

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6032821号

(P6032821)

(45) 発行日 平成28年11月30日(2016.11.30)

(24) 登録日 平成28年11月4日(2016.11.4)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 F 2/915 (2013.01) A 6 1 F 2/915
A 6 1 M 25/10 (2013.01) A 6 1 M 25/10
A 6 1 L 29/00 (2006.01) A 6 1 L 29/00 W

請求項の数 14 (全 49 頁)

(21) 出願番号	特願2014-506414 (P2014-506414)	(73) 特許権者	507135788
(86) (22) 出願日	平成24年3月16日(2012.3.16)		アボット カーディオヴァスキュラー シ
(65) 公表番号	特表2014-519865 (P2014-519865A)		ステムズ インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成26年8月21日(2014.8.21)		アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/029556		5054, サンタ クララ, 3200
(87) 国際公開番号	W02012/145106		レイクサイド ドライヴ
(87) 国際公開日	平成24年10月26日(2012.10.26)	(74) 代理人	100128381
審査請求日	平成27年3月2日(2015.3.2)		弁理士 清水 義憲
(31) 優先権主張番号	13/090,164	(74) 代理人	100124062
(32) 優先日	平成23年4月19日(2011.4.19)		弁理士 三上 敬史
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100107456
			弁理士 池田 成人
		(74) 代理人	100126653
			弁理士 木元 克輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 圧潰復元可能なポリマースキャフォールドの作製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

バルーンカテーテルにクリンプされたスキャフォールドを含む医療装置を作製する方法であって、

ポリマー前駆体を二軸拡張して、直径と壁厚とを有する拡張されたチューブを形成する拡張ステップと、

レーザを使用して前記拡張されたチューブからスキャフォールドを形成する形成ステップと、

ポリマー材料のガラス転移温度よりも 1 ~ 20 低いクリンプ温度で前記スキャフォールドをバルーンカテーテルにクリンプするクリンプステップと、

前記クリンプされたスキャフォールドの反跳を制限するためにクリンプの直後に、該スキャフォールドを覆うように除去可能なシースを取り付ける取付けステップと、
を備え、

前記スキャフォールドについて前記壁厚に対する前記 チューブ の直径の比率が 20 ~ 60 であり、

前記クリンプされたスキャフォールドが、展開されたとき、その直径の少なくとも 75 %まで圧潰された後に その直径の少なくとも 90 %まで回復することができる、方法。

【請求項 2】

前記ポリマーが PLLA であり、拡張温度は、前記ポリマーの結晶核形成速度が前記二軸拡張の際に前記ポリマーの結晶成長速度よりも高くなるように 110 ~ 120 である

10

20

、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ポリマーが PLLA であり、ポリマーが少なくとも 80% の L ラクチド、PLLA ブロックを持つブロック共重合体、または、PLLA を含むポリマー混合物から作製される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記スキャフォールドが 0.2032 mm (0.008 インチ) 以上の壁厚を有し、スキャフォールドパターンが、ピコ秒緑色光レーザを使用して切断され、前記形成ステップが、少なくとも 0.2032 mm (0.008 インチ) の前記壁厚に基づき前記レーザで 2 つのパスを作製することを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 5】

前記クリンプステップが、前記クリンプステップ前の前記スキャフォールドの直径の、前記クリンプステップ後の前記スキャフォールドの直径に対する比率が 2 又は少なくとも 3 であるように、前記スキャフォールドの直径を減少させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記シースは、前記医療装置の包装および滅菌後に、医療従事者がクリンプされたスキャフォールドからシースを除去するのに供するタブを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記スキャフォールドが、その直径の 50% まで圧潰された後にその直径の 90% を超えるまで回復することができる、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 8】

前記形成ステップが、
複数のリングを形成するためにクラウンに接合されたストラットと、
複数の前記リングおよびこれらのリングを連結する連結リンクにより形成された対称なクローズドセルと
を形成することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記形成ステップが、X 線不透過性マーカデボをリンク上に形成することを更に含み、前記マーカデボが、デボを収容するのに必要とされるリンク長さの変更を最小化するために垂直方向に配設される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 10】

1 つのストラットの壁厚に対する幅のアスペクト比 (AR) が $0.4 \sim 0.9$ であり、前記スキャフォールドの壁厚が 0.2032 mm (0.008 インチ) $\sim 0.3556\text{ mm}$ (0.014 インチ) であり、前記スキャフォールドの拡張直径が $5\text{ mm} \sim 8\text{ mm}$ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

1 つのストラットの壁厚に対する幅のアスペクト比 (AR) が $0.8 \sim 1.4$ であり、前記スキャフォールドの壁厚が 0.2032 mm (0.008 インチ) $\sim 0.3556\text{ mm}$ (0.014 インチ) であり、前記スキャフォールドの拡張直径が $5\text{ mm} \sim 8\text{ mm}$ である、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記スキャフォールドが、長手方向のリンクにより連結されたリング構造を形成するストラットを含み、前記ストラットがクラウンを介して連結され、前記スキャフォールドが拡張直径を有するとき、前記クラウンが $90^\circ \sim 115^\circ$ の最大クラウン角度を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

リングの直径をクラウン周囲のストラットの関節により減少させ、
リングに 9 つ以下のクラウンが存在するとともに前記リングを隣接するリングに連結する 3 つのリンクが存在し、
製造されたままの状態において、前記スキャフォールドが $8 \sim 10\text{ mm}$ の外径を有し、

50

前記スキャフォールドのリングにおけるクラウン角度が90°～115°であり、前記スキャフォールドが少なくとも0.2032mm(0.008インチ)の壁厚を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

前記拡張されたチューブからスキャフォールドを形成した後または前記拡張されたチューブを形成した後に、4週間の期間にわたって前記スキャフォールドを47の温度に晒すステップを更に含む、請求項13に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001]本発明は、薬剤溶出医療装置に関する。より詳細には、本発明は、送達バルーンにより拡張されるポリマースキャフォールドに関する。

【0002】

[優先権の主張]

[0002]本出願は、2011年1月27日に出願された米国特許出願第13/015,474号明細書(104584.10)、および2011年1月27日に出願された米国特許出願第13/015,488号明細書(104584.15)の一部継続出願である。本出願はまた、2010年9月23日に出願された米国仮出願第61/385,891号(代理人整理番号104584.11)、および2010年9月23日に出願された米国仮出願第61/385,902号(代理人整理番号104584.13)に対して優先権を主張する。

【背景技術】

【0003】

[0003]径方向拡張型の内部人工器官は、解剖学的管腔内に埋め込まれるように構成された人工装置である。「解剖学的管腔」は、血管、尿路、胆管などの環状器官の内腔、管を指す。ステントは、一般に円筒形であり、解剖学的管腔の一部分を開いた状態に保ち、時には拡張するよう機能する内部人工器官の例である。(ステントの一例は、Lauらの米国特許第6,066,167号明細書に見られる。)ステントは、血管中のアテローム硬化型狭窄の治療によく使用される。「狭窄」は、体内の導管または開口部の直径が狭小化または収縮することを指す。そのような治療においてステントは、血管の壁を補強し、血管系における血管形成の後の再狭窄を阻止する。「再狭窄」は、一見して成功裏に(例えば、バルーン血管形成、ステント留置または弁形成により)処置された後の、血管内または心臓弁における狭窄の再発を指す。

【0004】

[0004]ステントを用いた患部または病変の治療は、ステントの送達および展開の両方を含む。「送達」は、解剖学的管腔を通して、病変などの所望の治療部位にステントを導入および輸送することを指す。「展開」は、治療領域において管腔内でステントを拡張することに相当する。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、皮膚を通してカテーテルの端部を解剖学的管腔内へ挿入し、解剖学的管腔内のカテーテルを所望の治療位置へ前進させ、治療位置でステントを拡張し、かつ管腔からカテーテルを取り出すことにより成し遂げられる。

【0005】

[0005]バルーン拡張型ステントの場合、ステントは、カテーテル上に設けられたバルーンの周囲に設置される。ステントの装着は、典型的には解剖学的管腔内への挿入前にステントをバルーンに押し付けるまたはクリンプ(crimp:圧着)するステップを含む。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りステントを拡張する。次に、バルーンを収縮させ、ステントおよび管腔からカテーテルを引き抜くことができ、ステントを治療部位に留置する。自己拡張型ステントの場合には、ステントは、引き込み式シース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、シースを引き抜くことができ、それにより、ステントが自己拡張できるようになる。

【 0 0 0 6 】

[0006]ステントは、数多くの基本的な機能要件を満たすことができないといけない。ステントは、展開後にステントが血管の壁を支持する際にステントにかかる構造負荷、例えば、径方向の圧縮力に耐えることができないといけない。それゆえ、ステントには、適度な降伏強度がなくてはならない。展開後、ステントは、ステントに加わることになる様々な力にもかかわらず、その耐用年数にわたって、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のに必要な時間に相当し、その治療時間後には、ステントは、血管が所望の直径を維持するのに必要ではない。

10

【 0 0 0 7 】

[0007]径方向圧縮力に耐えるステントの能力である径方向降伏強度は、ステントの周方向にわたるステントの径方向降伏強度と、径方向剛性とは関連する。(本出願の目的での)ステントの「径方向降伏強度」または「径方向強度」は、この圧縮負荷を超えるとステント直径がステントの無負荷状態の直径に戻らなくなる、すなわち、ステントの復元不可能な変形が起こる降伏応力状態を作り出す圧縮負荷として理解することができる。径方向降伏強度を超えると、ステントがより大きく降伏することが予期され、最小限の力が加わるだけで大きな変形を引き起こす。

【 0 0 0 8 】

[0008]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変形が起こる場合があるが、ステントのある場所でのこの永久変形の度合いは、径方向に血管を支持するステントの全体的な能力に重大な影響を及ぼすほど深刻ではない。それゆえ、場合によっては、当技術分野では、「径方向降伏強度」を最大径方向負荷と見なすことがあり、この最大径方向負荷を超えると、スキャフォールド剛性が劇的に変化する。「径方向降伏強度」の単位は、時には力をステント長さで割ったものであり、これは単位長さ当たりの径方向降伏強度を表すものである。したがって、単位長さ当たりの径方向降伏強度、例えば $F N / m m$ に対して、その値を超えると2つの異なる長さ L_1 と L_2 を有するステントに大幅な剛性の変化をもたらす径方向負荷は、それゆえ、それぞれ $F \times L_1$ の積および $F \times L_2$ の積となる。しかしながら、値 F はどちらの場合も同じであり、結果として、ステントの長さに関係なく、径方向降伏強度を評価するために都合の良い表現を使用することができる。通常、剛性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でありあまり変化しない。

20

30

【 0 0 0 9 】

[0009]冠動脈に埋め込まれるステントは、主に、血液が鼓動する心臓へ圧送されかつ鼓動する心臓から圧送される際の血管の断続的な収縮および拡張に起因する径方向負荷、通常、実際には周期的な負荷に晒される。しかしながら、末梢血管、または、冠動脈外の血管、例えば腸骨動脈、大腿動脈、膝窩動脈、腎動脈、および鎖骨下動脈に埋め込まれるステントは、径方向力および圧潰負荷またはピンチング (pinching: 挟まれた状態での) 負荷の両方に耐えることができないといけない。これらのステントタイプは、身体

