわち、様々な動的負荷環境下でスキャフォールドの疲労寿命または生存性を改善することである。スキャフォールド、特に末梢血管に埋め込まれるスキャフォールドにおいては、破壊靭性を向上させる必要性が引き続きある。

【0047】

10

[0069] 脈管スキャフォールドの破壊抵抗は、設計および材料に依存するだけでなく、製造プロセスおよび展開パラメータにも依存する。したがって、特に、スキャフォールドを均一に拡張させて展開させることができるようにするプロセス、設計、および送達システムを有する必要がある。不均一な展開の結果として、場合により、スキャフォールドの様々なストラットおよびクラウンが非常に異なる力および動きに晒され、それにより、疲労寿命に悪影響が及ぶ可能性がある。

【0048】

[0070] 疲労特性を向上させる代替方法は、軸方向柔軟性の導入、および、特にコネクタリンクにおける予め設計された破壊点の使用である。破壊点は、実際の破壊、例えばひび割れや亀裂またはインプラントにおいて分布される小寸法の破壊の前駆体として機能し得る。亀裂またはひび割れの分布またはパターンは、特定の負荷、例えばねじれ、径方向力、引張りなどに晒されるときにスキャフォールドの予期される靭性のうちの1つを決定付ける、または知らせる場合がある。しかしながら、亀裂形成と結合した負荷環境との間的一般的に非常に非線形な関係に起因して、すなわち、同時に印加されて時間的に変化する曲げ、ねじれ、および、軸方向負荷に起因して、そのような予測方法をすべての状況に適用できない場合があることを理解されたい。

20

【0049】

[0071] 疲労特性を向上させる代替方法は、以下でさらに詳しく論じられるように、軸方向柔軟性の導入、および、予め定められた破壊点、特にコネクタリンクまたはその近傍における破壊点の使用である。

30

【0050】

[0072] 約 7 mm の直径および約 200 ミクロンの壁厚、より具体的には 8 mm の直径および 280 ミクロンの壁厚を有する図 1 のチューブにおいては、拡張温度が華氏 235 ± 5 度であり、拡張圧が 110 ± 10 psi であり、拡張速度が 0.68 ± 0.20 mm / 秒である。

【0051】

[0073] 高分子チューブが受ける径方向拡張の度合いは、引き起こされる周方向の分子配向および結晶配向の度合い、ならびに周方向の強度を部分的に特徴付けることができる。径方向拡張の度合いは、R E 比 = (拡張されたチューブの内径) / (チューブの当初の内径) として定義される径方向拡張 (「RE」) 比によって定量化される。また、R E 比は、R E % = (RE 比 - 1) × 100 % として定義されるパーセンテージとして表すこともできる。高分子チューブが受ける軸方向伸長の度合いは、引き起こされる軸方向の分子配向および結晶配向、ならびに軸方向の強度を部分的に特徴付けることができる。軸方向伸長の度合いは、A E 比 = (拡張されたチューブの長さ) / (チューブの当初の長さ) として定義される軸方向伸長 (「AE」) 比によって定量化される。また、A E 比は、A E % = (AE 比 - 1) × 100 % として定義されるパーセンテージとして表すこともできる。好ましい実施形態では、R E が約 400 % であり、A E が 40 ~ 50 % である。

40

【0052】

[0074] 図 1 の補強され強化された円筒形の高分子チューブは、スキャフォールド構造に形成され、一実施形態では、図 2 に示すようなパターン 200 (パターン 200 は平面図

50

または扁平な図で示される)を形成する複数のストラット230およびリンク234を有する構造に形成され、パターンは、クリンプ前、および、バルーン拡張によって血管内でスキヤフォールドがそのクリンプ状態からその展開状態に塑性変形または不可逆変形された後のスキヤフォールドにおけるパターンに関する。したがって、図2のパターン200は(図3に三次元空間で部分的に示されるように)管状スキヤフォールド構造を表しており、そのため、軸A-Aがスキヤフォールドの中心軸または長手方向軸と平行である。図3は、クリンプ前または展開後の状態のスキヤフォールドを示している。図3からわかるように、スキヤフォールドは、全体が管状体を画定するストラットおよびリンクの骨格を備える。図1の円筒形の変形チューブは、レーザ切断装置により、好ましくは切断中に冷却剤としてヘリウムガスを使用するピコ秒緑色レーザにより、図2、図3に示されるストラットおよびリンクからなるこの開放骨格に形成されてもよい。

10

【0053】

[0075] 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されたリング212を含む。8個のクラウンまたはクレストがストラットにより形成される。リング212は、それぞれ軸A-Aに平行に延びる2つ以下のリンク234により隣接するリングに接続される。スキヤフォールドパターン(パターン200)のこの第1の実施形態では、2つのリンク234が、図2ではその左右にリングを有するリングを示す内部リング212を、2つの隣接するリングのそれぞれに対して接続する。したがって、リング212bは、2つのリンク234によってリング212cに接続されるとともに、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(図示せず)は、1つの他のリングのみに接続される端部リングである。

20

【0054】

[0076] リング212は、クラウン207、209、210で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、クラウン209(W-クラウン)およびクラウン210(Y-クラウン)でストラット230と接合される。クラウン207(自由クラウン)にはリンク234が接続されない。ストラット230は、クラウン中心から一定の角度を成してクラウン207、209、210から延びることが好ましい。すなわち、リング212は、正弦波曲線のパターン200とは対照的に、形状が略ジグザグである。このように、本実施形態では、隣接するクラウン207、209/210間の長手方向距離であるリング212の高さは、クラウンで接続する2つのストラット230の長さと、クラウン角度とから得ることができる。一部の実施形態では、リンク234が自由もしくは非接続クラウン、W-クラウン、またはY-クラウンに接続されるかどうかに応じて、異なるクラウンでの角度が変動する。

