

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年9月29日(29.09.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/152909 A1

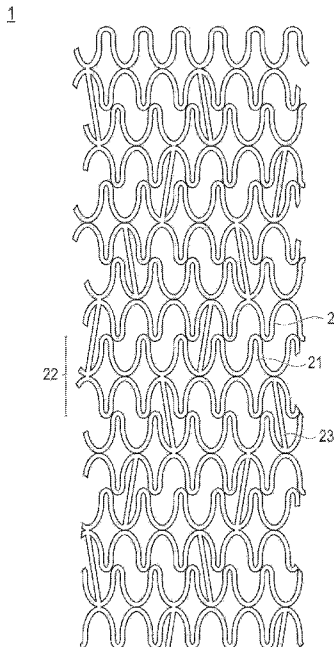
- (51) 国際特許分類:
A61L 31/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/059166
- (22) 国際出願日: 2016年3月23日(23.03.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-064587 2015年3月26日(26.03.2015) JP
- (71) 出願人: テルモ株式会社(TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷二丁目4番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 田邊 由紀子(TANABE, Yukiko); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). 早場亮一(SOBA, Ryoichi); 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 八田国際特許業務法人(HATTA & ASSOCIATES); 〒1020084 東京都千代田区二番町1-1番地9 ダイアパレス二番町 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,

[続葉有]

(54) Title: MEDICAL IMPLANT COMPRISING ZINC-BASED ALLOY

(54) 発明の名称: 亜鉛系合金からなる医療用インプラント

[図1]



Zn, Mg, Ca, A,

(1)

(57) Abstract: The present invention pertains to a medical implant comprising a zinc-based alloy that contains zinc, magnesium, and calcium, the zinc-based alloy being represented by formula (1): in formula (1), A indicates inevitable impurities; and x, y, z, and a, represented in wt% values, are $50 < x < 100$, $0 < y < 50$, $0 < z < 50$, and $0 \leq a \leq 0.05$; and $x + y + z + a = 100$. The present invention provides a medical implant having a faster corrosion rate than do alloys made of magnesium-containing zinc-based solutions, and having exceptional mechanical properties (especially ultimate tensile strength).

(57) 要約: 本発明は、亜鉛、マグネシウム、およびカルシウムを含む亜鉛系合金からなり、前記亜鉛系合金は、下記式(1): 前記式(1)において、Aは、不可避免不純物であり、x、y、zおよびaは、重量%の値を表し、この際、 $50 < x < 100$ 、 $0 < y < 50$ 、 $0 < z < 50$ および $0 \leq a \leq 0.05$ であり、 $x + y + z + a = 100$ である; で表される合金である、医療用インプラントに関する。本発明によれば、マグネシウム含有亜鉛系溶製合金よりも腐食速度が速く、かつ機械的特性(特に極限引張り強さ)に優れた医療用インプラントが提供される。

WO 2016/152909 A1



MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 添付公開書類:
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

明 細 書

発明の名称： 亜鉛系合金からなる医療用インプラント

技術分野

[0001] 本発明は、亜鉛系合金からなる医療用インプラントに関する。

背景技術

[0002] 従来、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患は冠動脈の狭窄部に対する経皮経管的冠動脈形成術（P T C A）等により、大腿動脈や頸動脈の虚血性疾患などは狭窄部に対する経皮経管的血管形成術（P T A）等により、治療が行われている。これらの治療法はいずれも、先端部に小さく折りたたまれたバルーンを装着したカテーテルを用いて、狭窄または閉塞してしまった血管を拡張することにより、血液の流れを確保、再開させる手技である。これらの治療法は、身体を切り開いて治療するよりも傷口が小さくて済むため、侵襲性が低いという利点がある。

[0003] カテーテルを使用した治療では、拡張した血管が再狭窄または閉塞するのを防止するため、金属製のステントを留置して血管の開存を確保する場合がある。ステントは、1本の金属パイプから切り出されたものや、金属線からなるメッシュ状、コイル状等のものがあるが、いずれも縮径可能な管状構造を有する。ステントは、縮径状態でカテーテルにより血管内に挿入され、狭窄部において血管内腔を機械的に支持するよう拡張され留置されるものである。

[0004] ステントは、血管拡張後、一定期間は血管の内腔を開存させておくだけのラジアルフォース（半径方向の強度）が必要である。しかし、所定期間経過後、ステントがない状態で、血管の拡張状態を維持することができる状態になると、ステントによるラジアルフォースは必要なくなる。したがって、中長期的に役目を終えたステント等の医療用インプラントは徐々に分解していく方が望ましい。

[0005] 例えば、ステントに代表される上記のような生分解性医療用インプラント

製造の材料として、マグネシウムのような腐食しやすい金属等が用いられている。例えば、米国特許出願公開第2013/0261735号明細書には、マグネシウムまたはマグネシウム合金によって形成されるステントが記載されている。具体的には、米国特許出願公開第2013/0261735号明細書には、ステントの足場（s c a f f o l d）として、マグネシウムと亜鉛との溶製合金からなるものや、腐食速度の速いマグネシウム合金からなるコアを腐食速度の遅い亜鉛からなるシェルにて被覆した支柱（s t r u t）を用いるものが開示されている。

発明の概要

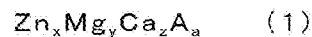
- [0006] 米国特許出願公開第2013/0261735号明細書に記載されたようなマグネシウム合金は、腐食速度が非常に速いため、マグネシウム合金の表面に生分解性ポリマーを塗布してコート層等を形成することにより、腐食速度が調節されている。
- [0007] しかしながら、生分解性ポリマーからなるコート層は、挿入時または留置時にインプラント本体から剥離したり、インプラント本体の拡張時に金属の伸長に追従できず破断したりすることがある。そのため、上述のインプラントは、コート層の剥離等により、分解速度が調整できなくなる虞があった。
- [0008] 一方で、医療用インプラントを亜鉛単独で製造した場合、機械的強度が低く、また、腐食速度が過度に遅いという問題があった。
- [0009] そこで、本発明者らは、検討の過程で、亜鉛単独を用いた場合よりも腐食速度を高めるために、亜鉛を主成分とし、さらにマグネシウムを含む溶製合金について検討した。そして、マグネシウム含有亜鉛系溶製合金は、腐食速度および機械的特性（特に、UTS：極限引張り強さ、以下、単に「引張り強さ」とも称する）が十分でないという課題があることを新たに見出した。
- [0010] 本発明は、上記事情を鑑みてなされたものであり、マグネシウム含有亜鉛系溶製合金よりも腐食速度が速く、かつ機械的特性（特に、引張り強さ）に優れた医療用インプラントを提供することを目的とする。
- [0011] 本発明者らは、上記の問題を解決すべく、鋭意研究を行った結果、亜鉛、