40

の表面により近い血管内に埋め込まれる。これらのステントは、身体

の表面に近い位置にあるため、圧潰負荷またはピンチング負荷を特に受け易く、圧潰負荷またはピンチング負荷により、ステントが部分的にまたは完全に押し潰され、それにより、血管内での流体の流れが閉塞される可能性がある。

【 0 0 1 0 】

[0010]主に径方向負荷に対抗するように設計される冠動脈ステントに比べて、末梢血管ステントは、Duerig, Tolomeo, Wholey, Overview of superelastic stent Design, Min Invas Ther & Allied Technol 9 (3/4), pp. 235-246 (2000) ならびに Stoeckel, Pelton, Duerig, Self Expanding Nitinol Stents Material and Design Co

50

nsiderations, European Radiology (2003)で実証されているように、ピンチング負荷または圧潰負荷と径方向負荷との間の大きな違いを考慮に入れなければならない。ステントの対応する圧潰剛性特性および径方向剛性特性はまた、劇的に変化する可能性がある。そのように、ある程度の径方向剛性を有するステントは、一般的に言えば、そのステントが有するピンチング剛性の度合いをも示す訳ではない。2つの剛性特性は同じではなく、類似さえもしていない。

【0011】

[0011]大腿動脈内に埋め込まれた末梢血管ステントに予期される歩行中の断面圧潰量は、高齢患者では、大腿動脈の上部、中部、および下部で約 $5.8 \pm 7\%$ 、 $6.5 \pm 4.9\%$ および $5.1 \pm 6.4\%$ になると推定され、また若年患者では、約 $2.5 \pm 7.7\%$ 、 $0.8 \pm 9.4\%$ および $1.5 \pm 10.5\%$ になると推定されている。これらの圧潰推定量は、患者が歩行している時間に対応し得る。大幅な更に圧潰は、外力によって時々発生する場合がある。末梢血管ステントについての他の考慮すべき事項は、ステントが強度/剛性の機械的損失を伴うことなく耐えることができる曲げおよび軸方向圧縮の度合いである。冠動脈ステントに比べると、末梢血管ステントは、例として、浅大腿動脈に埋め込まれる場合、大抵は約 $20 \sim 200\text{mm}$ の長さを有する。そのようなものとして、ステントは、破損することなく軸方向圧縮負荷および曲げ負荷に耐えるのに十分に柔軟でなければならない。予期される曲げおよび軸方向圧縮の量は、Nikanorov, Alexander, M.D. et al., Assessment of self expanding Nitinol stent deformation after chronic implantation into the superficial femoral artery において研究および報告されている。

【0012】

[0012]現在まで最も一般的に使用されているタイプの末梢血管ステントは、ニチノールなどの超弾性材料から作製された自己拡張型ステントである。このタイプの材料は、圧潰負荷や長手方向の曲げなどの急激な変形後にその元の形態に戻ることができることで知られている。しかしながら、この種の自己拡張型ステントは品質が望ましくない。最も顕著には、超弾性材料の高い弾力性が、ステントにより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により生じる合併症については、Schwartz, Lewis B. et al. 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 において論じられている。自己拡張型ステントにより血管に作用するCOFは、自己拡張型ステントにより処置される病変の高度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により引き起こされる再狭窄を軽減できないことが分かっている。

【0013】

[0013]血管を支持するためにバルーンにより塑性変形されるステントは、この欠点に悩まされない。実際に、バルーン拡張ステントは、超弾性材料から作製された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径に展開できるという望ましい品質を有する。しかしながら、従来技術では、塑性変形するステントが、末梢動脈内で一旦押し潰されるか、挟まれるか(pinch ed)、または圧潰されると、そのままの状態となり、血管を永久に閉塞すると結論付けてきた。それゆえ、従来技術では、塑性変形するステントは、患者に対して望ましくない状態をもたらすので、末梢血管を治療するために使用するべきでないと結論付けてきた。

【0014】

[0014]米国特許出願公開第2010/0004735号明細書に記載されているような

10

20

30

40

50

、ポリマー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ポリマーから作製される。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、または埋め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。米国特許出願公開第2010/0004735号明細書に記載されているポリマースキャフォールドは、金属ステントとは対照的に、限られた期間の間だけ体内に留まるように意図されたものである。スキャフォールドは、生体分解性または生体浸食性ポリマーから作製される。多くの治療用途では、体内でのステントの存在は、例えば血管開存性の維持および/または薬剤送達というステントの意図された機能が達成されるまでの限られた期間にわたって必要となり得る。その上、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療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と考えられる。これらの場合では、人工器官が、限られた継続時間にわたって血管内に存在するように、金属ステントではなく、ポリマースキャフォールド、特に生体浸食性のポリマー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れている。しかしながら、ポリマースキャフォールドを開発する際には克服すべき数多くの課題がある。

【0015】

[0015]当技術分野では、クランプ力やバルーン拡張力などの外的負荷に晒されるときにポリマースキャフォールドの構造的完全性および/または形状を保持する能力に影響を及ぼす様々な要因が認識されている。これら要因の相互作用は複雑であり、作用のメカニズムは完全に理解されていない。当技術分野によれば、塑性変形により展開状態に拡張されるタイプのポリマー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と区別する特徴が多くありかつ重要である。実際に、金属製スキャフォールドの挙動を予測するために使用される容認された分析的または経験的方法/モデルのうちの幾つかは、不適切ではないにしても、バルーン拡張型スキャフォールドのポリマー耐負荷構造の非常に非線形で時間依存性の挙動を確実にかつ一貫して予測するための方法/モデルとして信頼性に欠ける傾向がある。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ために、または経験的データを予測/予期するために必要となる許容できる程度の確実性を与えることができない。

【0016】

[0016]その上、医用装置に関連するバルーン、例えばスキャフォールドの展開および/または血管形成のための非伸展性バルーンの製造における先行技術は、ストラット(strut)により相互連結されたリングの網状体の塑性変形により生体内の管腔を支持するために、ポリマー材料が使用されたときにポリマー材料がどのように挙動し得るかに限られた情報しか提供しないと認識される。要するに、バルーンが膨張して管腔を支持しているときに、予め負荷がかけられた膜の機械的特性に最も類似する膨張させた薄壁バルーン構造の機械的特徴を向上させるために考案された方法は、展開されたポリマースキャフォールドの挙動への洞察を、たとえあったとしてもほんの僅かだけ与えるにすぎない。1つの違いは、例えば、ポリマースキャフォールドにおける破壊または亀裂が生じる傾向である。それゆえ、当技術分野では、材料の種別の共通する類似性にもかかわらず、有益な洞察を与えるには機械的な問題があまりにも異なっていると認識される。せいぜい、バルーン製造技術は、バルーン拡張型の生体吸収性ポリマースキャフォールドの特性の向上に努める者に対して一般的な指針を与えるにすぎない。

【0017】

[0017]ポリマースキャフォールドとして使用するために考えられるポリマー材料、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」)、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/PDLA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、以下の何らかの方法で説明される。適切なポリマーは強度対重量比が低く、このことは、金属と同等の機械的特性を与えるために、より多くの材

10

20

30

40

50

料が必要となることを意味する。それゆえ、スキャフォールドが管腔壁を所望の半径で支持するのに必要な強度を有するように、ストラットをより厚くかつより幅広くしななければならない。また、そのようなポリマーから作製されたスキャフォールドは、脆くなり易いか、または限定された破壊靱性を有する傾向がある。材料に固有の異方性特性および速度依存性の非弾性特性（つまり、材料の強度／剛性は、材料を変形させる速度に応じて異なる）は、ポリマー、特に PLLA または PLGA などの生体吸収性ポリマーと共に作用する際にこうした複雑さの度合いを強めるにすぎない。

【 0 0 1 8 】

[0018] それゆえ、通常、材料の平均的な機械的特性の予期しない変化に懸念が生じず、またはこの変化に細心の注意を要しない金属ステントに実行される加工ステップ、および金属ステントになされる設計変更もまた、ポリマーの機械的特性の類似の負荷条件下での非線形で、時として予測できない性質のために、ポリマースキャフォールドに適用することができない。特定の状態が 1 つの要因または別の要因によるものかどうか、例えば、欠陥が製造工程の 1 つまたは複数のステップあるいはスキャフォールド製造後に行われる工程の 1 つまたは複数のステップ（例えば、クリンプ）の結果であったかどうかをより全体的に予測することが可能になる前であっても広範な検証を行う必要があることが時々ある。結果として、製造工程、製造後工程の変更、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でさえも、一般的に言えば、ポリマーの代わりに金属材料を使用する場合よりも徹底的に調査しなければならない。それゆえ、ポリマースキャフォールドの改良のために様々なポリマースキャフォールドの設計から選択するとき、非生産的な道筋を避け、金属ステントを変更するときよりも生産的な改良の道筋へ導くツールとして利用可能な推論、理論、または系統的発見方法がほとんど存在しないということになる。

【 0 0 1 9 】

[0019] それゆえ、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の検証または実現可能性に関する推論が当技術分野で既に認められているが、これらの推論はポリマースキャフォールドには不適切であると認識する。ポリマースキャフォールドパターンの変更は、管腔を支持する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ているとき、または展開されているときの破壊の生じる傾向にも影響を及ぼす場合がある。これは、金属製ステントと比較して、変更されたスキャフォールドパターンにより不利な結果がもたらされないかどうか、または加工ステップ（チューブ形成、レーザ切断、クリンプなど）に大幅な変更が必要でないかどうかに関してなされ得る仮定が一般的には存在しないことを意味する。簡単に言えば、ステント製造工程を簡略化する金属の極めて好適な固有の特性（変形速度または負荷方向に対してほぼ不変の応力／歪み特性、および材料の延性性質）により、変更されたステントパターンおよび／または加工ステップと、新たなパターンを備えかつ生体内に埋め込まれたときに不具合を伴わないステントを確実に製造する能力との間で推論をより容易に引き出すことができる。

【 0 0 2 0 】

[0020] バルーンにクリンプされるとき、またその後でバルーンにより展開されるとき、両方で塑性変形したポリマースキャフォールドのストラットとリングのパターンにおける変更は、残念ながら、金属ステントの場合と同じまたは同様の程度には予測できない。実際に、ポリマースキャフォールドの製造ステップでは、代わりにパターンを金属チューブから形成した場合であればいかなる変更も必要としなかったパターンの変更の結果として想定外の問題が生じ得ると認識される。金属製ステントパターンの変更とは対照的に、ポリマースキャフォールドパターンの変更は、クリンプおよび滅菌などの製造ステップまたは製造後処理において他の修正を必要とする場合がある。

【 0 0 2 1 】

[0021] 上記の要件を満たすことに加えて、スキャフォールドが X 線不透過性であるか、または X 線透視下で視認可能であることが望ましい。正確な位置決めは、スキャフォールドの送達をリアルタイムで可視化することにより容易になる。心臓専門医または介入放射