30

【0055】

[0077] リング212のジグザグ変動は、主に、スキヤフォールドの外周にわたって(すなわち、図2のB-B方向に沿って)生じる。ストラット212の中心軸は、主に、スキヤフォールドの長手方向軸から略同じ径方向距離に位置する。理想的には、リングを形成するストラット間での略すべての相対的な動きは、クリンプ中および展開中において、径方向ではなく軸方向で生じる。以下でさらに詳しく説明するが、高分子スキヤフォールドは、多くの場合、位置ずれおよび/または不均一な径方向負荷が加えられることに起因して、この様式で変形しない。

40

【0056】

[0078] リング212は、クリンプ中に小さい直径まで潰すことができ、また、血管内の展開中に大きい直径まで拡張させることができる。本開示の一態様によれば、クリンプ前直径(例えば、軸方向および径方向に拡張されたチューブの直径であり、該チューブからスキヤフォールドが切断される)は、常に、送達バルーンが膨張時にもたらすことができる最大拡張スキヤフォールド直径よりも大きいか、または等しい。

【0057】

[0079] スキヤフォールド構造の第2の実施形態は、図4に示されるパターン300を有する。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

50

る長手方向に離間されたリング312を含む。各リング312には、12個のクレストまたはクラウンがストラットにより形成される。リング312は、軸A-Aに平行にそれぞれ延びる2つ以下のリンク334によって隣接するリングに接続される。図2に関連するリング212、ストラット230、リンク234、およびクラウン207、209、210と関連付けられる構造の先の説明は、第2の実施形態ではパターン300の各リング312に、8個ではなく12個のクレストまたはクラウンがあることを除いて、第2の実施形態のそれぞれのリング312、ストラット330、リンク334、およびクラウン307、309、310にも適用される。

【0058】

[0080] 図5Aおよび図5Bは、各パターン300、200と関連付けられる閉鎖セル要素の繰返しパターンの態様をそれぞれ示す。図5Aは、仮想ボックスVAによって境界付けられるパターン300の一部を示し、図5Bは、仮想ボックスVBによって境界付けられるパターン200の一部を示す。これらの図にはセル304およびセル204がそれぞれ示される。図5A、図5Bでは、垂直軸基準が軸B-Bおよび長手方向軸A-Aによって示される。パターン200では、リング212のそれぞれの対によってそのような2つのセル204が形成される。例えば、2つのセル204は、リング212b、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は、リング212a、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などである。同様に、2つのセル304は、リング312b、312cと、このリング対を接続するリンク334とより形成され、別の2つのセル304は、リング312a、312bと、このリング対を接続するリンクにより形成されるなどである。
10

【0059】

[0081] 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されたリング312b、312c部分と、リング312b、312cを接続する周方向に離間した平行なリンク334a、334cとによって境界付けられる。リンク334b、334dは互いに平行に延び、セル304を図4の左右に隣接するリングにそれぞれ接続する。リンク334bはW-クラウン309でセル304に接続する。リンク334dはY-クラウン310でセル304に接続する。「W-クラウン」とは、ストラット330とリンク336との間で延びるクラウン310の角度が鋭角である(90°よりも小さい)クラウンのことである。「Y-クラウン」とは、ストラット330とリンク334との間で延びるクラウン309の角度が鈍角である(90°よりも大きい)クラウンのことである。Y-クラウンおよびW-クラウンに関する同じ定義がセル204にも適用される。セル304においては8個の接続されない、または「U-クラウン」307が存在し、これらのクラウンは、クラウンで接続されるリンク334を欠く8個のクラウンとして理解されてもよい。セル304においては、Y-クラウンとW-クラウンとの間に常に2つのU-クラウンが存在する。
20

【0060】

[0082] 図5Aのセル304のさらなる態様は、それぞれのクラウン307、309、310における角度を含む。これらの角度は図6Aで特定される。パターン300を有するスキヤフォールドにおいては、ストラット330がストラット幅363とストラット長さ364とを有し、リンク334がリンク幅363を有する。それぞれのリング312はリング高さ365を有する。クラウンにおける半径は一般に互いに等しくない。クラウンの半径は図6Aで特定される。パターン300のセル304は、図示のようにW-クラウンおよびY-クラウンの両側に2つのU-クラウンを常に有することによって、対称のセルとみなすことができる。
30

【0061】

[0083] 図5Bを参照すると、セル204の空間236は、図示のように長手方向に離間されたリング212b、212cの部分と、これらのリングを接続する周方向に離間された平行なリンク234a、234cとによって境界付けられる。リンク234b、234dは、セル204を図2の左右に隣接するリングにそれぞれ接続する。リンク234bは
40

10

20

30

40

50

W - クラウン 209 でセル 236 に接続する。リンク 234d は Y - クラウン 210 でセル 236 に接続する。セル 204 においては 4 つのクラウン 207 が存在し、これらのクラウンは、クラウンで接続されるリンク 234 を欠く 4 つクラウンとして理解されてもよい。セル 204 は、図示のように W - クラウン および Y - クラウン の両側に 1 つの U - クラウンを常に有することによって、対称のセルとみなすことができる。

【 0 0 6 2 】

[0084] 図 5B のセル 204 のさらなる態様は、それぞれのクラウン 207、209、210 における角度を含む。これらの角度は、図 5B では、それぞれがクラウン 207、209、210 と関連付けられる角度 267、269、268 として特定される。パターン 200 を有するスキヤフォールドにおいては、ストラット 230 がストラット幅 263a とストラット長さ 264 とを有し、クラウン 207、209、210 がクラウン幅 270 を有し、リンク 234 がリンク幅 263b を有する。それぞれのリング 212 はリング高さ 265 を有する。クラウンの半径は、図 5A では、内側半径 262 および外側半径 263 として特定される。