マグネシウムおよびカルシウムを含む亜鉛系合金を医療用インプラントに用いることにより、上記課題が解決されることを見出し、本発明の完成に至った。

[0012] すなわち、本発明の一形態によれば、亜鉛、マグネシウム、およびカルシウムを含有する亜鉛系合金からなり、

前記亜鉛系合金は、下記式（１）：

[0013] [化1]



[0014] 前記式（１）において、Aは、不可避不純物であり、

x、y、zおよびaは、重量%の値を表し、この際、 $50 < x < 100$ 、 $0 < y < 50$ 、 $0 < z < 50$ および $0 \leq a \leq 0.05$ であり、 $x + y + z + a = 100$ である；

で表される合金である、医療用インプラントが提供される。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]本発明の一実施形態に係るステントの模式図である。符号1はステント、符号2は亜鉛系合金、符号21は略菱形の要素、符号22は環状ユニット、符号23は連結部材をそれぞれ示す。

[図2]実施例1に係る亜鉛系合金（ $\text{Zn}-0.1\text{Mg}-0.4\text{Ca}$ ）の溶製合金のSEM像である（倍率1800倍）。

[図3]実施例2に係る亜鉛系合金（ $\text{Zn}-0.1\text{Mg}-0.04\text{Ca}$ ）の溶製合金のSEM像である（倍率1800倍）。

[図4]実施例3に係る亜鉛系合金（ $\text{Zn}-0.1\text{Mg}-0.004\text{Ca}$ ）の溶製合金のSEM像である（倍率1800倍）。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、本発明の実施の形態を説明する。なお、本発明は、以下の実施の形態のみに限定されない。

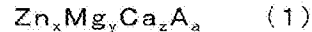
[0017] 本明細書において、範囲を示す「X～Y」は「X以上Y以下」を意味し、特記しない限り、操作および物性等の測定は室温（20～25℃）／相対湿

度40～50%RHの条件で測定する。

[0018] <医療用インプラント>

本発明の第一の側面は、亜鉛、マグネシウム、およびカルシウムを含有する亜鉛系合金からなり、前記亜鉛系合金は、下記式(1)：

[0019] [化2]



[0020] 前記式(1)において、Aは、不可避不純物であり、

x、y、zおよびaは、重量%の値を表し、この際、 $50 < x < 100$ 、 $0 < y < 50$ 、 $0 < z < 50$ および $0 \leq a \leq 0.05$ であり、 $x + y + z + a = 100$ である；

で表される合金である、医療用インプラントに関する。

[0021] 本発明によれば、マグネシウム含有亜鉛系溶製合金よりも腐食速度が速く、かつ機械的特性（特に、引張り強さ）に優れた医療用インプラントが提供される。

[0022] なお、本明細書において「亜鉛系合金」とは、誘導結合プラズマ発光分光分析装置(ICP-AES)または誘導結合プラズマ質量分析計装置(ICP-MS)を用いた測定により、合金中の亜鉛含量が50重量%を超えるものをいう。また、本発明に係る医療用インプラントに用いられる亜鉛系合金を、「本発明に係る亜鉛系合金」または「亜鉛系合金」とも称する。

[0023] 上記したように、ステントのような医療用インプラントには、血管拡張後、一定期間は血管の内腔を開存させておくだけのラジアルフォースが必要であるが、ステント表面が血管内膜で覆われた後は、ラジアルフォースは必要なくなる。したがって、中長期的に役目を終えたステントは、徐々に分解していく方が望ましい。本発明においては、この分解を、亜鉛系合金の腐食によって行う。

[0024] また、医療用インプラントは、使用環境において必要とされる機械的特性があり、医療用インプラントの機械的特性を向上させるためには、外力による変形などに耐えるための機械的強度と変形に追従するための延性が求めら

れる。特にステントは、生体管腔内に配置されるため、生体管腔壁等からの外力による変形などに耐えるための機械的強度と、その変形に追従するための延性が求められる。また、特にステントは、上記のように、生体内に留置された直後、ラジアルフォースが必要である。そのため、医療用インプラントの材料は、引張り強さといった機械的強度に優れるものが求められる。

[0025] 本発明において推測されるメカニズムを、以下に説明する。

[0026] 本発明に係る医療用インプラントには、亜鉛、マグネシウム、およびカルシウムを含み、かつ、亜鉛を主成分として含む亜鉛系合金が用いられる。本発明者らが詳細に検討した結果、上記三種類の金属元素を含む亜鉛系合金は、結晶粒界および結晶粒内の両方において、亜鉛－マグネシウム合金中に、亜鉛－カルシウムの析出物が生成した形態をとっていることが判明した。上記析出物が存在すると、亜鉛－マグネシウム合金の粒成長が抑制され、結晶粒径が微細化されと考えられる（ピン止め効果）。

[0027] ここで、亜鉛－マグネシウム合金のような多結晶金属は、ホール・ペッチの式により、結晶粒の粒子内ではすべり（変形）が容易に起こり、結晶粒界でそのすべりが止まると考えられている。そのため、結晶粒が微細な場合、結晶粒の粒子内でのすべりの距離が制限され、変形に対する抵抗が上がる。したがって、本発明に係る亜鉛系合金は、引張り強度が向上すると推察される。したがって、本発明に係る合金を用いた医療用インプラントは、これを肉薄にしても、ラジアルフォースを維持することができる。

[0028] 一方、金属は、結晶粒の粒子内に変形を起しやすい方向と変形を起しにくい方向を有する。そのため、結晶粒が微細な場合、金属内では、多数の異なる変形を起ししやすい方向を有する結晶粒がランダムに配置されることとなる。したがって、本発明に係る亜鉛系合金は、優れた延性を得ることができると推察できる。

[0029] また、驚くべきことに、本発明に係る亜鉛系合金は、良好な腐食速度を有することが判明した。上記のようなピン止め効果等に起因して小さい結晶粒が形成されている場合、一般的には、その合金の腐食速度は低下する傾向に