10

20

30

40

50

線医は、患者の脈管構造を通じて送達カテーテルを追跡し、病変部位にスキャフォールドを正確に位置決めすることができる。通常、これはX線透視法または同様のX線可視化法により達成される。スキャフォールドがX線透視下で視認可能であるためには、スキャフォールドは、周辺組織よりもX線の吸収性が高くなければならない。スキャフォールド中のX線不透過材料により、スキャフォールドを直接可視化できるようにしてもよい。しかしながら、生体分解性のポリマースキャフォールド（および、一般に炭素、水素、酸素、および、窒素から構成されるポリマー）の重大な欠陥は、それらがX線不透過性を有さないX線透過性であることである。生体分解性ポリマーは、身体組織に類似するX線吸収性を有する傾向がある。この問題を解決する1つの方法は、X線不透過性マーカをスキャフォールドの構造要素に取り付けることである。X線不透過性マーカは、マーカが構造要素に固定されるような形で構造要素内に設けることができる。しかしながら、ポリマースキャフォールドにおけるステントマーカの使用は、多くの課題を伴う。1つの課題は、マーカの挿入が困難であることに関連する。これらの困難性および関連する困難性は米国特許出願公開第2007/0156230号明細書に論じられている。

10

【0022】

[0022]末梢血管を治療するための人工器官であって、バルーン拡張ステントの望ましい品質を有し、（自己拡張型ステントの場合と同様に）血管に外向きの残留力を及ぼさず、その一方で同時に、通常は冠動脈スキャフォールドが直面することのない末梢血管内で予期される他の負荷事象に加えて、末梢血管内のピンチング負荷または圧潰負荷から復元するのに十分に弾力性のある人工器官を開発する必要がある。また、人工器官が末梢血管を支持するのに必要な最小の径方向強度および剛性を少なくとも有することができ、低い断面外形（crossing profile）を可能とし、ならびに血管内で限定的に存在することを可能にするようなポリマースキャフォールドを製造することも必要である。標準的な撮像技術を使用したスキャフォールドの係留中の監視が容易でかつ高収率生産が可能なスキャフォールドもまた必要である。

20

【発明の概要】

【0023】

[0023]本発明は、50%の圧潰負荷後に高い圧潰復元可能性、例えば少なくとも約90～95%の圧潰復元可能性を含む前述の要求に対応するのに適したポリマースキャフォールドの作製方法を提供する。スキャフォールドはポリマータブから切断され、バルーンにクリンプされる。よって、本発明は、チューブから切断されかつ末梢血管スキャフォールドとしての使用に適したバルーン拡張型の塑性変形スキャフォールドの作製方法を提供する。そのように、本発明を実施することにより自己拡張型ステントの欠点を除去することができる。

30

【0024】

[0024]現在まで、当技術分野では、末梢血管の支持および治療のために金属または合金に依存してきた。先に述べたように、金属製ステントは一旦埋め込まれると体内に永久に留まるが、これは望ましくない。それゆえ、閉塞血管を治療した後に溶解する材料から作製されたスキャフォールドが金属ステントよりも好ましい。しかしながら、ポリマーは金属よりもはるかに柔らかい。ポリマーが金属の代替物としての役割を果たすのであれば、新たな設計手法が必要となる。

40

【0025】

[0025]ポリマースキャフォールドには、高い径方向力、小さいクリンプ外形、および圧潰復元性が必要となる。これらの要求を満たすように十分に材料を改質できない場合には、ストラットのスキャフォールド網状体の設計変更が必要となる。径方向降伏強度を増大させる数少ない公知の手法が存在する。1つの手法は壁厚を増大させることであり、別の手法はストラット幅を増大させることである。しかしながら、これらの変更はどちらも、クリンプ状態において装置のより大きな外形をもたらす。それゆえ、装置の小さいクリンプ外形ならびに剛性と強度の増大が必要であるが、これまで当技術分野では扱われていなかった。

50

【 0 0 2 6 】

[0026]当然の事として、本明細書に記載の工程により生産されるポリマースキャフォールドの態様は、末梢血管で使用するバルーン拡張型ステントまたはスキャフォールドの適合性に関して当技術分野でこれまでに下された結論と矛盾する。自己拡張型ステントに関する問題が知られている。それゆえ、代替物が求められている。しかしながら、従来の見識は、自己拡張型ステントとは対照的に、十分な径方向の強度および剛性を有するバルーン拡張ステントは、特に埋め込まれた人工器官に大きな曲げ力および/または圧縮力を加える血管内では、適切な代替物ではないというものである。

【 0 0 2 7 】

[0027]本発明によれば、本明細書に記載の工程により作製された圧潰復元可能なポリマースキャフォールドは、3つの競合する設計属性、すなわち、径方向降伏強度/剛性対破壊靱性、生体内性能対血管部位への送達のためのコンパクト性、および圧潰復元性対径方向降伏強度/剛性をバランス良く達成する、所望の径方向剛性および降伏強度、破壊靱性、ならびに目標とする送達直径にクリンプされる能力を有する。

【 0 0 2 8 】

[0028]本明細書には、これらの競合する要求のバランスを効果的に保つことができ、それにより、慢性的な外向きの力を被る人工器官の代替案を提供するスキャフォールドの作製方法の実施形態が開示されている。本開示から分かるように、少なくとも以下の要求に対応し得るスキャフォールドの特徴をより良く理解するために、様々なポリマースキャフォールドの組み合わせを本発明の方法から作成し、試験した。所望の最小の径方向剛性および強度、反跳(recoil)、展開能力、ならびにクリンプ外形を犠牲にしないスキャフォールドの圧潰復元可能性;展開時の急激な反跳 バルーンによる展開から30分以内の直径減少量;送達/展開外形 すなわち、スキャフォールドがクリンプ中に構造的完全性を維持しながらサイズ減少することのできる大きさ;生体内径方向降伏強度および径方向剛性;バルーンによりクリンプおよび展開されたとき、あるいは血管内に埋め込まれ、曲げ負荷、軸方向圧縮負荷、径方向圧潰負荷、および径方向圧縮負荷の組み合わせに晒されたときの亀裂形成/伝播/破壊の最小化;バルーンにより拡張されたときのスキャフォールドリングの展開の均一性;ならびに適度なピンチング/圧潰剛性。

【 0 0 2 9 】

[0029]圧潰復元可能なスキャフォールドの様々な属性、スキャフォールド特性の様々な比率など、例えば、(本明細書で論じるような)ストラットとリンクの寸法、および圧潰復元可能性に関する関係;展開時の急激な反跳;送達/展開外形;生体内径方向降伏強度および径方向剛性;径方向降伏強度および剛性;バルーンにより拡張されたときのスキャフォールドリングの展開の均一性;ならびにピンチング/圧潰剛性は、本明細書に記載の方法に従って生み出されたが、本開示の一部と見なされる関連する米国特許出願第13/015,474号明細書(整理番号104584.10)および米国特許出願第13/015,488号明細書(整理番号104584.15)においても記載されている。

【 0 0 3 0 】

[0030]本発明の一態様において、圧潰復元可能なスキャフォールドを、外径7mm、8mm、および9mmから外径2mmにクリンプし、また、ポリマー、特にPLLAなどの脆性ポリマーを使用してスキャフォールド構造を形成するときに典型的な懸念事項であるストラットの破壊および/または過度の亀裂を伴うことなく展開した。

【 0 0 3 1 】

[0031]本発明の別の態様において、スキャフォールドの対称なクローズドセルは、展開均一性を向上させ、圧潰復元可能性を有するスキャフォールドの破壊の問題を低減する。

【 0 0 3 2 】

[0032]本発明の別の態様において、バルーンカテーテルにクリンプされたスキャフォールドを含む医療装置の作製方法は、ポリマー前駆体を二軸延伸ないしは二軸拡張(biaxially expand)して、拡張されたチューブを形成するステップと、レーザを使用して拡張されたチューブからスキャフォールドを形成するステップと、ポリマー材

10

20

30

40

50

料のガラス転移温度よりも約 1 ~ 10 低いクリンプ温度でスキャフォールドをバルーンカテーテルにクリンプするステップと、クリンプされたスキャフォールドの反跳を制限するためにクリンプの直後にスキャフォールドを覆うように除去可能なシースを取り付けるステップとを含み、クリンプされたスキャフォールドが、展開されたとき、直径の少なくとも 75 % まで圧潰された後に直径の少なくとも 90 % まで回復することができる。

【0033】

[0033] 発明の別の態様において、身体の末梢血管内に埋め込まれるバルーン拡張型医療装置の作製方法は、ポリマー前駆体を二軸拡張して、拡張されたチューブを形成するステップと、リングを形成するためにクラウンに接合されたストラットと、クラウンにおけるゼロ角度の半径と、複数のリングおよびこれらのリングを連結する連結リンクにより形成された対称なクロズドセルとを形成することを含む、拡張されたチューブからスキャフォールドを形成するステップとを含み、スキャフォールドが、直径の約 50 % まで圧潰された後に直径の 90 % を超えるまで回復することができる。

10

【0034】

[0034] 発明の別の態様において、バルーン拡張型医療装置のクリンプ方法は、約 100 ~ 120 psi (約 6.89476 ~ 8.27371 Pa) の圧力、約 0.5 ~ 0.9 mm / 秒の加熱ノズル速度および華氏約 230 ~ 240 度 (摂氏約 110 ~ 116 度) の温度を適用するステップを含む、PLLA 前駆体を二軸拡張して、拡張されたチューブを形成するステップと、隣合うリング同士を連結する 4 つ以下のリンクが存在するリング構造であって、長手方向のリンクにより連結されたリング構造を形成するストラットを形成することを含む、ピコ秒レーザを使用して、拡張されたチューブからスキャフォールドを形成するステップとを含む、クリンプ前のスキャフォールドを形成するステップと、PLLA のガラス転移温度よりも 5 ~ 15 低いクリンプ温度を使用するステップと、クリンプ中のスキャフォールドを支持するためにクリンプ中に膨張した送達バルーンを維持するステップとを含む、スキャフォールドをバルーンに設置するステップとを含み、スキャフォールドが、直径の約 50 % まで圧潰された後に直径の 90 % を超えるまで回復することができる。

20

【0035】

[参照による援用]

[0035] 本明細書で言及した全ての刊行物および特許出願は、あたかも、各個々の刊行物または特許出願が、参照により援用されるべく具体的におよび個々に示されており、かつ各前記個々の刊行物または特許出願が、任意の図を含め、本明細書に十分に述べられているのと同程度に、参照により本明細書に援用される。