【 0 0 6 3 】

[0085] V76 および V80 は、いずれも対称セル設計を有する。「対称」セル設計（図 5A、図 5B に示す）は、W - クラウン または Y - クラウン の両側に同数の U - クラウン を有する。非対称セル設計の例は、米国出願第 2011 / 0190871 号に記載されたような V23 スキヤフォールドパターンである。

【 0 0 6 4 】

[0086] V80 と V76 との大きな差は、V76（ならびに以下で説明する他の設計）が 8 個のクラウンと 2 つのリンクとを有するが、V80 設計は 12 個のクラウンと 2 つのリンクとを有することである。V80 は、他の設計よりも多くのクラウンを有し、したがって、より短いバーアームを有するため、ストラットの密度が高くなる。例えば、60mm の V80 スキヤフォールドは、1 スキヤフォールド当たり 33 個のリングと合計 396 個のリングストラットとを有し、これは V76 設計の 1 スキヤフォールド当たり合計 216 個のリングストラット（1 リング当たり 27 リング × 8 ストラット）、および V59 の 1 スキヤフォールド当たり 200 個のリングストラットと比較され得る。生体内試験により、V80 において、ストラットの密度が高いと後期管腔損失が減少することがわかっている。

【 0 0 6 5 】

[0087] 米国特許出願第 13 / 194,162 号（整理番号 104584.19）に詳述されるようなスキヤフォールドのクリンプは、高分子のガラス転移温度よりも低いガラス転移温度に近い温度まで高分子材料を加熱することを含む。一実施形態では、クリンプ中のスキヤフォールドの温度は、PLLA におけるガラス転移温度よりも約 5 ~ 10 ° 低い温度まで上昇される。最終クリンプ直径までクリンプされると、最終ドウェル期間にわたってクリンプジョーが最終クリンプ直径で保持される。圧縮復元を成す高分子スキヤフォールドをクリンプするこの方法は、クリンプジョーが解放されるときの反跳を減らすために有益である。最終ドウェル期間の後、スキヤフォールドがクリンパから取り外され、直ちに拘束シースでスキヤフォールドを覆って反跳を最小限にする。このようなシースの例が、米国特許出願第 13 / 118,311 号（62571.534）に記載されている。

【 0 0 6 6 】

スキヤフォールド設計の試験

[0088] 表 1 は、図 7 ~ 図 22 に示され以下で説明するように、生体外および生体内で試験して様々な性能特徴を評価し比較した、様々なスキヤフォールドの特徴の概要を示す。

【 0 0 6 7 】

10

20

30

40

【表1】

スキャフ オールド タイプ	表1ースキャフォールドタイプ パターン				
	壁厚 (in)	チューブ外 径 (nm)	クラウンの 数	隣接するリ ングを接続 するリンク	材料
S-1、S-2	米国特許出願第13/118,311号(整理番号62571.534)を参照				
V2	.008	7	9	3	PLLA
V23-008	.008	7	9	3	PLLA
V23-014	.014	9	9	3	PLLA
V59	.011	8	8	4	PLLA
V62	.011	7	9	3	PLLA
V76	.011	7	8	2	PLLA
V78	.011	7	8	2	PLLA
V79	.011	7	8	2	PLLA
V79	.011	8	8	2	PLLA-PCL(90/10)
V80	.011	7	12	2	PLLA

【0068】

[0089] 図7～図16は、V76スキャフォールドおよび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の完全な説明は米国特許出願第2011/0190871号を参照)と比較するために使用された様々な生体外試験の結果を示す。これらの試験は、径方向強度および/または剛性、急激な反跳、圧縮復元、締付け剛性、およびスキャフォールドの繰返し負荷後のスキャフォールドの疲労または破壊の判定を対象とした。

【0069】

[0090] 試験開始に先立ち、スキャフォールドは、外径約0.085までクリンプされ(クリンパヘッド内で)、E-ビーム放射により滅菌された後、6.0mmバルーンを使用して6.4mm外径まで拡張された。スキャフォールドはPLLAから作製され、二軸方向に拡張されたチューブから、前述したプロセスを使用して切断された。試験を行って、異なる試験条件下におけるV59スキャフォールド、V62スキャフォールド、およびV76スキャフォールドに見られる破壊靭性、または不連続なストラット、亀裂のあるストラット、または破壊されたストラットの数を評価した。

【0070】

[0091] 図7は、3点曲げ試験の結果をV59スキャフォールド、V62スキャフォールド、およびV76スキャフォールド間で比較する。図8は、曲げ疲労試験の結果をV59スキャフォールド、V62スキャフォールド、およびV76スキャフォールド間で比較する。3点曲げ試験および曲げ疲労試験について、曲げ軸がランダムであると考えられる。すなわち、統計的結果は、スキャフォールドの曲げ軸を通り、曲げ軸に垂直な任意の軸の周りの曲げ軸についての疲労データを示す。

【0071】

[0092] 図9は、V76スキャフォールドの10%静的圧縮および伸長の軸方向力をV59スキャフォールドおよびV62スキャフォールドと比較する。

【0072】

[0093] 図10は、大腿動脈に埋め込まれたときのV76スキャフォールドの軸方向負荷の1か月および6カ月のシミュレーションについて、V76スキャフォールドのクラウンおよびリンクにおける平均および標準偏差破壊を示す表である。これらの試験について、V76スキャフォールドは、大腿動脈の軸方向負荷をシミュレートする、負荷がかかったシリコンチューブ内で、摂氏37度で7%軸方向圧縮および伸長を受けた。

【0073】

[0094] 図11は、V76スキャフォールドおよびV62スキャフォールドの径方向強度

10

20

30

40

50

をV59スキャフォールドと比較する。

【0074】

[0095] 図12は、V76スキャフォールドおよびV62スキャフォールドの径方向剛性をV59スキャフォールドと比較する。

【0075】

[0096] 図13は、V76スキャフォールドの急激な反跳をV59スキャフォールド、V2スキャフォールド(米国特許出願第2011/0190871号に記載)、およびV62スキャフォールドと比較する。