あることが知られている。しかし、本発明においては、上記傾向とは逆の挙動を示し、腐食速度が向上した。現在のところ、亜鉛－マグネシウム合金に対し、カルシウムをさらに添加することにより、腐食速度が向上するメカニズムは不明であるが、カルシウムが合金全体の電位を低下させた等の理由で、カルシウムの添加が、何らかの形で亜鉛系合金の腐食速度の向上に寄与していると言える。したがって、本発明に係る医療用インプラントの材料である亜鉛系合金は、亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムを含むため、亜鉛およびマグネシウムからなる合金（亜鉛－マグネシウム合金）からなる医療用インプラントと比べて腐食速度が速くなる。すなわち、本発明に係る医療用インプラントは、腐食速度調節のためのポリマーコート層がなくても、腐食速度をコントロールすることが可能である。

[0030] なお、以上のメカニズムは推測であり、本発明の技術的範囲をなんら制限するものではない。

[0031] 本発明に係る医療用インプラントとしては、ステント、ステントグラフト、マイクロコイル等が例示できる。

[0032] 好ましくは、本発明に係る医療用インプラントは、ステントである。例えば、ステントは、従来使用されるステントと同様に、バルーンエクspandableステント（balloon-expandable stent）（バルーン拡張型ステント）である。ステントの形状も特に制限されず、従来公知の形状が採用され得る。例えば、繊維を編み上げて円筒状に形成したものや、パイプ（管状体）に開口部を設けたもの等が挙げられる。

[0033] 本発明の一態様として、ステントの形状を図1に例示する。

[0034] 図1に示す態様において、ステント1は、亜鉛系合金2からなり、内部に切欠き部を有する略菱形の要素21を基本単位とする。複数の略菱形の要素21がその短軸方向に連続して配置され結合することで、環状ユニット22をなしている。環状ユニット22は、隣接する環状ユニットと線状の連結部材23を介して接続されている。これにより複数の環状ユニット22が一部結合した状態で、その軸方向に連続して配置される。ステント1は、このよ

うな構成により、両末端部が開口し、該両末端部の間を長手方向に延在する円筒体をなしている。ステント1は、略菱形の切欠き部を有しており、この切欠き部が変形することによって、円筒体の径方向に拡張可能な構造になっている。

[0035] ただし、本発明において、ステントの形状は図示した態様に限定されず、両末端部が開口し、該両末端部の間を長手方向に延在する円筒体であって、その側面上に、外側面と内側面とを連通する多数の切欠き部を有し、この切欠き部が変形することによって、円筒体の径方向に拡張可能な構造をも含む。ステントを構成する亜鉛系合金の断面形状についても特に限定されず、例えば矩形、円形、楕円形、矩形以外の多角形等が挙げられる。

[0036] 医療用インプラントの厚さ（コーティング等を含まない、亜鉛系合金からなる部材の厚さ）は、従来の一般的なものが採用できる。例えば、ステントを例にとると、例えば、5～1000 μ m程度であり、支持性と留置時間との関係から、20～500 μ m程度が好ましく、50～200 μ m程度がより好ましい。本発明に係る亜鉛系合金は、優れた引張り強さを有するため、インプラントを肉薄にできる。

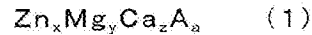
[0037] 医療用インプラントの大きさも、その目的や機能に合わせて適宜調節される。ステントを例にとると、拡張前におけるステントの外径は、0.3～5mm程度が好ましく、0.4～4.5mm程度がより好ましく、0.5～1.6mm程度が特に好ましい。

[0038] また、医療用インプラントの長さも特に制限されず、処置すべき疾患によって適宜選択できる。例えば、ステントを例にとると、その長さは、5～100mm程度が好ましく、6～50mm程度がより好ましい。または、ステントの長さは、1.5～4mm程度が好ましく、2～3mm程度がより好ましい場合もある。

[0039] （亜鉛系合金）

本発明に係る医療用インプラントは、下記式（1）で表される合金である、亜鉛系合金からなる：

[0040] [化3]



[0041] 前記式(1)において、Aは、不可避不純物であり、

x、y、zおよびaは、重量%の値を表し、この際、 $50 < x < 100$ 、 $0 < y < 50$ 、 $0 < z < 50$ および $0 \leq a \leq 0.05$ であり、 $x + y + z + a = 100$ である。本発明に係る亜鉛系合金は、マグネシウムおよびカルシウムをさらに必須で含み、亜鉛の含有量が50重量%を超える。なお、本明細書において、元素組成は、誘導結合プラズマ発光分光分析装置(ICP-AES)または誘導結合プラズマ質量分析計装置(ICP-MS)を用いる方法により測定することができる。

[0042] 本発明に係る医療用インプラントの材料である亜鉛系合金は、亜鉛、マグネシウムだけでなく、カルシウムを含むことにより、マグネシウム含有亜鉛系溶製合金(亜鉛-マグネシウム合金)からなる医療用インプラントと比べて腐食速度が速くなる。さらに、亜鉛-マグネシウム合金の場合と比べて、カルシウムをさらに含む亜鉛系合金とすることにより、機械的強度(特に、引張り強さ)を向上させることができる。また、好ましい実施形態においては、さらに延性にも優れた亜鉛系合金を得ることができる。

[0043] 上記式(1)において、xは、亜鉛系合金中に含まれる亜鉛の重量比を、yは、亜鉛系合金中に含まれるマグネシウムの重量比を、zは、亜鉛系合金中に含まれるカルシウムの重量比を、aは、亜鉛系合金中に含まれる不可避不純物の重量比をそれぞれ示す。

[0044] ここで、上記式(1)において、 $0 < y < 3$ および $0 < z < 1$ であると好ましい。このような範囲とすることにより、亜鉛-カルシウムの析出物による上記ピン止め効果による結晶粒径の制御をより効果的に行うことができ、結果として、機械的強度(引張強度)をより向上させることができる。さらに、上記観点からは、上記式(1)において、 $0.05 < y < 3$ および $0.001 < z < 0.5$ であるとより好ましく、 $0.05 < y < 1.1$ および $0.001 < z < 0.5$ であるとさらに好ましく、 $0.08 < y < 1.1$

および $0.001 < z < 0.3$ であるとさらに好ましく、 $0.08 < y < 1.1$ および $0.004 < z < 0.3$ であると特に好ましく、 $0.08 < y < 0.5$ および $0.004 < z < 0.3$ であると特に好ましい。