30

【図面の簡単な説明】

【0036】

【0037】

【図 1】変形したポリマーチューブの斜視図である。チューブはスキャフォールドに成形される。

【0038】

【図 2 A】図 1 のチューブに成形される前駆体を径方向および軸方向に拡張する工程を説明する概略図である。

40

【図 2 B】図 1 のチューブに成形される前駆体を径方向および軸方向に拡張する工程を説明する概略図である。

【図 2 C】図 1 のチューブに成形される前駆体を径方向および軸方向に拡張する工程を説明する概略図である。

【図 2 D】図 1 のチューブに成形される前駆体を径方向および軸方向に拡張する工程を説明する概略図である。

【0039】

【図 3】スキャフォールドの第 1 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。

50

【 0 0 4 0 】

【図 4】スキヤフォールド構造の部分斜視図である。

【 0 0 4 1 】

【図 5】スキヤフォールドの第 2 実施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。

【 0 0 4 2 】

【図 6 A】図 5 の切断線 V A - V A で切り取られたスキヤフォールドパターンの一部の平面図である。

【 0 0 4 3 】

【図 6 B】図 3 の切断線 V B - V B で切り取られたスキヤフォールドパターンの一部の平面図である。

10

【 0 0 4 4 】

【図 7 A】本開示の態様に係るスキヤフォールドの特徴の例を示す表である。

【図 7 B】本開示の態様に係るスキヤフォールドの特徴の例を示す表である。

【 0 0 4 5 】

【図 8 A】拡張状態にあるスキヤフォールドクラウン構造を示す。

【図 8 B】クリンプ状態にあるスキヤフォールドクラウン構造を示す。

【 0 0 4 6 】

【図 8 C】第 1 実施形態によるスキヤフォールドにおける拡張状態にあるスキヤフォールドクラウン構造を示す。

20

【図 8 D】第 1 実施形態によるスキヤフォールドにおけるクリンプ状態にあるスキヤフォールドクラウン構造を示す。

【 0 0 4 7 】

【図 8 E】代替的な実施形態によるスキヤフォールドにおける拡張状態にあるスキヤフォールドクラウン構造を示す。

【図 8 F】代替的な実施形態によるスキヤフォールドにおけるクリンプ状態にあるスキヤフォールドクラウン構造を示す。

【 0 0 4 8 】

【図 9 A】図 9 B、図 9 C および図 9 D のスキヤフォールドクラウンの内側半径よりもかなり大きい内側半径を有するスキヤフォールドクラウンの走査型電子顕微鏡 (S E M) 写真である。写真は、バルーンによりスキヤフォールドを拡張した後に撮影された。

30

【図 9 B】スキヤフォールドクラウンの走査型電子顕微鏡 (S E M) 写真である。クラウンは約 0 . 0 0 0 2 5 インチ (0 . 0 0 6 3 5 m m) の内側半径を有する。写真は、バルーンによりスキヤフォールドを拡張した後に撮影された。

【図 9 C】スキヤフォールドクラウンの走査型電子顕微鏡 (S E M) 写真である。クラウンは約 0 . 0 0 0 2 5 インチ (0 . 0 0 6 3 5 m m) の内側半径を有する。写真は、バルーンによりスキヤフォールドを拡張した後に撮影された。

【図 9 D】スキヤフォールドクラウンの走査型電子顕微鏡 (S E M) 写真である。クラウンは約 0 . 0 0 0 2 5 インチ (0 . 0 0 6 3 5 m m) の内側半径を有する。写真は、バルーンによりスキヤフォールドを拡張した後に撮影された。

40

【図 9 E】スキヤフォールドクラウンの走査型電子顕微鏡 (S E M) 写真である。クラウンは約 0 . 0 0 0 2 5 インチ (0 . 0 0 6 3 5 m m) の内側半径を有する。写真は、バルーンによりスキヤフォールドを拡張した後に撮影された。

【 0 0 4 9 】

【図 9 F】図 9 B、図 9 C および図 9 D のスキヤフォールドクラウンの内側半径よりもかなり大きい内側半径を有するスキヤフォールドクラウンの走査型電子顕微鏡 (S E M) 写真である。写真は、バルーンによりスキヤフォールドを拡張した後に撮影された。

【図 9 G】図 9 B、図 9 C および図 9 D のスキヤフォールドクラウンの内側半径よりもかなり大きい内側半径を有するスキヤフォールドクラウンの走査型電子顕微鏡 (S E M) 写真である。写真は、バルーンによりスキヤフォールドを拡張した後に撮影された。

50

【 0 0 5 0 】

【図 1 0 A】リングを連結するリンクに形成された X 線不透過性マーカ構造を含むスキャフォールドの第 1 実施形態を示し、拡張形態を示す。

【図 1 0 B】リングを連結するリンクに形成された X 線不透過性マーカ構造を含むスキャフォールドの第 1 実施形態を示し、クリンプ形態におけるスキャフォールドリングの折り畳まれたストラットに対する X 線不透過性マーカの位置を示す。

【 0 0 5 1 】

【図 1 1 A】スキャフォールドに関する圧潰復元可能性と壁厚との関係を説明する図である。スキャフォールドが未変形（無負荷）状態およびピンチング負荷に晒されたときの（仮想線で描く）変形状態にあるスキャフォールドの断面図を示す。

【図 1 1 B】スキャフォールドに関する圧潰復元可能性と壁厚との関係を説明する図である。スキャフォールドがピンチング負荷に晒されたときの圧潰復元可能性に対する壁厚の影響を示すための異なる厚さの同等の半円筒シェルのモデルである。

【図 1 1 C】スキャフォールドに関する圧潰復元可能性と壁厚との関係を説明する図である。スキャフォールドがピンチング負荷に晒されたときの圧潰復元可能性に対する壁厚の影響を示すための異なる厚さの同等の半円筒シェルのモデルである。点 A および B に連結されたばね要素は、壁厚が増大するときのシェル自体と比較した（スキャフォールドが復元点を超えて挟まれたときに破壊が生じる）半シェルの端部における % 歪みエネルギーの変化を図示する目的で、例示として、図 1 1 B ~ 図 1 1 C に含まれている。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 2 】

[0052] 開示を以下のように進める。まず第 1 に、以下の開示中に使用できる用語の定義について説明する。次に、主にスキャフォールドの 2 つの実施形態を参照しながら、スキャフォールドの作製方法について説明する（図 3 ~ 図 7 を参照）。本開示は更に、本明細書においてまたは関連出願の参照による援用によって、本開示に従って作製されたスキャフォールドサンプルの試験の結果を提供する。

【 0 0 5 3 】

[0053] 押出成形されたポリマー前駆体から拡張されたポリマーチューブを作製するための拡張工程について説明し、その後、拡張されたチューブからスキャフォールド骨格を形成するレーザ切断加工法が続く。図 3 および図 5 にはパターンの例が図示されている。次に、X 線不透過性マーカの位置決めについて説明し、その後、スキャフォールドに薬剤ポリマーコーティングを施す方法が続く。最後に、クリンプ工程について説明する。上記説明に続いて、本開示は、上記方法の 1 つまたは複数により生産されるスキャフォールドの望ましい属性について説明する。最終的に、スキャフォールドの降伏強度、剛性、および圧潰復元性に関する結果を含む試験結果を考察する。

【 0 0 5 4 】

[0054] 本開示の目的で、以下の用語および定義が適用される。

【 0 0 5 5 】

[0055] 「膨張直径」または「拡張直径」は、スキャフォールドの支持バルーンを膨張させ、クリンプ形態からスキャフォールドを拡張して、スキャフォールドを血管内に埋め込むときにスキャフォールドが達成する最大直径を指す。膨張直径とは、公称バルーン直径を超える拡張後直径を指す。例えば、6 . 5 mm の半伸展性 P E B A X バルーンは約 7 . 4 mm の拡張後直径を有する。スキャフォールド直径は、バルーン圧力によりスキャフォールド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り加えられる反跳効果および / または圧縮力に起因して、直径がある程度まで減少する。例えば、図 6 B の特性を有する V 5 9 スキャフォールドの拡張に言及すると、6 . 5 mm の P E B A X バルーン上に配置され、そのバルーンを血管外で拡張後状態に拡張したときに、スキャフォールドの内径は、急激な反跳が生じる前後でそれぞれ約 7 . 4 mm および約 (1 - 0 . 9 5 5) × (7 . 4 mm) となる。本開示の目的で、膨張直径は平均的な血管径の約 1 . 2 倍とすることができ、末梢血管サイズは通常、約 4 ~ 1 0 mm の範囲である。

【0056】

[0056]「最小理論直径 (theoretical minimum diameter)」とは、ストラットの長さ、厚さ、および幅の形状に基づくスキャフォールドの最も小さい直径を意味する。「最小理論直径」は、後に展開させることができかつバルーン拡張型人工器官として適切に機能し得るスキャフォールドまたはステントの最小クリンプ外形の点に関しては定義されない。むしろ、「最小理論直径」は、幾何学的形状、すなわち直径の均一な減少後に装置が占有できる空間の最小容積により定められる定義にすぎない。式として、「最小理論直径」(Dmin)は以下のように表現することができる。

$$D_{min} = (S_{wi} + C_{rj} + L_{wk}) \times () - 1 + 2 \times WT \quad (\text{式3})$$

ここで、上記の数量はスキャフォールドの断面スライスから取得される。

10

S_{wi} ($i = 1 \dots n$) は、幅 S_{wi} を有する n 個のリングストラットの総和である。

C_{rj} ($j = 1 \dots m$) は、半径 C_{rj} を有する m 個のクラウン内側半径 ($\times 2$) の総和である。

L_{wk} ($k = 1 \dots p$) は、幅 L_{wk} を有する p 個のリンクの総和である。
WT はスキャフォールドの壁厚である。

【0057】

[0057]式3では、折り畳まれたストラットの対、例えば、図22Bのストラット420、422の幅は、クラウン410付近で測定されようがストラット中央の幅であろうが同じであると仮定する。クラウンが更に強化され、クラウンの幅がリングストラット中央の幅よりも幅広になる場合には、 S_{wi} は、クラウンにおける幅で測定される。また、ストラット間の最小空間は、隣接するクラウン (または谷部) の内側半径の2倍、すなわち、 C_{rj} により定義される。

20

【0058】

[0058]図21のスキャフォールド寸法については、クラウン幅がストラット中央の幅よりも幅広である。それゆえ、式3を用いると、 D_{min} は、 $[16 \times (0.013) + 12 \times (0.0005) + 4 \times (0.0115)] \times () - 1 + 2 \times (0.011) = 0.1048$ インチ、すなわち 2.662 mm (クラウンを通る断面で計算された最小直径) となる。代わりに断面がストラット中央の幅 (0.013 ではなく 0.0116) で取られた場合は、式3が 0.0976 インチ、すなわち 2.479 mmを与える。

30

【0059】

[0059]図3では、ストラットが本質的に四角形の断面を有すると仮定することに注目すべきである。これは、図21のスキャフォールドの場合である (クラウンでのストラット断面寸法が 0.011×0.013 である)。台形断面を備えたストラットを有するスキャフォールド、例えば、外径に対する壁厚の比率が図1の場合よりも更になるように、より小さい直径から切断されたスキャフォールドについては、ストラットの厚さの全体にわたって延びる表面が互いに当接する前に外面におけるストラットの縁同士が D_{min} で当接するので、 D_{min} の更に正確な近似は $(S_{wi} + C_{rj} + L_{wk}) \times () - 1$ となる。

【0060】

40

[0060]ガラス転移温度 (以下、本明細書では「 T_g 」と呼ぶ) とは、大気圧でポリマーの非晶質領域が脆弱なガラス状態から固体の変形可能状態または延性状態に変化する温度である。換言すれば、 T_g は、ポリマー鎖のセグメント運動が開始する温度に相当する。所与のポリマーの T_g は、加熱速度に依存する場合があります、ポリマーの熱履歴により影響され得る。その上、ポリマーの化学構造は、ポリマー鎖の移動性に影響を及ぼすことによりガラス転移に大きく影響する。

【0061】

[0061]「応力」は、対象材料内の面内の小領域を通じて作用する力におけるような、単位面積当たりの力を指す。応力は、垂直応力およびせん断応力と呼ばれる、面に対して垂直および平行な成分にそれぞれ分割することができる。引張応力は、例えば、対象材料の