【0076】

[0097] 図14は、V76スキャフォールドの圧縮復元をV59スキャフォールドおよびV62スキャフォールドと比較する。 10

【0077】

[0098] 図15は、V76スキャフォールドの展開から破壊までをV59スキャフォールドおよびV62スキャフォールドと比較する。この図は、V76がV59よりも大きい直徑で重大な破壊を発生させ始める様子を示す。図16は、V76スキャフォールドの締付け剛性をV59スキャフォールドおよびV62スキャフォールドと比較する。

【0078】

[0099] 図17は、スキャフォールドの500000サイクルの7%軸方向圧縮(6ヶ月間の歩行に相当する)後のV59スキャフォールド、V62スキャフォールド、V76スキャフォールド、V78スキャフォールド、V79スキャフォールド、およびV80スキャフォールドについての不連続(亀裂のある、または破壊されたストラットおよびリンク)の合計のパーセンテージを示す。 20

【0079】

生体内試験

[00100] 図18～図21は、表1のスキャフォールドのそれぞれについて、埋込み後28日における最小管腔直径(MLD)または後期損失および狭窄のパーセンテージを比較する。各スキャフォールドは健康なブタモデルの大腿動脈に埋め込まれ、28日後に、血管開通性の維持における高分子スキャフォールドの有効性を評価し比較するために、外植片を取得した。埋め込まれたスキャフォールドは、ブタにより様々な度合いの股関節伸長および屈曲に晒されており、最大の股関節屈曲および膝屈曲中に、埋め込まれたスキャフォールドの約90度曲げおよび約3～15%軸方向圧縮が加えられたと考えられる。 30

【0080】

[00101] スキャフォールドは、外径約0.085までクリンプされ(クリンパヘッド内で)、E-ビーム放射により滅菌され、標準的な手順を用いて動物モデルに導入された後、6.0mmバルーンを使用して6.4mmの外径まで動脈内で拡張された。スキャフォールドはPLLA(V79のPLLA-PCLを除く)から作製され、二軸方向に拡張された管から、前述したプロセスを使用して切断された。

【0081】

[00102] 図18～図21のデータを定量的脈管分析(QVA)を用いて取得して、MLDおよび狭窄%を求めた。図中の数「n」は、図18～図21に示す平均および標準偏差値に達するために使用された外植片の数を表す。 40

【0082】

[00103] 図18は、V59スキャフォールド、V62スキャフォールド、V76スキャフォールド、V79スキャフォールド、およびV80スキャフォールドについての外植片で見られるストラット不連続の総数を数える。

【0083】

[00104] 図19は、V59スキャフォールド、V62スキャフォールド、V76スキャフォールド、V79スキャフォールド、およびV80スキャフォールドについての外植片における後期管腔損失または最小管腔直径(MLD)を比較する。

【0084】

[00105] 図20は、図19の後期管腔損失を、スキャフォールド間で示される統計的有意性と共に示す。V59スキャフォールドデータと比較したV80スキャフォールドデータの0.011のp値(t-試験)が存在する。以下の表2は、スキャフォールドの特徴の概要を示す。「ACL」および「CRF」は、生体内試験についての異なる位置を示す。

【0085】

【表2】

スキャフ オールド タイプ	狭窄 (28日) (%)	後期管腔 損失(28 日)(mm)	軸方向疲労 (6カ月)		剛性 (N/mm)	生体内破 壊 (28日)	急激な反 跳(%)
			ストラ ット	リンク			
	図21	図19	図17	図17	図16	図18	図13およ び22
V2	18(ACL)	1.6(ACL)	-	-	0.15*	19	2.5
V23-008	10(ACL)	1.8(ACL)	-	-	0.20*	18	-
V23-014	6(ACL)	1.0(ACL)	-	-	0.39*	-	-
V59	24(CRF)/ 10(ACL)	1.5(CRF)/ 2.1(ACL)	8.1	31.7	0.54*	38(ACL)/ 28(CRF)	3.2
V62	-	-	2.3	15.7	0.34	-	3.8
V76	13(CRF)	1.0(CRF)	0.58	4.23	0.50	11	3.3
V78	16	1.6	0.60	0.00	-	16	4
V79	12	1.4	0.89	0.00	-	13	1
V79 (PLLA- PCL)	37	1.3	-	-	-	1	13
V80	12	0.4	0.00	0.00	-	8	8

【0086】

[00106] 図17を参照すると、クレストの数が多いと、V80スキャフォールドに特有の柔軟性が与えられ、その結果、500000サイクルの7%圧縮(6カ月間の歩行に相当する)を用いて軸方向疲労特性が評価されるときに、他のスキャフォールドよりも耐破壊性が高くなる。低破壊率も十分に説明され、図18に示すように生体内試験との良好な相関を示す。

【0087】

[00107] V80スキャフォールドは、他のスキャフォールドよりもスキャフォールドの長さ当たりのストラットの数が多いため、ストラットの幅をより小さくする必要があり、その結果、V80スキャフォールドの径方向強度が、他の2リンクスキャフォールド(V76~V79)よりも大幅に低くなる。

【0088】

[00108] 径方向強度および剛性は、スキャフォールド特性と同義と考えられることがある。したがって、この観点によれば、V80設計は他のスキャフォールドと比べて開通性を維持する能力が低いと思われる。しかしながら、図19に見られるように、V80スキャフォールドは、破壊パーセンテージおよび/または破壊率が同様である場合でも、例えば、V79をV80と比べた場合でも、さらに径方向に剛性の他のスキャフォールドよりも大幅に小さい後期損失を示す。図20に示すように、より小さい後期損失は、他のスキャフォールド設計に対して28日で統計的有意性を示す。