[0045] 本発明に係る亜鉛系合金の一実施形態は、50重量%を超えて100重量%未満の亜鉛、0重量%を超えて50重量%未満のマグネシウム、0重量%を超えて50重量%未満のカルシウム、および残部の不可避不純物からなる。好ましくは、本発明に係る亜鉛系合金は、96重量%を超えて100重量%未満の亜鉛、0重量%を超えて3重量%未満のマグネシウム、0重量%を超えて1重量%未満のカルシウム、および残部の不可避不純物からなる。より好ましくは、本発明に係る亜鉛系合金は、96.5重量%を超えて99.949重量%未満の亜鉛、0.05重量%を超えて3重量%未満のマグネシウム、0.001重量%を超えて0.5重量%未満のカルシウム、および残部の不可避不純物からなる。さらにより好ましくは、本発明に係る亜鉛系合金は、98.4重量%を超えて99.949重量%未満の亜鉛、0.05重量%を超えて1.1重量%未満のマグネシウム、0.001重量%を超えて0.5重量%未満のカルシウム、および残部の不可避不純物からなる。さらに好ましくは、本発明に係る亜鉛系合金は、98.6重量%を超えて99.919重量%未満の亜鉛、0.08重量%を超えて1.1重量%未満のマグネシウム、0.001重量%を超えて0.3重量%未満のカルシウム、および残部の不可避不純物からなる。特に好ましくは、本発明に係る亜鉛系合金は、98.6重量%を超えて99.916重量%未満の亜鉛、0.08重量%を超えて1.1重量%未満のマグネシウム、0.004重量%を超えて0.3重量%未満のカルシウム、および残部の不可避不純物からなる。特に好ましくは、本発明に係る亜鉛系合金は、99.2重量%を超えて99.916重量%未満の亜鉛、0.08重量%を超えて0.5重量%未満のマグネシウム、0.004重量%を超えて0.3重量%未満のカルシウム、および残部の不可避不純物からなる。上記範囲の組成とすることにより、機械的強度のみならず、腐食速度もまた良好な亜鉛系合金を得ることができる。

- [0046] なお、本明細書において、「不可避不純物」とは、亜鉛系合金において、原料中に存在したり、製造工程において不可避免的に混入したりするものを意味する。当該不可避不純物は、本来は不要なものであるが、微量であり、亜鉛系合金の特性に影響を及ぼさないため、許容されている不純物である。
- [0047] 上記式（１）において、不可避不純物は、「A」によって表され、その含有量を示す。上記式（１）において、不可避不純物の含有量を表す a は、 $0 \leq a \leq 0.05$ である。より好ましくは、 $0 \leq a \leq 0.03$ であり、さらに好ましくは、 $0 \leq a \leq 0.02$ であり、特に好ましくは、 $0 \leq a \leq 0.015$ である。また、不可避不純物の含有量を表す a は、 $0 \leq a < z$ であると好ましい。
- [0048] 本発明に係る亜鉛系合金は、不可避不純物として、亜鉛系合金全体に対して、例えば、ケイ素（Si）を0.003重量%以下、アルミニウム（Al）を0.003重量%以下、チタン（Ti）を0.001重量%以下、鉄（Fe）を0.001重量%以下、ニッケル（Ni）を0.001重量%以下、銅（Cu）を0.001重量%以下、マンガン（Mn）を含有しても良い。
- [0049] さらに上記式（１）において、 $z < y$ であると好ましい。すなわち、本発明に係る亜鉛系合金中、カルシウムの含有量よりもマグネシウムの含有量が多い方が好ましい。カルシウムの含有量をマグネシウムの含有量よりも少なくすることにより、上記で説明した亜鉛－カルシウムの析出物を小粒径化し、亜鉛－カルシウムの析出物の形成を適度に抑制することができる。そうすると、外力が加えられた際の伸びが制限されてしまうことを効果的に抑制することができ、結果として、十分な延性を発揮することができる。よって、上記のように、 $z < y$ とすることにより、亜鉛－カルシウムの析出物が適当な大きさおよび適当な量で存在することができ、延性に優れた亜鉛系合金を得ることができる。
- [0050] 本発明に係る亜鉛系合金は、高い機械的強度（引張り強さ）を有する。従って、本発明に係る亜鉛系合金を医療用インプラントに用いることにより、

バルーンによる拡張（および過拡張）や、留置前後での屈曲、ねじれ、もしくは拍動などの応力による医療用インプラントの破断を防止できる。また、本発明に係る亜鉛系合金は優れた引張り強さを有するため、これを医療用インプラントに用いることにより、高いラジアルフォースを維持しつつ、医療用インプラントを肉薄にできる。本発明に係る亜鉛系合金はまた、好ましい実施形態において高い延性を有するため、ステント構造の自由度が高くなるという利点もある。

[0051] 好ましくは、本発明に係る医療用インプラントは、下記条件の引張試験において、引張り強さが200MPa以上である亜鉛系合金からなる。好ましくは、本発明の一実施形態では、下記条件の引張試験において、亜鉛系合金の引張り強さが215MPa以上である医療用インプラントが提供される。本明細書において、引張り強さ及び伸び率を算出・測定するための引張試験は下記条件で行われる。ここで、引張り強さは、下記の試験片を下記の条件で破断するまで引張った際、その試験片を破断させるのに要した最大の引張り力を試験片の断面積で割ることにより算出する。また、伸び率は、下記の試験片を下記の条件で破断するまで引張った際、その試験片の破断時の最大の伸び率を測定する。

[0052] （引張試験の条件）

試験片の形状：丸棒

試験片の直径：3mm

試験片の長さ：40mm

試験片平行部長さ：15mm

ひずみ速度： $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 。

[0053] 上記の引張試験は、室温（25℃）にて測定される。

[0054] 亜鉛系合金の引張り強さは220MPa以上であることがより好ましく、240MPa以上であることが更に好ましい。上記引張り強さの上限は特に制限されないが、実質的には、引張り強さは300MPa以下である。

[0055] さらに、本発明に係る医療用インプラントは、上記条件の引張試験におい

て、伸び率が4%を超える亜鉛系合金からなると好ましい。すなわち、本発明の一実施形態では、亜鉛系合金の伸び率が4%を超える医療用インプラントが提供される。このとき、亜鉛系合金の伸び率は8%以上であることがより好ましく、伸び率が10%以上であることが更に好ましい。伸び率の上限は特に制限されないが、実質的には、伸び率は35%以下である。