50

拡張（長さの増大）をもたらす応力の垂直成分である。加えて、圧縮応力は、対象材料の圧密（長さの減少）をもたらす応力の垂直成分である。

【 0 0 6 2 】

[0062]「歪み」は、所与の応力または負荷で材料に発生する伸長または圧縮の量を指す。歪みは、元の長さの割合またはパーセンテージ（すなわち、元の長さで割った長さの変化）として表すことができる。それゆえ、歪みは伸長については正であり、圧縮については負である。

【 0 0 6 3 】

[0063]「弾性率」は、材料に加えられた単位面積当たりの力、すなわち、応力の成分を、加えられた力により生じる、加えられた力の軸線に沿った歪みで割った比率と定義することができる。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。

10

【 0 0 6 4 】

[0064]「靱性」または「破壊靱性」は、破壊の前に吸収されるエネルギーの量、あるいは同じことであるが、材料を破壊するのに必要とされる仕事量である。靱性の1つの尺度は、歪みゼロから破壊時の歪みまでの応力 - 歪み曲線下の面積である。応力は材料にかかる引張力に比例し、歪みは材料の長さに比例する。したがって、曲線下の面積は、破断前のポリマーが伸びる距離における力の積分に比例する。この積分はサンプルを破断するのに必要な仕事量（エネルギー）である。靱性は、サンプルが破断する前に吸収することができるエネルギーの尺度である。靱性と強度との間には差異がある。強度はあるが靱性のない材料は脆性材料と呼ばれる。脆性の材料は、強度はあるが破断する前にあまり変形させることができない。

20

【 0 0 6 5 】

[0065]本明細書で使用する場合、用語「軸方向」および「長手方向」は、交換可能に使用され、スキヤフォールドの中心軸線または管状構造物の中心軸線に平行またはほぼ平行な方向、向き、または線を指す。用語「周方向」は、スキヤフォールドまたは管状構造物の外周に沿った方向を指す。用語「径方向」は、スキヤフォールドの中心軸線または管状構造物の中心軸線に対して直交またはほぼ直交し、かつ周方向の特性、すなわち、径方向降伏強度を説明するために時として使用される方向、向き、または線を指す。

【 0 0 6 6 】

[0066]用語「圧潰復元性（crush recovery）」は、スキヤフォールドがピンチング負荷または圧潰負荷からどのように復元するかを説明するために使用され、一方、用語「圧潰抵抗（crush resistance）」は、スキヤフォールドの永久変形を引き起こすのに必要なピンチング力を説明するために使用される。良好な圧潰復元性を有さないスキヤフォールドは、圧縮力の除去後に元の直径に実質的に戻らない。先に述べたように、所望の径方向力を有するスキヤフォールドは、許容できない圧潰復元性を有し得る。そして、所望の圧潰復元性を有するスキヤフォールドは、許容できない径方向力を有し得る。

30

【 0 0 6 7 】

[0067]図4に図示するポリマースキヤフォールドは、図1に表すポリ（Lラクチド）（「PLLA」）チューブ101から形成される。チューブ101を形成する工程は、チューブ前駆体の押出成形から始める。次に、ポリマーの熔融温度を超えて加熱された未加工のPLLA樹脂材料を、華氏450度（摂氏約232度）の好ましい押出温度でダイから押出する。更に、この工程のステップの詳細は、米国特許出願公開第2011/0066222号明細書（以下、「222公開文献」）に記載されている。好ましくはある種のブロー成形を使用した、成形された前駆体の注意深く制御された径方向と軸方向の拡張が続く。拡張工程は、前駆体から開始して、スキヤフォールドの所望の機械的特性をもたらすために用いられる。望ましい特性は、寸法上および形態学的な均一性（例えば、結晶性、壁厚、および「丸み」）、降伏強度、剛性ならびに破壊靱性を含む。次に、レーザ切断加工法を使用して、得られたチューブ101をスキヤフォールドに成形する。

40

【 0 0 6 8 】

50

[0068]前駆体の拡張は、前駆体を拡張する際の圧力、速度および温度を含む注意深く制御されたパラメータを使用して行われる。拡張は、所望の結果を達成するように所定量だけ軸方向と径方向の両方で生じることが好ましい。PLL A前駆体は、PLL Aガラス転移温度（すなわち、60～70）を超えるが溶融温度（165～175）未満で、好ましくは約110～120で加熱される。

【0069】

[0069]好ましいブロー成形工程により、前駆体の長手方向軸線に沿って所定の長手方向速度で徐々に前駆体を変形させる。チューブ変形工程は、ポリマー鎖を径方向および/または二軸方向に配向するように意図される。先に述べたように、再整列を引き起こす配向または変形は、変形工程中に材料の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、加工パラメータ、例えば、圧力、熱（すなわち、温度）、変形速度の正確な選択に従って行われる。

【0070】

[0070]代替的な実施形態において、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」）、および他の適切な半結晶共重合体、またはこれらのポリマーの混合物から作製することができる。ゴム強化材は、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコールおよびポリジオキサノンなどの低 T_g 材料との組み合わせで、上記材料のブロック共重合体またはポリマー混合物を使用することにより達成することもできる。代替的に、多層構造体を押出成形することができる。材料選択は、多くの末梢血管の位置、特に手足付近にある末梢血管の位置と関連付けられる複雑な負荷環境を考慮に入れる場合に制限されることがある。

【0071】

[0071]ポリマーチューブが受ける径方向拡張の度合いは、誘起された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、RE比＝（拡張されたチューブの内径）／（チューブの元の内径）として定義される径方向拡張（「RE」）比により定量化される。RE比はまた、RE％＝（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。ポリマーチューブが受ける軸方向伸長の度合いは、誘起された軸方向の分子配向または結晶配向、および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、AE比＝（拡張されたチューブの長さ）／（チューブの元の長さ）として定義される軸方向伸長（「AE」）比により定量化される。AE比はまた、AE％＝（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。

【0072】

[0072]ブロー成形は、まず第1に中空円筒状部材または金型内にチューブ前駆体（または前駆体）を位置決めすることを含む。金型は、前駆体の外径または表面の変形を金型の内径に制限することにより、前駆体の径方向変形の度合いを制御する。金型内にある間、前駆体の温度は、変形を容易にするためにPLL Aの T_g より高い。この温度は、「延伸温度ないしは拡張温度（expansion temperature）」または「加工温度」と呼ばれる加工パラメータである。拡張温度への加熱は、ガスを拡張温度に加熱し、前駆体を収容する金型の外面に加熱したガスを放出することにより達成することができる。

【0073】

[0073]金型内にある間、前駆体の一端は、封止されるかまたは閉塞される。したがって、前駆体の反対側の端部にガスを導入することにより、前駆体の外表面と金型の内表面との間の領域の周囲圧力に対して内部流体圧力を増加させる。内部流体圧力は、「拡張圧力」または「加工圧力」と呼ばれる加工パラメータである。拡張圧力を生み出すために使用するガスの例としては、限定されるものではないが、周囲空気、実質的に純粋な酸素、実質的に純粋な窒素、および他の実質的に純粋な不活性ガスが挙げられる。他のブロー成形工程パラメータとの組み合わせで、拡張圧力は、前駆体が径方向と軸方向に変形して、図

1 に示すチューブ 1 0 1 を形成する速度に影響を与える。ブロー成形は、前駆体の一端を引っ張ることを含み得る。前駆体の一端を固定した状態で保持しながら、別の加工パラメータである引張力を前駆体の他端に加える。

【 0 0 7 4 】

[0074] 径方向および軸方向に変形した前駆体を、圧力および/または張力を減少させる前または減少させた後のいずれかで、 T_g を超える温度から T_g 未満の温度まで冷却することができる。制御された温度または降温速度での冷却は、径方向拡張および軸方向伸長後のチューブ 1 0 1 の適切な形状、大きさ、および長さの維持を確実にするのに役立つ。 T_m と T_g との間の温度範囲での徐冷は、非晶鎖配向の損失につながり、完成品スキャフォールドの破壊靱性の低下を引き起こす。好ましくは(必ずしもそうではないが)、チューブ拡張中に形成された鎖配向を維持するために、変形した前駆体は、比較的冷たいガスまたは液体内で T_g 未満の温度まで迅速に冷却または急冷され得る。冷却後の変形した前駆体がチューブ 1 0 1 を形成し、次に、このチューブ 1 0 1 が切断されて、図 3、図 4、図 6 B および図 7 B に記載のスキャフォールドを作り出すことができる。

【 0 0 7 5 】

[0075] 図 2 A ~ 図 2 D は、同時に行われるポリマーチューブの径方向および軸方向の変形のための成形システム 5 0 0 を概略的に表す。図 2 A は、未変形の外径 5 0 5 が金型 5 1 0 内に位置決めされたポリマーチューブ 5 0 1 の軸方向断面図を表す。金型 5 1 0 は、ポリマーチューブ 5 0 1 の径方向の変形を金型 5 1 0 の内径に相当する直径 5 1 5 に制限する。ポリマーチューブ 5 0 1 の遠位端 5 2 0 は閉鎖される。矢印 5 2 5 で示すように、ガスがポリマーチューブ 5 0 1 の開口端 5 2 1 内に搬送され、チューブ 5 0 1 内の内部流体圧力を増大させる。

【 0 0 7 6 】

[0076] 引張力 5 2 2 は、遠位端 5 2 0 に軸方向に加えられる。他の実施形態において、引張力は、近位端 5 2 1 および遠位端 5 2 0 に加えられる。

【 0 0 7 7 】

[0077] ポリマーチューブ 5 0 0 の円形バンドまたはセグメントは、ノズル 5 3 0 により加熱される。ノズルは、矢印 5 3 5 および 5 4 0 に示すように、熱風などの加熱流体を金型 5 1 0 の 2 つの円周位置に導く流体ポートを有する。図 2 B は、金型 5 1 0 内のチューブ 5 0 1、および構造部材 5 6 0 により支持されたノズル 5 3 0 を示す径方向断面図を表す。金型 5 1 0 およびチューブ 5 0 1 の外周の周りでの均一な加熱を容易にするために、追加の流体ポートを金型 5 1 0 の他の周方向位置に位置決めすることができる。加熱流体は、矢印 5 5 5 で示すように、金型 5 1 0 の周囲に流れ、金型 5 1 0 およびチューブ 5 0 1 を周囲温度より高い所定の温度まで加熱する。

【 0 0 7 8 】

[0078] ノズル 5 3 0 は、矢印 5 6 5 および 5 6 7 で示すように、金型 5 1 0 の長手方向軸線 5 7 3 に沿って平行移動する。つまり、ノズル 5 3 0 は、金型 5 1 0 の長手方向軸線 5 7 3 に平行な方向に直線移動する。ノズル 5 3 0 が金型 5 1 0 の軸線に沿って平行移動するにつれて、チューブ 5 0 1 は径方向に変形する。チューブ 5 0 1 の昇温と、加えられた軸方向の張力と、加えられた内圧との組み合わせにより、図 2 C および図 2 D に表すように、チューブ 5 0 1 の軸方向と径方向の同時変形を生じさせる。

【 0 0 7 9 】

[0079] 図 2 C は、ポリマーチューブ 5 0 1 の未変形部分 5 7 1、変形している部分 5 7 2 および変形した部分 5 7 0 を有するシステム 5 0 0 を表す。各部分 5 7 0、5 7 1、5 7 2 は、各部分が中心軸線 5 7 3 の周囲全体に延びるという点では円形である。変形している部分 5 7 2 は、矢印 5 8 0 で示すように径方向に、かつ矢印 5 8 2 で示すように軸方向に変形している途中である。変形した部分 5 7 0 は既に変形しており、金型 5 1 0 の内径と同じ外径を有する。