【0089】

[00109] 特定の理論に縛られることを望まないが、V80設計が大幅に小さい後期損失を示す理由についての説明は、ストラットの数が多いこと、または密度が高いことにあると考えられる。ストラットの数が多いほど、V80は、より多くのスキャフォールディング(より大きい表面積およびより多くの支持)をもたらす。特に、ストラットが破壊しているときには、血管を押し戻すためのさらに大きな支持が存在する。このV80の態様は

10

20

30

40

50

、以下のように理解してもよい。同数の破壊については、ストラットクラウン構造の総数に対する非機能ストラットクラウン構造のパーセンテージが低い。したがって、他の設計の場合と同数の破壊があり得るが、V80は、すべての破損したクラウンストラット構造に対して多数の完全なクラウンストラット構造を有するため、血管管腔面を覆うさらにより良好またはより一貫したスキヤフォールディングをもたらすことができる。

【0090】

[00110] 図21は、クラウンの数がより少ないが壁厚がより大きいV23-014スキヤフォールドによって、V80よりも狭窄のパーセンテージが低くなることを示す。これは、より厚い壁によって、同一の負荷条件についてのストラットの平均応力が減少するため、スキヤフォールドストラットの疲労寿命が増加する（すなわち、破壊がより少ない）ことにより説明できる。10

【0091】

[00111] 図22は、V78スキヤフォールド、V79スキヤフォールド、V80スキヤフォールド、およびV79スキヤフォールドについての急激な反跳を示す。

【0092】

膝下(BKN)の適用

[00112] 一実施形態では、膝下(BTK)の適用における、柔軟性で長く、生体再吸収性であることを特徴とするスキヤフォールドが存在する。

【0093】

[00113] 重症肢虚血(CLI)は、末梢疾患(PAD)の最も重度の臨床症状を表す。CLIは、治療せずに放置された手足欠損およびおそらく敗血症の発現による死に最終的につながる慢性疾患プロセスである。CLI症例の病変の約30%はBTK動脈に限定され、大部分の手技がより近位の大脚部分および膝窩部分を含む。脛骨動脈の疾患は拡散されやすく、通常、長い部分の狭窄および閉塞に関連付けられる。動脈の小さい内径、重度の石灰化、遠位床の遅れ、および不良流出血管は、血管内介入に対する重要な課題を呈する。多くの血管形成技術があり、例を挙げると、技術的に成功することがかなり多いBTKバルーン血管形成術、血管内凍結形成術(cryoplasty)(Boston Scientific)、切断バルーン血管形成術、薬剤溶出バルーン、エキシマレーザアテローム切除術、回転アテローム切除術が、これらの技法の一部である。20

【0094】

[00114] PTA後の再狭窄は、依然として、中期および長期の結果に大きく影響する問題となっている。しかしながら、ステントは、腸骨大腿骨疾患と比べると、BTK血管で広く使用されることがない。主な理由は、内径が小さく、これらの血管内での流れが遅いため、ステントの血栓形成および内膜過形成の危険が高まるからである。ステント留置の従来の適応(indication)は、流れを制限する切開または弾性反跳等の、失敗した、または成功しなかった血管形成術の後の救済措置のためのものである。640人の患者のメタ分析から、失敗した、または成功しなかったバルーン血管形成術の後のBTKステント埋込みが、CLIの患者の好ましい臨床結果に関連付けられることがわかった。スキヤフォールド技術の進歩によって、BTK疾患を伴うCLIにおける主要なスキヤフォールディングを支える根拠が増えている。バルーン拡張型地金ステントおよびDES自己拡張型ニチノールステントが使用されている。いずれの場合にも、外力によって損傷を受けるか、または手足の遠位位置に別のステントを埋め込む必要があれば、患者は手術を受けなければならないか、または手足を失わなければならない。30

【0095】

[00115] BTKに対するスキヤフォールディングの例として、ポリ乳酸チューブが外径3.5mmまで拡張されて、長さ100mmの部分に切断された。チューブはレーザ切断された。「BTK_01×100mm」についてスキヤフォールド設計は、V76、V78、およびV79と同一である（すなわち2つのリンク、同相、対称、8個のクラウン）。設計概念は対称であり、連結されたW-V(1つまたは2つ)の両側に偶数のU-クラウンがあることを意味する。図示したように、概念は両側に1つのU-クラウンを有する4050

。BTK_01×100mmは、V80パターンを交互に使用することができる。これらの設計の利点は、軸方向負荷の間に、さらに良好かつ対称な変形を有することである。

【0096】

[00116] 現在、ABSORB BTKは「非対称」の28mm長さのステントを使用している。「BTK_01×100mm」設計はさらに長い(図示のように100mm)。他のスキャフォールド設計と比較する(表3)。

【0097】

【表3】

表3: V79およびABSORB BTKと比較したBTKスキャフォールド(「BTK_01×100mm」)			
	V79	ABSORB BTK	BTK_01×100mm
設計	8C-2L	6C-3L	8C-2L
長さ(mm)	NA	28	100
チューブ(mm)	7.0×0.279	3.5×0.152	3.5×0.152
BA長さ(mm)	1.74	0.86	0.78
ストラット幅(mm)	0.300	0.165	0.130
リンク幅(mm)	0.300	0.127	0.110
内径(mm)	0.18	0.31/0.07	0.10
理論最小クリンプ(mm)	02.28	1.06	1.04
理論最大拡張(mm)	9.60	3.87	4.25

10

20

【0098】

[00117] BTK_01×100mmは、概念がV79(8C-2L対称)と同様であるが、ABSORB BTKと同一のチューブから切断され、同様の動脈直径について設計される。BTK_01×100mmは、同様の理論最小クリンプおよび最大拡張直径を有する。わずかに大きい最大拡張直径を、より長い血管長さに沿って先細になるように対応させるために与えられる。