[0056] さらに、本発明の好ましい実施形態によれば、上記条件の引張試験において、亜鉛系合金の引張り強さが200MPa以上で、かつ伸び率が4%を超える亜鉛系合金からなる医療用インプラントが提供される。

[0057] また、本発明に係る亜鉛系合金は、適度な腐食速度を有する。従って、本発明に係る亜鉛系合金からなる医療用インプラントは、例えば、ステント表面に血管内膜が形成された後等において分解させることができるなど、適切な速度で分解させることができる。

[0058] 本発明に係る亜鉛系合金の腐食速度は、マグネシウム含有亜鉛系溶製合金に比べて早く、また、亜鉛を単独で用いた場合に比べて早い。亜鉛系合金の好ましい腐食速度は、亜鉛系合金が用いられる医療用インプラントによって異なり、適宜調節されると好ましい。

[0059] <製造方法>

本発明に係る亜鉛系合金および医療用インプラントは、公知の製造方法、またはこれを適宜改変した方法によって製造することができる。

[0060] 以下、本発明に係る亜鉛系合金および医療用インプラントの製造方法について説明する。

[0061] 1. 亜鉛系合金の準備

まず、医療用インプラントの製造のために用いられる亜鉛系合金を準備する。本発明に係る亜鉛系合金は、上記式(1)の組成を有するものであれば、いかなる方法を用いて製造してもよい。亜鉛系合金を製造するための方法として、例えば、(I)溶解による方法、(II)焼結による方法、およびその他の公知の方法(メカニカルアロイング法、スパッタ法、プラズマ法など)を用いることができる。なかでも、本発明の効果をより向上させること

ができるという理由から、上記（１）および（１１）の方法によって製造すると好ましい。したがって、以下では、（１）および（１１）の方法について説明する。

[0062] （１）溶解による亜鉛系合金の製造

本発明に係る亜鉛系合金は、必須の元素である、亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムを、上記式（１）の組成（重量％）となるように秤量し、これを溶解することにより製造することができる。この際、原料中の亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムの重量比率を調節することにより、合金中の亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムの含量を任意に設定することができる。

[0063] （１－１）原料の準備

溶解によって亜鉛系合金を製造する場合、用いる原料の形態は特に制限されず、亜鉛では、純亜鉛など；マグネシウムでは、純マグネシウムなど；カルシウムでは、純カルシウムを用いることができる。また、上記原料は、インゴットやブリケットであってもよいし、粉末であってもよい。

[0064] 上記原料の純度は、亜鉛系合金の性質に影響をおよぼさない程度のものを用いることが好ましいが、具体的には、原料として用いる亜鉛は、高純度のものが好ましく、含まれる不可避不純物の含量は少ないほどよい。原料亜鉛の純度は、例えば、９９．９５重量％以上である（上限１００重量％）。

[0065] 原料として用いるマグネシウムもまた、高純度のものが好ましく、含まれる不可避不純物の含量は少ないほどよい。原料マグネシウムの純度は、例えば、９９．０重量％以上である（上限１００重量％）。

[0066] 原料として用いるカルシウムもまた、高純度のものが好ましく、含まれる不可避不純物の含量は少ないほどよい。原料カルシウムの純度は、例えば、９９．０重量％以上である（上限１００重量％）。

[0067] （１－２）溶解

上記原料を、所定の組成（重量％）となるように秤量し、これを公知の方法で加熱し、溶解することで、溶製合金を得ることができる。このとき、上記原料を溶解し、合金化する方法は特に制限されず、公知の方法を用いるこ

とができる。例えば、水冷銅ハース内でアーク溶解し、合金化する方法；るつぼで溶解し、合金化する方法；浮遊溶解し、合金化する方法；通常工業的に行なわれている方法、ならびに各種研究機関や文献等で発表されている方法などが挙げられる。

[0068] なかでも、電気炉で溶解し、合金化する方法を用いると好ましい。このとき、加熱温度は400～600℃であると好ましい。また、加熱時間は0.1～1時間であると好ましい。

[0069] (1-3) 押出加工

上記で得られた溶製合金について、必要に応じて押出加工を行ってもよい。溶製合金を押出加工することによってロッドを得、当該ロッドを材料として医療用インプラントを製造する。

[0070] 押出加工は、熱間押出、冷間押出、または温間押出のいずれであっても良いが、加工性の観点から、好ましくは熱間押出が採用される。押出加工における押出比は、例えば5～50であり、押出ラム速度は1～10mm/秒である。

[0071] 熱間押出の条件は特に制限されないが、例えば、予備加熱温度が100～400℃であり、予備加熱時間が1～30分である。

[0072] (11) 焼結による亜鉛系合金の製造

本発明に係る亜鉛系合金は、焼結法によっても製造することができる。焼結法は、金属粉末を焼結することによって行われる。

[0073] (11-1) 金属粉末の準備

焼結による亜鉛系合金の製造においては、亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムを含む金属粉末を原料として用いる。したがって、まず、金属粉末を準備する。原料粉末中の亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムの重量比率を調節することにより、合金中の亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムの含量を任意に設定することができる。

[0074] 原料として用いる亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムは、高純度のものが好ましく、含まれる不可避不純物の含量は少ないほどよい。原料亜鉛、原

料マグネシウムおよび原料カルシウムの純度の好ましい値は、上記（１）において用いられる各原料のものと同様であるため、詳細な説明は省略する。

[0075] 原料として用いる亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムの粉末の粒径は、脆性の高い金属間化合物の形成を抑制するという観点から、小さいことが好ましく、例えば $500\mu\text{m}$ 以下であり、好ましくは $200\mu\text{m}$ 以下である。粒径の下限は特に制限されないが、例えば $30\mu\text{m}$ 以上である。なお、本明細書において、金属粉末の粒径は、透過電子顕微鏡、走査型電子顕微鏡または光学顕微鏡によって観察した組織写真を用いて測定した値である。

[0076] 本発明に係る亜鉛系合金の製造方法においては、亜鉛粉末、マグネシウム粉末およびカルシウム粉末を粉末の状態で混合し、得られた混合物を焼結しても良い。この場合、原料亜鉛と原料マグネシウムとを、均一となるように混合して焼結を行う。混合方法としては、例えば混粉機など従来公知の方法によって行うことができる。