【 0 0 8 0 】

[0080] 図 2 D は、図 2 C からしばらく時間が経った後のシステム 5 0 0 を示す。図 2 D

10

20

30

40

50

の変形している部分 572 は、図 2 C の未変形部分であった箇所の一部の全体にわたって位置する。また、図 2 D の変形した部分 570 は、図 2 C の変形している部分 572 であった箇所の全体にわたって位置する。したがって、変形している部分 572 は、熱源 530 が移動しているのと概ね同じ方向 565、567 に、長手方向軸線 573 に沿って直線的に伝播することが理解される。

【0081】

[0081] 図 2 D において、変形している部分 572 は、図 2 C の元の位置から軸方向距離 574 だけ伝播または変位している。変形した部分 570 は、同じ軸方向距離 574 だけより長く伸びている。チューブ 501 の変形は、選択した長手方向速度でチューブの長手方向軸線 573 に沿って徐々に生じる。また、チューブ 501 の長さは、図 2 C に比べて距離 523 だけ増大している。

10

【0082】

[0082] 他の加工パラメータによっては、熱源またはノズル 530 を金型 510 の全面にわたって直線的に平行移動させる速度が、ポリマーチューブ 501 の長手方向の伝播速度（軸方向伝播速度とも呼ばれる）と一致する場合もある。したがって、熱源 530 が移動した距離 574 は、変形した部分 570 が長くなった距離と同じ距離 575 である。

【0083】

[0083] ノズル 530 を金型 510 の全面にわたって直線的に平行移動させる速度は、ポリマーチューブのセグメントが拡張温度で加熱される時間量およびポリマーチューブセグメント内におけるそのような加熱の均一性に関する加工パラメータである。

20

【0084】

[0084] ノズル 530 が金型に対して一定速度で直線移動する間に、引張力、拡張温度、および拡張圧力が、チューブ 501 に同時に加えられることを理解すべきである。この場合もやはり、「拡張圧力」は、金型の内部でポリマーチューブをブロー成形している間のポリマーチューブ内の内部流体圧力である。図 2 A ~ 図 2 D において、「拡張温度」は、ポリマーチューブの限定されたセグメントをブロー成形中に加熱する温度である。「限定されたセグメント」は、ノズル 530 により囲まれたポリマーチューブのセグメントである。「限定されたセグメント」は、変形している部分 572 を含み得る。ポリマーチューブの拡張温度への加熱は、ガスを拡張温度に加熱し、ノズル 530 からポリマーチューブを収容する金型 510 に加熱したガスを放出することにより達成することができる。

30

【0085】

[0085] 上記のブロー成形工程の加工パラメータとしては、限定されるものではないが、引張力、拡張温度、拡張圧力、およびノズルの平行移動速度または直線移動速度が挙げられる。ブロー成形中にチューブが変形する速度は、これらのパラメータに少なくとも依存することが予期される。変形速度は、図 2 C および図 2 D の矢印 580 で示す径方向成分と、矢印 582 で示す軸方向成分の両方を有する。径方向変形速度は、拡張圧力に大きく依存し、軸方向成分は、チューブの軸線に沿った熱源の平行移動速度に大きく依存すると考えられる。変形速度は、未変形部分 571 におけるポリマーの既存のモルフォロジーに依存するとも予期される。また、変形速度は時間に依存する変化なので、ブロー成形後の変形したチューブの結果として生じるポリマーモルフォロジーに影響を及ぼすことが予期される。

40

【0086】

[0086] 用語「モルフォロジー」は、ポリマーの結晶化度、ポリマーの結晶の相対的サイズ、ポリマーの結晶の空間分布の均一度、ならびに分子および/または結晶の長距離秩序度あるいは好適な配向により少なくとも部分的に特徴付けられ得るポリマーの微細構造を指す。モルフォロジーはまた、ゴム強化材における相分離の度合いを指す。結晶化率は、ポリマーにおける非晶質領域に対する結晶領域の割合を指す。ポリマー結晶は、サイズに幅がありかつ時として核の周囲に幾何学的に配置され、また、そのような配列は好適な方向の配向を伴ってもよいし、伴わなくてもよい。ポリマー結晶は、追加のポリマー分子がポリマー分子鎖の秩序配列に加わるとき、核から外側に成長し得る。そのような成長は、

50

好適な方向の配向に沿って起こり得る。

【 0 0 8 7 】

[0087]出願人は、上記全ての加工パラメータが、変形したポリマーチューブ 5 0 1 のモルフォロジーに影響を与えると考える。本明細書で使用する場合、「変形したチューブ 5 0 1」および「ブロー成形されたチューブ 5 0 1」は、交換可能に使用され、図 2 C および図 2 D のポリマーチューブ 5 0 1 の変形した部分 5 7 0 を指す。特定の理論に限定されるものではないが、出願人は、結晶化率を増大させることにより、ポリマーの強度が増大するが、同時に、結晶化率が特定レベルに達すると、ポリマーが脆くなり、壊れ易くなると考える。特定の理論に限定されるものではないが、出願人は、ポリマーの結晶サイズを比較的小さくすることにより、破壊靱性または耐破壊性が高くなると考える。出願人はまた、変形したチューブ 5 0 1 が径方向、軸方向、および周方向に空間的均一性を有するようにすることで、変形したチューブから作製されたステントの強度および破壊靱性が向上すると考える。

10

【 0 0 8 8 】

[0088]上記の加工パラメータは、相互依存しているか、または互いに結び付けられていることに留意すべきである。換言すれば、1つの加工パラメータにおける特定のレベルの選択は、ストラット破壊の事例の減少および反跳の減少などの改善された機能的特徴を有するステントを作り出す径方向拡張、軸方向伸長、およびポリマーモルフォロジーの組み合わせをもたらす他の加工パラメータの適切なレベルの選択に影響を与える。例えば、拡張温度の変更は、ステントの機能性を改善するのに必要な拡張圧力およびノズルの平行移動速度をも変化させ得る。

20

【 0 0 8 9 】

[0089]拡張温度は、「2 2 2 公開文献の図 4」に示されるように、結晶核形成速度および結晶成長速度に同時に影響し、その上、(径方向および軸方向に)変形するポリマーの能力に影響を与える。図 4 は、結晶核形成速度(「RN」)および結晶成長速度(「RCG」)を温度の関数として示す、静止条件下での結晶化の例示的な概略プロットを表す。結晶核形成速度は、新たな結晶が形成される速度であり、結晶成長速度は、形成された結晶が成長する速度である。「2 2 2 公開文献の図 4」における RN および RCG の例示的曲線は、PLLA の RN 曲線および RCG 曲線に類似する湾曲したベル型形状を有する。静止結晶化の全体の速度(「RCO」)は、曲線 RN および曲線 RCG の総和である。

30

【 0 0 9 0 】

[0090]静止結晶化は、ポリマー溶融により起こる場合があり、ポリマー変形のみ起因して起こる結晶化とは区別される。一般に、静止結晶化は、ポリマーの T_g と T_m との間の温度の半結晶性ポリマーにおいて起こり易い。この範囲での静止結晶化速度は、温度によって異なる。 T_g 付近では、核生成速度が比較的高く、静止結晶成長速度が比較的低い；したがって、ポリマーは、これらの温度では小さい結晶を形成する傾向がある。 T_m 付近では、核生成速度が比較的低く、静止結晶成長速度が比較的高い；したがって、ポリマーは、これらの温度では大きい結晶を形成する。

【 0 0 9 1 】

[0091]前に述べたように、結晶化はまた、ポリマーの変形によっても起こる。変形により、長いポリマー鎖が引き伸ばされ、時として、ほぼ特定の方向に配向された繊維状結晶が得られる。 T_g よりも高い特定の拡張温度でのブロー成形により PLLA から作製されたポリマーチューブを変形することにより、変形により誘起される結晶化と温度により誘起される結晶化との組み合わせが生じる。

40

【 0 0 9 2 】

[0092]上に述べたように、ポリマーの変形する能力は、ブロー成形温度(「拡張温度」)に依存し、かつ加わる内圧(「拡張圧力」)および引張力に依存している。温度が T_g を超えて上昇するにつれて、加わる応力により分子配向がより容易に誘起される。また、温度が T_m に近づくにつれて、静止結晶成長速度が増加し、静止結晶核形成速度が低下する。したがって、上記のブロー成形工程は、加工パラメータの全てが結晶化率、結晶サイ

50

ズ、結晶分布の均一性、および好適な分子配向または結晶配向に同時に影響を与える加工パラメータの複雑な相互作用を含む。

【 0 0 9 3 】

[0093]先に述べたように、好適な実施形態において、PLL Aチューブは、全体がPLL Aから作製された。最大約20%、より厳密には約5%～約15%の初期（ブロー成形前）結晶化率を有するPLL A前駆体のブロー成形工程パラメータについての好適なレベルを以下に与える。出願人は、以下に与えるブロー成形工程のパラメータレベルにより、50%未満、より厳密には約30%～約40%の結晶化率を有する変形したPLL Aチューブが得られると考える。

【 0 0 9 4 】

[0094]好適な実施形態のための加工条件の近似値を以下に示す。前駆体からチューブ101を生産するために、表1に示す好適な加工条件を使用した。次に、チューブ101を図3～図7に記載のスキャフォールドに成形した。

【 0 0 9 5 】

[0095]表1：チューブ101を生産するための好適な加工条件

加工パラメータ	押出成形されたPLL A前駆体からチューブ101を形成するために使用する拡張パラメータ
温度（華氏）	230～240（摂氏約110～116度）
圧力（p s i）	100～120（約689476～827371 Pa）
ノズル速度（mm／秒）	0.48～0.88
%R A	400
%R E	40～50
結晶化度	40～50%

【 0 0 9 6 】

[0096]拡張後、チューブ101は、長期間の昇温に晒されることがある一実施形態において、チューブをレーザ切断してスキャフォールドを形成する前に、PLL Aチューブ101は、摂氏約40～50度から摂氏約47度の温度に晒される。このステップは、拡張されたチューブが急冷された後に行われる。続いて、工程に含めることができる昇温への長時間の曝露が、変形した前駆体において典型的なアニール工程よりもはるかにゆっくりと内部応力の緩和を誘起するように意図されている。この工程は、「冷結晶化工程」であると考えることができる。

【 0 0 9 7 】

[0097]好適な実施形態において、PLL Aチューブ（チューブをレーザ切断した後のスキャフォールド）は4週間にわたって約47度の温度に晒される。この工程は、強度特性および剛性特性の向上をもたらすと考えられる。他の温度範囲を使用することもできる。考えられるところでは、より高い温度によりアニール工程がより迅速にもたらされる。しかしながら、ポリマー鎖の過度の不所望の運動または再配列を引き起こし始めるので、摂氏約50度よりも極端に高く温度を上昇させないことが好ましい。PLL Aについては、摂氏37度での低温滅菌では顕著な違いが見られないことが分かった。