【0099】

[00118] 本発明の特定の実施形態を図示して説明したが、本発明の広い態様から逸脱することなく変更および修正を行ってもよいことが当業者には明らかであろう。したがって、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の趣旨および範囲に入るようなこのような変更および修正のすべてをその範囲に包含するものである。

30

【図1】

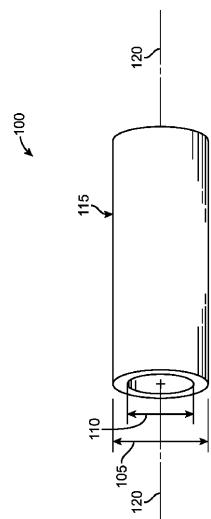


FIG. 1

【図2】

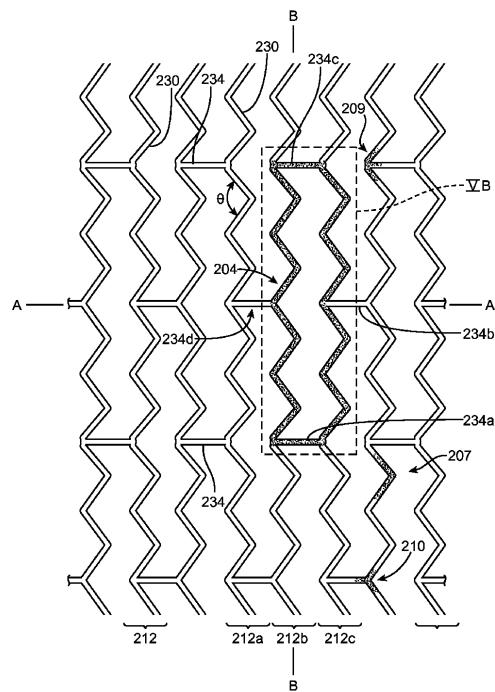


FIG. 2

【図3】

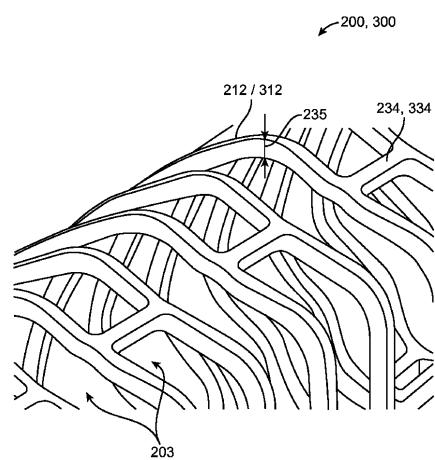


FIG. 3

【図4】

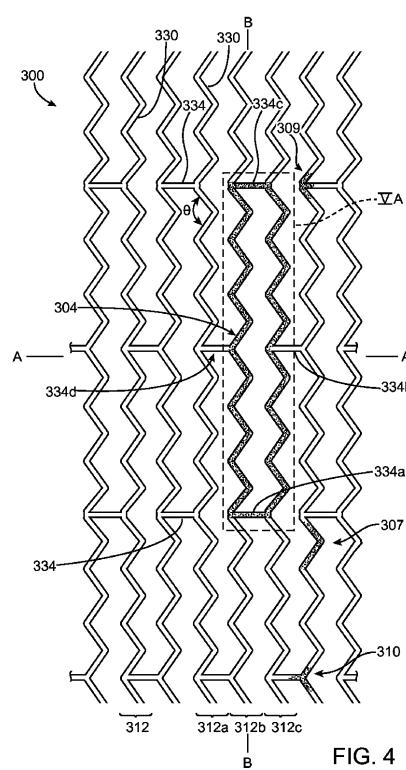


FIG. 4

【図 5 A】

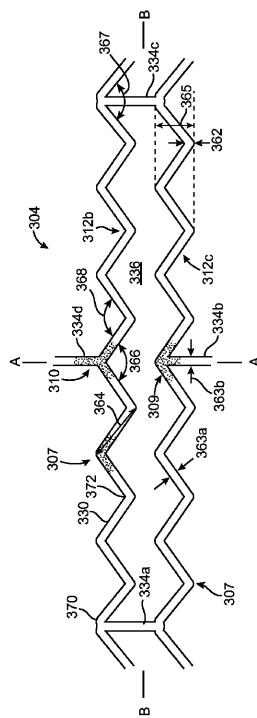


FIG. 5A

【図5B】

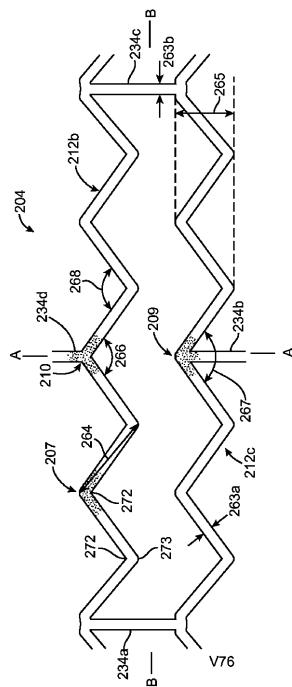


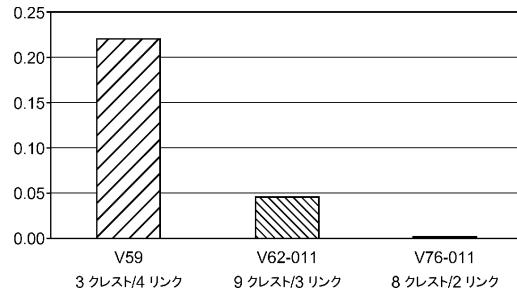
FIG. 5B

【図 6 A】

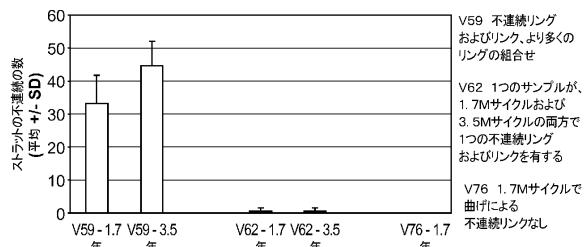
【図6B】

属性	図5B				V76	
	項目	in	mm	他		
全長	—	1.44	36.5		17	
リンクの数	—				2	
1つのリンク当たりのリンクの数	—				8	
1つのリンク当たりのリストの数	—					