[0077] 一方、亜鉛粉末、マグネシウム粉末およびカルシウム粉末の粒径に差がある場合、均一な混合が困難になる虞がある。この場合は、亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムとから、溶製にて金属粉末を調製することにより、均質で粒径のそろった金属粉末を得ることができる。本発明の好ましい一実施形態では、焼結体を得る工程において、亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムを含む溶製金属粉末を焼結する。

[0078] 溶製金属粉末の調製に用いる亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムは、上記のような粉末でもよいし、インゴットまたはブリケットでもよい。

[0079] これらの原料を加熱溶融させて溶製金属とし、粉末化する。溶製金属粉末を得る方法は、粒径の小さな粉末を得ることができる方法であれば特に制限されず、遠心噴霧法、水噴霧法、ガス噴霧法等の従来公知の方法が採用できるが、遠心噴霧法により行うことが好ましい。遠心噴霧方法では、溶融した金属が急冷されるため、脆性の高い金属間化合物の形成を抑えることができる。また、遠心噴霧法は、粒度分布のシャープな粒子が得られるという利点もある。

[0080] 溶製金属粉末を作製する場合の原料の溶融温度は、原料の融点以上であれば特に制限されないが、例えば400℃以上である。また、亜鉛の蒸発を防止する観点から、溶融温度は500℃以下であることが好ましい。

[0081] 溶製金属粉末の粒径は、金属間化合物の形成を抑える観点から、小さいことが好ましく、例えば200 μm以下であり、好ましくは45 μm以下である。粒径の下限は特に制限されないが、例えば1 μm以上である。例えば、遠心噴霧法であれば円盤の回転速度を調節し、ガス噴霧法であればガス圧を調節すること等によって、粒径を任意に制御することができる。

[0082] (11-2) 焼結

次に、上記の通り準備した金属粉末を焼結することにより合金を得る。当該金属粉末は、上記のように、亜鉛粉末、マグネシウム粉末およびカルシウム粉末との混合物であっても、上述の溶製金属粉末であってもよい。

[0083] 金属粉末の焼結は、粉末冶金の分野において従来用いられている各種方法が採用できる。焼結の方法としては、具体的には、放電プラズマ焼結（SPS）、ホットプレス焼結、熱間静水圧焼結（HIP）、ミリ波焼結、およびマイクロ波焼結等が例示できる。製法が簡便であるという観点から、好ましくは、焼結は放電プラズマ焼結である。すなわち、亜鉛、マグネシウムおよびカルシウムを含む焼結体が、放電プラズマ焼結により得られてなることが好ましい。

[0084] 焼結は、真空雰囲気、またはアルゴンガスや窒素ガス等の不活性ガス雰囲気で行うことが好ましい。

[0085] 焼結温度は特に限定するものではないが、例えば、100～400℃であり、好ましくは300～350℃である。また、昇温速度は例えば、1～20℃/分であり、好ましくは5～15℃/分である。

[0086] 焼結は加圧下で行うことが好ましく、その際の条件としては、10～100 MPa、好ましくは30～50 MPaである。

[0087] 焼結の保持時間は、例えば10～60分間、好ましくは、30～40分間である。

[0088] 好ましい一態様である放電プラズマ焼結（SPS）により焼結する場合、特に制限されるものではないが、金属粉末に印加する電圧は、例えば1～15 Vであり、電流は例えば500～3000 Aである。

[0089] (11-3) 押出加工

さらに、上記の方法によって得られた焼結体を押出加工することにより、亜鉛系合金を得ることができる。焼結体の押出加工によってロッドを得、当該ロッドを材料として医療用インプラントを製造する。

[0090] 押出加工は、熱間押出、冷間押出、または温間押出のいずれであっても良いが、加工性の観点から、好ましくは熱間押出が採用される。押出加工における押出比は、例えば5～50であり、押出ラム速度は1～10 mm/秒である。

[0091] 熱間押出の条件は特に制限されないが、例えば、予備加熱温度が100～400℃であり、予備加熱時間が1～30分である。

[0092] 2. 加工

上記1.に記載の方法のようにして得られた亜鉛系合金のロッドを、任意に加工し、所望の医療用インプラントを製造する。例えば、ステントであれば、機械加工によりロッドの中心部を繰り抜き、パイプ形状にする。これをレーザー加工によりステントのパターンにカットし、さらに化学研磨、電解研磨を施しステントを作製することができる。

実施例

[0093] 本発明の効果を、以下の実施例および比較例を用いて説明する。ただし、本発明の技術的範囲が以下の実施例のみに制限されるわけではない。

[0094] 《製造》

[亜鉛系合金の製造]

(実施例1：Zn-0.1Mg-0.4Ca)

亜鉛（純度99.99%）995 g、マグネシウム（純度99.9%）1 g、およびカルシウム（純度99.5%）4 gを、電気炉を用い、加熱温度500℃で溶解させ、溶製合金としての亜鉛系合金（1）を得た。

[0095] (実施例2 : $Zn - 0.1Mg - 0.04Ca$ および実施例3 : $Zn - 0.1Mg - 0.004Ca$)

上記実施例1において、カルシウムの含有量について、表1に記載の値となるように変更したこと以外は、実施例1と同様にして亜鉛系合金(2)および(3)をそれぞれ得た。

[0096] (比較例1 : $Zn - 0.1Mg$)

上記実施例1において、カルシウムを添加しなかったこと以外は、実施例1と同様にして比較亜鉛系合金(1)を得た。

[0097] [押出加工]

実施例および比較例で得られた溶製合金(亜鉛系合金)に対して、下記の条件で熱間押出加工を行うことによってロッドの形態(直径: 7 cm、長さ: 0.3~0.5 m)とし、押出加工品(1)~(3)および比較押出加工品(1)をそれぞれ得た。

[0098] 予備加熱温度: 300℃

予備加熱時間: 3分

押出比: 32.6

押出ラム速度: 3 mm/秒。

[0099] <<評価>>

[SEMによる観察]

上記実施例において得られた亜鉛系合金(1)~(3)の表面について、SEM分析を行った。なお、測定は、JSM-6500F(JEOL社製)を用い、倍率を1800倍として行った。得られた溶製合金のSEM像を図2~図4に示す。図2~図4では、矢印で示す亜鉛-カルシウムの析出物が確認できた。

[0100] [引張試験]

上記実施例および比較例で得られた押出加工品について、室温(25℃)環境にて、下記の条件で引張試験を行なった(N=3)。このとき、試験装置としてはAUTOGRAPH AG-X 50 kN(島津製作所製)を用