【 0 0 9 8 】

[0098]拡張に続いて、チューブ101は、レーザ加工によりスキャフォールドに加工される。材料がチューブの選択された領域から除去され、それにより、本明細書に表すパターンが得られる。レーザビームをチューブ101の表面上で走査させ、レーザでの1回のパスまたは2回のパスのいずれかで、チューブの壁全体にわたって延びる溝または切り溝が除去される。約0.011インチ（約0.2794mm）の平均壁厚を有するスキャフォールドの好適な実施形態においては、スキャフォールドパターンを形成するために2つのパスが作製される。第2のパス後に、レーザの切り溝が交わる始点および終点、切り溝が囲む領域が落下するか、またはアシストガスにより除去される。図3～図7に示すスキャフォールドのための好適な一連のレーザパラメータを以下の表2に記載する。他

の詳細は、米国特許出願第 1 2 / 7 9 7 , 9 5 0 号明細書（代理人整理番号 6 2 5 7 1 . 4 0 4 ）に見られる。

【 0 0 9 9 】

[0099]表 2 : 0 . 0 0 8 インチ ~ 0 . 0 1 4 インチ (0 . 2 0 3 2 mm ~ 0 . 3 5 5 6 mm) の壁厚を有する圧潰復元可能なポリマースキャフォールドのためのレーザ加工パラメータ

レーザタイプ	5 1 5 nm (T r u m p f 社製、緑色光)
チューブ長さ (mm)	8 0 ~ 2 5 0
壁厚 (インチ)	0 . 0 0 8 ~ 0 . 0 1 4 (0 . 2 0 3 2 ~ 0 . 3 5 5 6 mm)
スキャフォールド長さ (mm)	3 0 ~ 1 2 0
切断するパスの数	1 ~ 4
切断速度 (インチ/分)	4 ~ 1 0 (1 0 1 . 6 ~ 2 5 4 . 0 mm / 分)
チューブ外径 (mm)	6 ~ 1 0
レーザスポット/ビームサイズ (μm)	1 0 ~ 2 0
レーザ繰り返し率 (k H z)	5 ~ 5 0
平均電力 (W)	0 . 7 ~ 2 . 0
ヘリウムガス流量 (s c f h)	1 0 ~ 3 0

10

20

【 0 1 0 0 】

[00100]一実施形態においては、レーザ加工に続いて、（パターン 2 0 0 が平面または平面図で図示されている）図 3 に示すように、パターン 2 0 0 を形成する複数のストラット 2 3 0 およびリンク 2 3 4 を有する構造が形成される。図 3 に示すパターンは、クリンプ前およびバルーンの拡張により血管内でクリンプ状態から展開状態に塑性変形したまたは不可逆的に変形した後のスキャフォールドのパターンに関するものである。それゆえ、図 3 のパターン 2 0 0 は（図 4 に三次元空間で部分的に示すように）環状スキャフォールド構造を表しており、軸線 A A は、スキャフォールドの中心軸線または長手方向軸線に平行である。図 4 は、クリンプ前または展開後の状態のスキャフォールドを示す。図 4 から分かるように、スキャフォールドは、ほぼ環状体を画定するストラットとリンクの開放骨格を備える。

30

【 0 1 0 1 】

[00101]好適な実施形態において、レーザ加工は、X 線不透過性マーカビーズ、例えば白金ビーズを保持するための連結リンク内における領域を形成するステップを含む。好適な実施形態におけるマーカビーズを保持するための構造は、以下の図 1 0 A ~ 図 1 0 B ならびに付随する本文に記載されている。

【 0 1 0 2 】

[00102]マーカビーズのサイズは、スキャフォールドが体内に埋め込まれたときのビーズの可視性に比例する。それゆえ、マーカビーズは、X 線蛍光透視装置を使用して容易に確認できるように十分に大きいことが好ましい。図 1 0 A のデポ 5 0 0 の各対内に X 線不透過性マーカビーズを配置する工程は、以下のステップを含む。ビーズは、真空ピックにより保持され、デポ 5 0 0 全体にわたって配置される。その後、ハンドヘルド型マンドレルを使用して、デポにより形成された溝内にビーズを押し込む。スキャフォールド「V 5 9」、例えば（図 7 B）については、ビーズの直径（例えば、約 0 . 0 0 9 インチ [約 0 . 2 2 8 6 mm]）は、スキャフォールドの壁厚よりも小さい。そのようなものとして、ビーズは、スキャフォールドの壁を越えて突出しないように配置することができる。これにより、（スキャフォールドの隣合う管腔壁および反管腔壁と面一の外表面が形成されるように）可鍛性ビーズを変形する追加のステップなしに、デポ内にビーズを容易に配置することができる。それゆえ、一実施形態によるマーカビーズ工程は、ビーズを大幅に変形することなく、デポ内にビーズを配置することを含み得る。それから、ビーズは、コーテ

40

50

ィング材料、例えば、コーティングステップ中にスキャフォールドに塗布された薬剤ポリマー層により適所に固定することができる。

【0103】

[00103] スキャフォールドにおけるマーカビーズの配置に続いて、薬剤ポリマーコーティングが、噴霧および乾燥工程により適用される。コーティング材料を塗布するために、噴霧ノズルを使用する。それから、コーティングのパス間乾燥を適用するために、乾燥器を使用する。用語「パス間乾燥」は、1回、2回、3回、または4回以上のスプレー通過間での溶剤の乾燥または除去を意味する。スキャフォールドにおけるコーティング重量の100%に達するように、好ましくは約13~14回の塗膜が施される。スキャフォールドの噴霧および乾燥方法は、米国特許出願第12/554,820号明細書(整理番号104293.6)に記載されている。スキャフォールドに噴霧された溶液からガスを除去する装置および工程は、米国特許出願第13/039,192号明細書(整理番号50623.1411)に記載されている。噴霧ステップ中、スキャフォールドは、スキャフォールド上の塗工欠陥の量を最小化するように設計された回転するマンドレル上に保持される。そのようなマンドレルの例は、米国特許出願第12/752,983号明細書(整理番号104584.6)に記載されている。

10

【0104】

[00104] 所望のコーティングを塗布し、所望量の溶剤を除去した後に、スキャフォールドをクリンプ工程によりバルーンカテーテルに設置する。ポリマースキャフォールドをバルーンにより後に拡張するとき、ポリマースキャフォールドの降伏強度特性および剛性特性に悪影響を及ぼすことなく、バルーン上での保持力を向上させるために、ガラス転移温度(T_g)との関連で、クリンプ中にこれらの材料の特定範囲に温度が正確に制御される。加えて、 T_g 未満であるが T_g に近い温度でのクリンプにより、スキャフォールドストラットに亀裂が入る事例が減少することが分かっている。スキャフォールドをクリンプする工程は、米国特許出願第12/772,116号明細書(整理番号62571.399)および米国特許出願第12/861,719号明細書(整理番号62571.448)に記載されている。

20

【0105】

[00105] 「V23」スキャフォールド(図7A)および「V59」スキャフォールド(図7B)のクリンプ工程は、表3Aおよび表3Bに要約される。これらの例においては、 T_g よりも5~15度低いクリンプ温度、より好ましくは、摂氏約44~52度および48度が使用された。

30

表 3 A - 「V 2 3」 スキャフォールドのクリンプ工程	
段階 1 - クリンプヘッドが、0. 5 インチ毎秒 (インチ/秒) <u>(1 2. 7 0 mm/秒)</u> の速度で 0. 3 1 4 インチ <u>(7. 9 7 5 6 mm)</u> まで閉じ、その直後に段階 2 に進む。	
段階 2 - クリンプヘッドが、0. 0 0 5 インチ/秒 <u>(0.1 2 7 mm/秒)</u> の速度で 0. 3 0 0 インチ <u>(7. 6 2 0 mm)</u> まで閉じ、3 0 秒間停止する。	
段階 3 - クリンプヘッドが、0. 0 0 5 インチ/秒 <u>(0.1 2 7 mm/秒)</u> の速度で 0. 2 7 0 インチ <u>(6. 8 5 8 mm)</u> まで閉じ、3 0 秒間停止する。活栓を回して、膨張した支持バルーンカテーテルから圧力を解放する。	
段階 4 - クリンプヘッドが、0. 0 0 5 インチ/秒 <u>(0.1 2 7 mm/秒)</u> の速度で 0. 2 4 0 インチ <u>(6. 0 9 6 mm)</u> まで閉じ、3 0 秒間停止する。	10
段階 5 - クリンプヘッドが、0. 0 0 5 インチ/秒 <u>(0.1 2 7 mm/秒)</u> の速度で 0. 2 0 0 インチ <u>(5. 0 8 0 mm)</u> まで閉じ、3 0 秒間停止する。	
段階 6 - クリンプヘッドが、0. 0 0 5 インチ/秒 <u>(0.1 2 7 mm/秒)</u> の速度で 0. 1 6 0 インチ <u>(4. 0 6 4 mm)</u> まで閉じ、3 0 秒間停止する。クリンプステーションの加圧モードを有効にして、支持バルーンを 5 0 p s i <u>(約 3 4 4 7 3 8 P a)</u> に膨張させ、段階 3 と段階 5 との間での何らかの整列不良のストラットを整列させる。3 0 秒間の停止後にクリンプヘッドが開き、クリンプヘッドからスキャフォールド/支持バルーンを取り外す。部分的にクリンプされたスキャフォールドを取り外し、バルーンカテーテル (「F G バルーンカテーテル」) のバルーン上に配置する。このアセンブリをクリンプヘッドの中心に再び挿入する。クリンプを再び作動させる。	20
段階 7 - クリンプヘッドが、0. 2 5 インチ/秒 <u>(6. 3 5 mm/秒)</u> の速度で 0. 1 6 0 インチ <u>(4. 0 6 4 mm)</u> まで閉じ、3 0 秒間停止する。	
段階 8 - クリンプヘッドが、0. 0 0 5 インチ/秒 <u>(0.1 2 7 mm/秒)</u> の速度で 0. 1 3 0 インチ <u>(3. 3 0 2 mm)</u> まで閉じ、5 0 秒間停止する。加圧モードを有効にして、F G バルーンカテーテルを 5 0 p s i <u>(約 3 4 4 7 3 8 P a)</u> に膨張させ、スキャフォールド保持を向上させるピローイング効果 (p i l l o w i n g e f f e c t) を生じさせ、5 0 秒間停止する。5 0 秒が経過した後に加圧モードを解除する。	
段階 9 - クリンプヘッドが、0. 0 0 5 インチ/秒 <u>(0.1 2 7 mm/秒)</u> の速度で 0. 0 7 4 インチ <u>(1. 8 7 9 6 mm)</u> まで閉じ、1 5 0 秒間停止する。	