切断されたチープカット	—	0.28	7			
墨厚	—	0.011	0.279			
ストラット幅	263a	0.012	0.300			
リンク幅	263b	0.008	0.200			
ストラット長さ	264	0.069	1.740			
角度 (U) - 度	268				81	
角度 (W) - 度	267				81	
角度 (Y) - 度	266				81	
内径 (U)	272	0.0071	0.18			
外径 (U)	273	0.019	0.48			
内径 (W)	272	0.0071	0.18			
外径 (W)	273	0.019	0.48			
内径 (Y)	272	0.0071	0.18			
外径 (Y)	273	0.019	0.48			

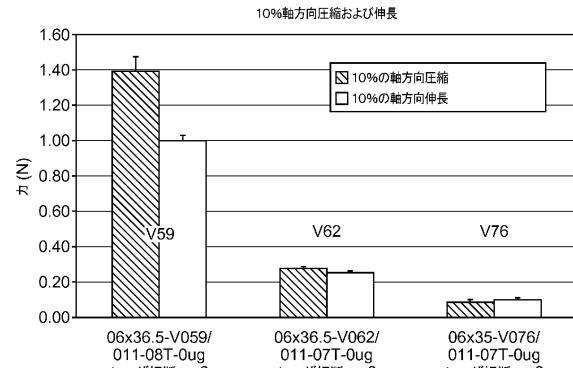
【図7】



【図8】



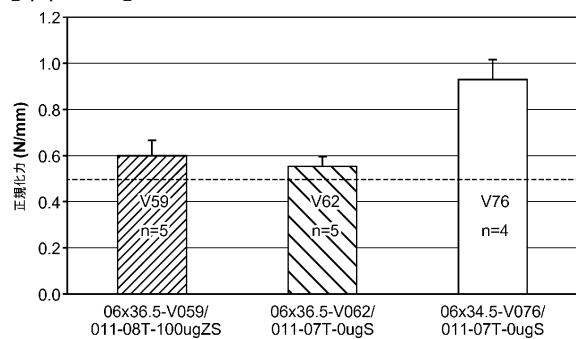
【図9】



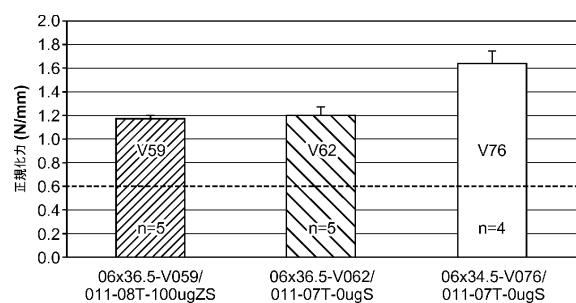
【図10】

7% 圧縮 80,000 サイクル @ 1 Hz (1ヶ月)	軸方向圧縮試験装置 (Santa Clara)		
	クラウンでの破壊	コネクタリンクでの破壊	全体の破壊
V76 (6 x 60 mm) N=5	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
7% 圧縮 500,000 サイクル @ 1 Hz (6ヶ月)			
V76 (6 x 60 mm) N=5	2.4 ± 2.30	2.2 ± 1.92	4.6 ± 2.19