いた。

[0101] 試験片の形状：丸棒（円柱状）

試験片の直径：3 mm

試験片の長さ：40 mm

試験片の平行部長さ：15 mm

引張速度：ひずみ速度 $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 。

[0102] 試験結果（UTSおよび伸び率）を表1に示す。なお、表中の「－」は、その元素が含まれていない（検出限界以下である）ことを示す。

[0103] [腐食試験]

上記実施例および比較例で得られた押出加工品について、電気化学試験のTAFEL外挿法により腐食速度を測定した。

[0104] このとき試験条件は、下記の通りとした。

[0105] 使用機器：HZ7000（北斗電工株式会社）

溶媒：PBS（リン酸緩衝生理食塩水）

参照電極：Ag/AgCl

温度：37℃

スキャン速度20 mV/min

サンプリング間隔：500 ms。

[0106] 試験結果（腐食速度）を表1に示す。

[0107] [表1]

[表1]

	組成(重量%)				評価		
	Zn	Mg	Ca	A (不可避不純物)	UTS [MPa]	伸び率 [%]	腐食速度 [$\mu\text{m}/\text{y}$]
実施例1	99.49	0.10	0.398	残部	245	2	0.8
実施例2	99.85	0.10	0.0398	残部	275	31	6.1
実施例3	99.89	0.10	0.00398	残部	267	14	2.3
比較例1	99.89	0.10	－	残部	214	4	0.5

[0108] 上記表 1 より、亜鉛を主成分とし、マグネシウムおよびカルシウムをさらに含む亜鉛系合金である実施例 1 ～ 3 は、カルシウムを含まない比較例 1 と比較して、UTS（引張り強さ）および腐食速度が向上することが示された。さらに、実施例 2 および 3 においては、伸び率が比較例 1 のものと比較して向上するという結果が示された。したがって、マグネシウムの含有量に対してカルシウムの含有量が少ない（すなわち、上記式（1）において、 $z < y$ である）場合、さらに延性にも優れる亜鉛系合金が得られることが示された。

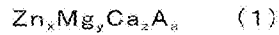
[0109] さらに、本出願は、2015 年 3 月 26 日に出願された日本特許出願番号第 2015-64587 号に基づいており、その開示内容は参照され、全体として組み入れられている。

請求の範囲

【請求項1】 亜鉛、マグネシウム、およびカルシウムを含有する亜鉛系合金からなり、

前記亜鉛系合金は、下記式（1）：

〔化1〕



前記式（1）において、Aは、不可避不純物であり、

x、y、zおよびaは、重量%の値を表し、この際、 $50 < x < 100$ 、 $0 < y < 50$ 、 $0 < z < 50$ および $0 \leq a \leq 0.05$ であり、 $x + y + z + a = 100$ である；

で表される合金である、医療用インプラント。

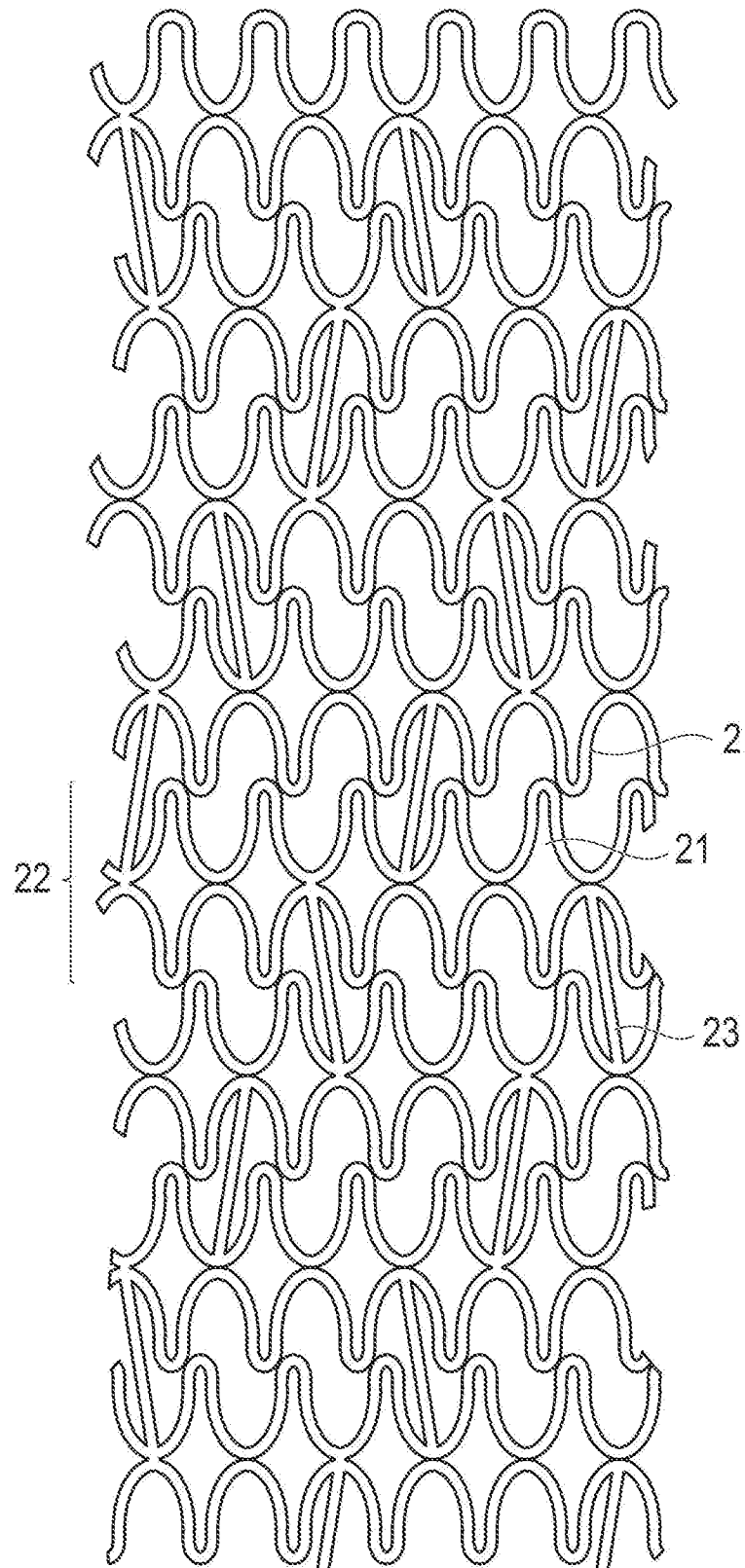
【請求項2】 前記式（1）において、 $0 < y < 3$ および $0 < z < 1$ である、請求項1に記載の医療用インプラント。

【請求項3】 前記式（1）において、 $z < y$ である、請求項1または2に記載の医療用インプラント。

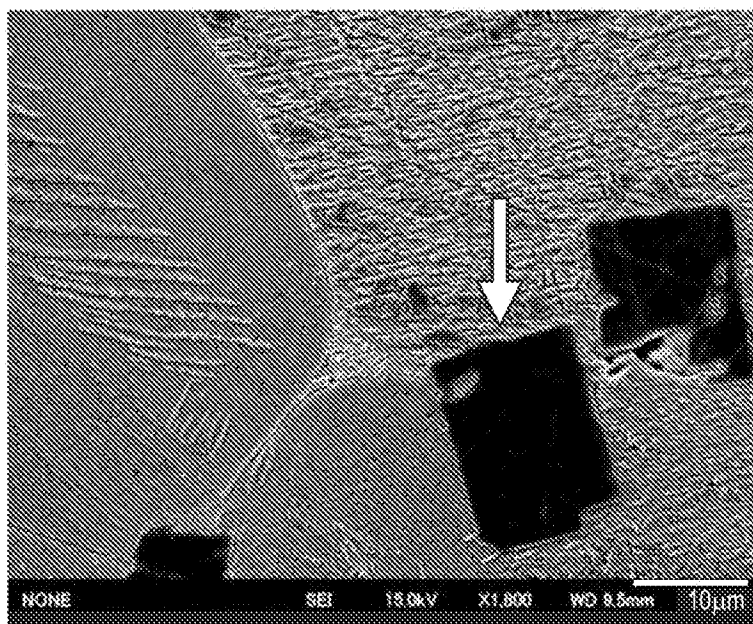
【請求項4】 スtentである、請求項1～3のいずれか1項に記載の医療用インプラント。

[図1]

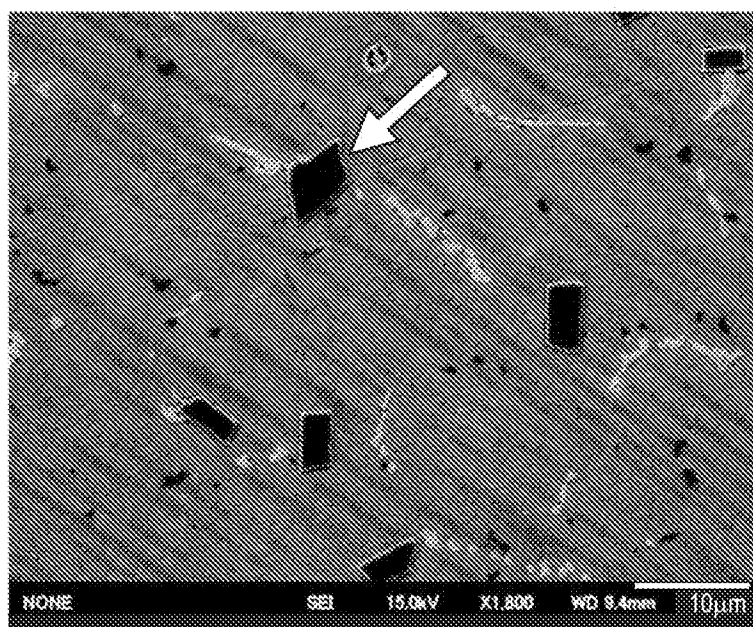
1



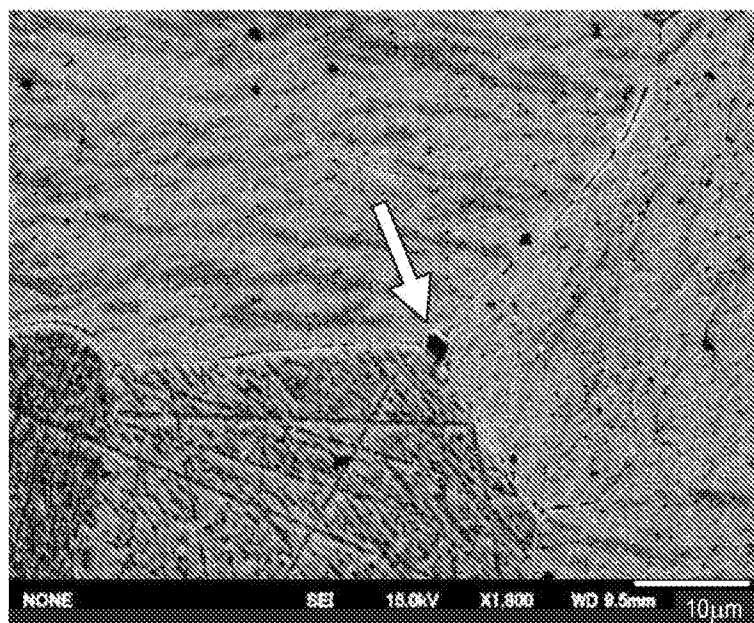
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/059166

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L31/00(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L31/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 103736152 A (Xi'an Advanced Medical Technology Co., Ltd.), 23 April 2014 (23.04.2014), claims 1, 6 to 8; paragraphs [0012], [0013]; example 2 & WO 2015/096271 A1	1-4
X	CN 104212998 A (Peking University), 17 December 2014 (17.12.2014), paragraphs [0028], [0067] to [0070]; example 4; fig. 5 (Family: none)	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 June 2016 (20.06.16)

Date of mailing of the international search report
28 June 2016 (28.06.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/059166

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2015/147183 A1 (The Furukawa Electric Co., Ltd.), 01 October 2015 (01.10.2015), claims; examples (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61L31/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61L31/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	CN 103736152 A (西安爱德万思医疗科技有限公司) 2014.04.23, 請求項1、6-8、[0012]、[0013]、 実施例2、等 & WO 2015/096271 A1	1-4
X	CN 104212998 A (北京大学) 2014.12.17, [0028]、[0067] ~ [0070]、実施例4、 図5、等 (ファミリーなし)	1-4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.06.2016

国際調査報告の発送日

28.06.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 基章

4U

4146

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, A	WO 2015/147183 A1 (古河電気工業株式会社) 2015.10.01, 請求項、実施例、等 (ファミリーなし)	1-4