【図11】



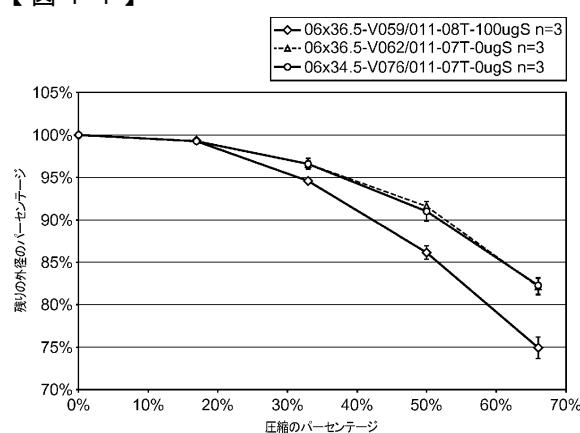
【図12】



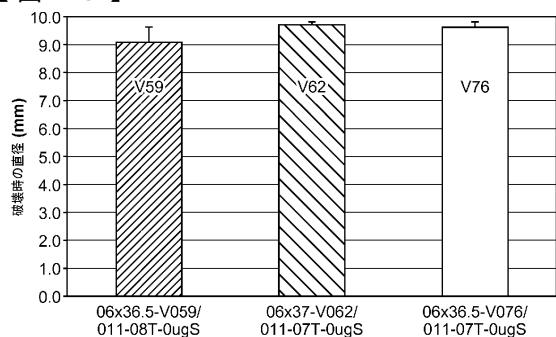
【図13】

設計	急激な反跳 %
V59	3.2 ± 0.6%
V62	3.8 ± 0.6%
V2	2.5 ± 0.5%
V76	3.3 ± 0.6%

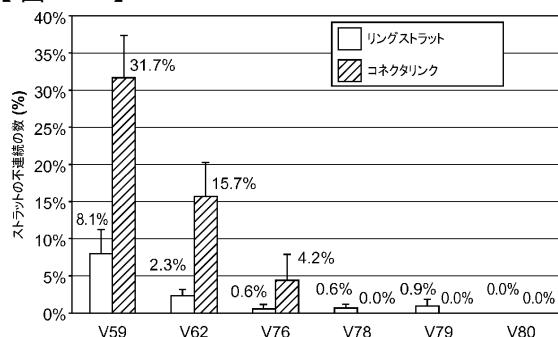
【図14】



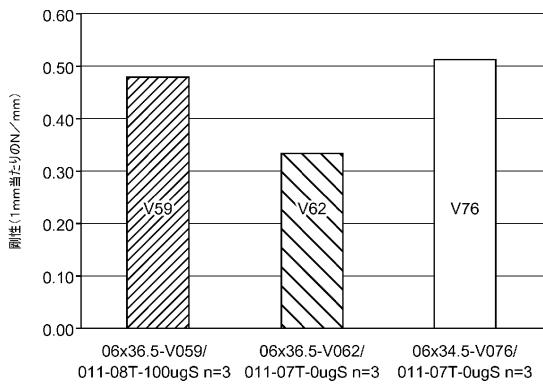
【図15】



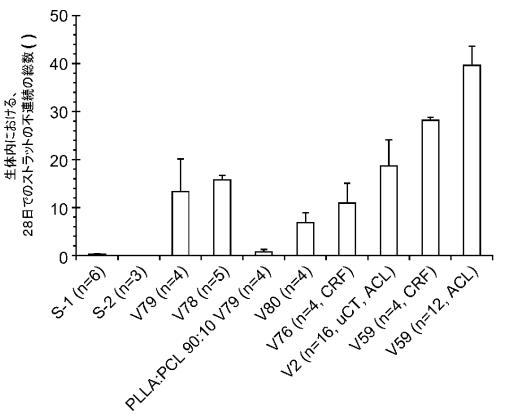
【図17】



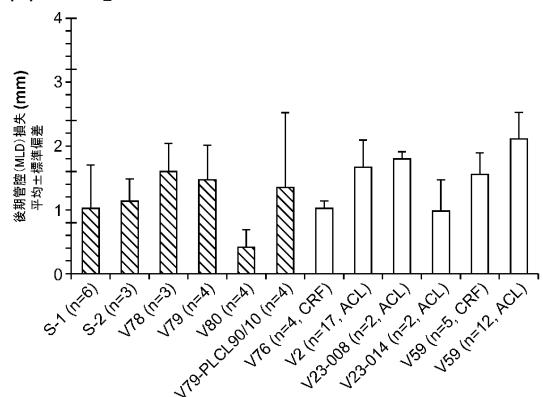
【図16】



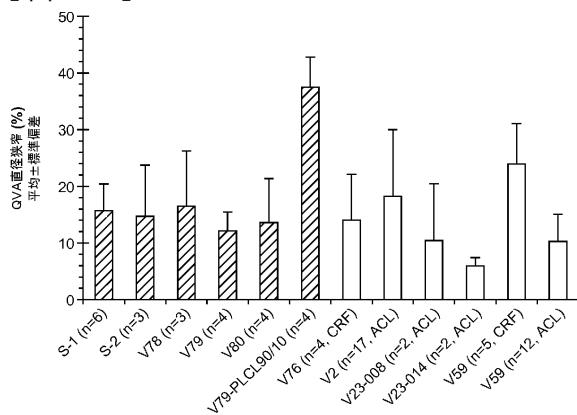
【図18】



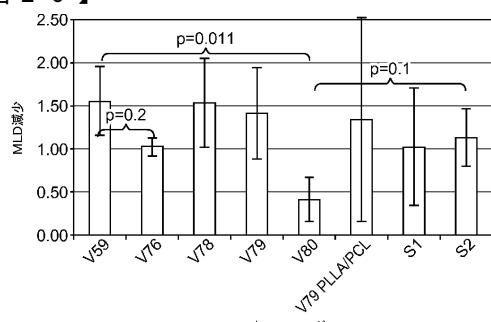
【図19】



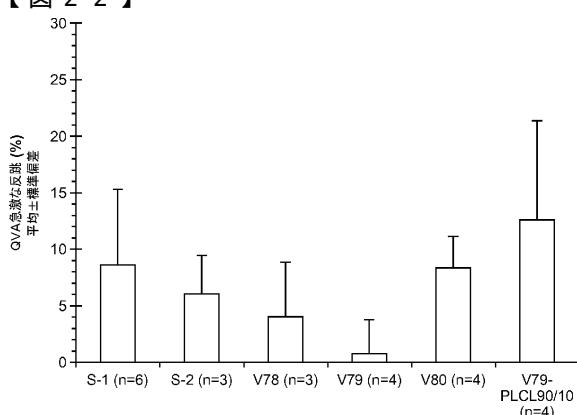
【図21】



【図20】



【図22】



フロントページの続き

- (72)発明者 エリ , エリック デイビッド
アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 94061 , レッドウッド シティ , シャンテル ウェイ
1212
- (72)発明者 ゴー ,マイケル フイ
アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 95131 , サン ノゼ , オネコ コート 1578
- (72)発明者 トロルサス , ミカエル
アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 95124 , サン ノゼ , ホスター レーン 5989
- (72)発明者 ホサイニー , サイド
アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 94544 , ヘイワード , ベロ ビュー プレイス 298
85
- (72)発明者 スミス , ジョシュア タケシ
アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 95008 , キャンベル , シャムロック ドライブ 108
2
- (72)発明者 ダバリアン , ダリウシュ
アメリカ合衆国 , カリフォルニア州 95124 , サン ノゼ , ロムフォード ドライブ 536
3

審査官 杉 崎 覚

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2011/0190871(US,A1)
米国特許出願公開第2008/0221661(US,A1)
米国特許出願公開第2006/0235505(US,A1)
米国特許出願公開第2008/0065194(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 61 F 2 / 82 - 2 / 97
A 61 L 31 / 00