表3B - 「V59」スキャフォールドのクリンプ工程	
段階1 - クリンプヘッドが、0.3インチ毎秒 (インチ/秒) <u>(7.62mm/秒)</u> の速度で0.3543インチ <u>(8.99922mm)</u> まで閉じ、その直後に段階2に進む。	
段階2 - クリンプヘッドが、0.005インチ/秒 <u>(0.127mm/秒)</u> の速度で0.270インチ <u>(6.858mm)</u> まで閉じ、30秒間停止する。	
段階3 - クリンプヘッドが、0.005インチ/秒 <u>(0.127mm/秒)</u> の速度で0.210インチ <u>(5.334mm)</u> まで閉じ、30秒間停止する。	
段階4 - クリンプヘッドが、0.005インチ/秒 <u>(0.127mm/秒)</u> の速度で0.160インチ <u>(4.064mm)</u> まで閉じ、30秒間停止する。	
段階5 - クリンプヘッドが、0.005インチ/秒 <u>(0.127mm/秒)</u> の速度で0.130インチ <u>(3.302mm)</u> まで閉じ、30秒間停止する。クリンプステーションの加圧モードを有効にして、50 p s i (約344738 Pa) に支持バルーンを膨張させ、段階2および段階4中に生じる何らかの整列不良のストラットを再整列させるようにする。30秒の停止後にクリンプヘッドが開き、クリンプヘッドからスキャフォールド/支持バルーンを取り外す。部分的にクリンプされたスキャフォールドを取り外し、バルーンカテーテル (「FGバルーンカテーテル」) のバルーン上に配置する。このアセンブリをクリンプヘッドの中心に再び挿入する。クリンプを再び作動させる。	10
段階6 - クリンプヘッドが、0.05インチ/秒 <u>(1.27mm/秒)</u> の速度で0.140インチ <u>(3.556mm)</u> まで閉じ、5秒間停止する。	
段階7 - クリンプヘッドが、0.005インチ/秒 <u>(0.127mm/秒)</u> の速度で0.130インチ <u>(3.302mm)</u> まで閉じ、30秒間停止する。	20
段階8 - クリンプヘッドが、0.005インチ/秒 <u>(0.127mm/秒)</u> の速度で0.100インチ <u>(2.54mm)</u> まで閉じ、30秒間停止する。停止期間に、加圧モードを作動させて、FGバルーンカテーテルを50 p s i (約344738 Pa) まで膨張させる。	
段階9 - クリンプヘッドが、0.005インチ/秒 <u>(0.127mm/秒)</u> の速度で0.0625インチ <u>(1.5875mm)</u> まで閉じ、170秒間停止する。	

【0106】

[00106]表3Aおよび表3Bと同様のクリンプ工程が、米国特許出願第12/861, 719号明細書 (整理番号62571.448) の段落[0072] ~ [0092]におけるV23に対して行われている。一実施形態において、クリンプ工程は、クリンプジョーがスキャフォールド直径を第1直径から第2直径に変化させる間、(周囲圧力より高い)上昇した内圧を維持するか、またはバルーン圧力弁の圧力をゆっくりと抜くステップを含み得る。

【0107】

[00107]段階9の後、スキャフォールドは、クリンプ後のスキャフォールド構造における反跳を防止するために拘束シース内に即座に収められる。シースは、バルーンカテーテルが後に患者の内部に埋め込まれるときに、完成品 (FG) のバルーンカテーテルと共に留まるように意図されたものではない。むしろ、シースは、スキャフォールドバルーンが患者の血管患部に導入される前に除去される。

【0108】

[00108]この目的に適したシースの例は、米国特許出願第12/916, 349号明細書 (整理番号104584.7) に記載されている。ここで挙げる例では、バルーンからスキャフォールドを取り外すことなく、医療従事者がスキャフォールドからシースを剥ぎ取りまたは除去し易くするために、様々な細長い切り込み、切れ目、または弱化領域を予め形成することができる。除去可能なシースは、好ましくはクリンプするスキャフォールドに過度の引張力を加えることなく容易に除去できるように設計された弱化領域を有し得る。

【0109】

[00109]図3を参照すると、パターン200は、ストラット230により形成された長

10

20

30

40

50

手方向に離間したリング 2 1 2 を含む。リング 2 1 2 は、幾つかのリンク 2 3 4 により隣接するリングに連結され、リンクの各々は軸線 A-A に平行に延びる。スキャフォールドパターン（パターン 2 0 0）のこの第 1 実施形態では、4 つのリンク 2 3 4 が、内側リング 2 1 2（図 3 において左右にリングを有するリングを指す）を、2 つの隣接するリングの各々に連結する。したがって、リング 2 1 2 b は、4 つのリンク 2 3 4 によりリング 2 1 2 c に連結され、かつ 4 つのリンク 2 3 4 によりリング 2 1 2 a に連結される。リング 2 1 2 d は、図 3 の左側にあるリングにのみ連結された端部リングである。

【 0 1 1 0 】

[00110] リング 2 1 2 は、クラウン 2 0 7、2 0 9 および 2 1 0 で連結されたストラット 2 3 0 により形成される。リンク 2 3 4 は、クラウン 2 0 9（W クラウン）およびクラウン 2 1 0（Y クラウン）でストラット 2 3 0 と接合される。クラウン 2 0 7（自由クラウン）にはリンク 2 3 4 が連結されていない。好ましくは、クラウン中心から一定の角度でクラウン 2 0 7、2 0 9 および 2 1 0 から延びるストラット 2 3 0、すなわち、リング 2 1 2 は、他の実施形態では、湾曲したストラットを備えるリングが検討されるが、パターン 2 0 0 では正弦波状ではなく、ほぼジグザグ形状である。そのように、本実施形態において、隣接するクラウン 2 0 7 と 2 0 9 / 2 1 0 との間の長手方向距離であるリング 2 1 2 の高さは、クラウンで連結する 2 つストラット 2 3 0 の長さと、クラウン角度とから導き出すことができる。幾つかの実施形態において、異なるクラウンの角度は、リンク 2 3 4 が自由クラウンまたは非連結クラウンに連結されるのか、W クラウンに連結されるのか、あるいは Y クラウンに連結されるのかによって異なる。

【 0 1 1 1 】

[00111] リング 2 1 2 のジグザグ変化は、主にスキャフォールドの外周の周りに（すなわち、図 3 の B-B 方向に沿って）生じる。ストラット 2 1 2 の重心軸線は、主にスキャフォールドの長手方向軸線からほぼ同じ径方向距離にある。理想的には、リングを形成するストラット間での実質的に全ての相対的な動きは、クリンプ中および展開中に径方向ではなく軸方向に生じる。以下により詳細に説明するが、ポリマースキャフォールドは、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わることによってこのようには変形しない。

【 0 1 1 2 】

[00112] リング 2 1 2 は、クリンプ中により小さい直径に潰すことができ、かつ血管内での展開中により大きい直径に拡張することができる。本開示の一態様によれば、クリンプ前の直径（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、このチューブからスキャフォールドが切断される）は、送達バルーンが膨張時にもたすることができるスキャフォールドの最大拡張直径よりも常に大きい。一実施形態によれば、クリンプ前の直径は、送達バルーンを過度に膨張させたとき、または送達バルーンをバルーンカテーテルにおける最大使用直径を超えて膨張させたときであっても、スキャフォールドの拡張直径よりも大きい。

【 0 1 1 3 】

[00113] パターン 2 0 0 は、リンク 2 3 7 により形成された一対の横方向に離間した各孔に X 線不透過性材料を受け入れるように形成された構造を有する 4 つのリンク 2 3 7（各端部に 2 つ、図 3 には一端のみを示す）を含む。これらのリンクは、クリンプ中のリンク上でのストラットの折り畳みを妨げないように構築され、このことは、以下により詳細に説明するように、最小でほぼ D_{min} の直径にクリンプされ得るスキャフォールド、またはクリンプ時に X 線不透過性マーカ保持構造に利用可能な空間を実質的に有さないスキャフォールドに必要である。

【 0 1 1 4 】

[00114] スキャフォールド構造の第 2 実施形態は、図 5 に図示するパターン 3 0 0 を有する。パターン 2 0 0 のように、パターン 3 0 0 は、ストラット 3 3 0 により形成された長手方向に離間したリング 3 1 2 を含む。リング 3 1 2 は、幾つかのリンク 3 3 4 により隣接するリングに連結され、リンクの各々は軸線 A-A に平行に延びる。上の図 3 に関連

してリング 2 1 2、ストラット 2 3 0、リンク 2 3 4、およびクラウン 2 0 7、2 0 9、2 1 0 と関連付けられる構造の説明は、第 2 実施形態において各隣接する対のリングを連結するリンク 3 3 4 が 4 つではなく 3 つしか存在しないことを除いて、第 2 実施形態のそれぞれのリング 3 1 2、ストラット 3 3 0、リンク 3 3 4 およびクラウン 3 0 7、3 0 9 および 3 1 0 にも適用される。したがって、第 2 実施形態において、リング 3 1 2 b は、3 つのリンク 3 3 4 のみによりリング 3 1 2 c に連結され、かつ 3 つのリンク 3 3 4 のみによりリング 3 1 2 a に連結される。リンク 2 3 7 と同様の、X 線不透過性マーカを受け入れるように形成されたリンクは、リング 3 1 2 c と 3 1 2 d との間に含むことができる。

【 0 1 1 5 】

[00115] 図 6 A および図 6 B は、パターン 3 0 0 および 2 0 0 の各々と関連付けられたクローズドセル要素の繰り返しパターンの態様をそれぞれ表す。図 6 A は、仮想線で示した囲み V A により囲まれたパターン 3 0 0 の一部を示し、図 6 B は、仮想線で示した囲み V B により囲まれたパターン 2 0 0 の一部を示す。それらの図にはセル 3 0 4 およびセル 2 0 4 がそれぞれ示される。図 6 A、図 6 B では、垂直基準軸線が軸線 B B および長手方向軸線 A A で表示される。パターン 2 0 0 においては、リング 2 1 2 の各対により 4 つのセル 2 0 4 が形成される。例えば、4 つのセル 2 0 4 は、リング 2 1 2 b および 2 1 2 c と、このリング対を連結するリンク 2 3 4 とにより形成され、別の 4 つのセル 2 0 4 は、リング 2 1 2 a および 2 1 2 b と、このリング対を連結するリンクとにより形成され、その他も同様である。対照的に、パターン 3 0 0 においては、リング対とその連結リンクとにより形成された 3 つのセル 3 0 4 が存在する。

【 0 1 1 6 】

[00116] 図 6 A を参照すると、セル 3 0 4 の空間 3 3 6 および 3 3 6 a は、図示の長手方向に離間したリング 3 1 2 b および 3 1 2 c の部分と、リング 3 1 2 b と 3 1 2 c を連結する周方向に離間した平行なリンク 3 3 4 a および 3 3 4 c とにより囲まれる。リンク 3 3 4 b および 3 3 4 d は、それぞれ、セル 3 0 4 を図 5 における左右に隣接するリングに連結する。リンク 3 3 4 b は W クラウン 3 0 9 でセル 3 0 4 に連結する。リンク 3 3 4 d は Y クラウン 3 1 0 でセル 3 0 4 に連結する。「W クラウン」は、ストラット 3 3 0 とリンク 3 3 6 との間に延びるクラウン 3 1 0 の角度が鈍角 (90° よりも大きい) であるクラウンを指す。「Y クラウン」は、ストラット 3 3 0 とリンク 3 3 4 との間に延びるクラウン 3 0 9 の角度が鋭角 (90° よりも小さい) であるクラウンを指す。Y クラウンおよび W クラウンに対する同じ定義がセル 2 0 4 にも適用される。セル 3 0 4 には 8 つの連結されていないクラウンまたは自由クラウン 3 0 7 が存在し、これらのクラウンは、クラウンで連結されたリンク 3 3 4 のない 8 つのクラウンとして理解することができる。セル 3 0 4 においては、Y クラウンと W クラウンとの間に 1 つまたは 3 つの自由クラウンが存在する。

【 0 1 1 7 】

[00117] 図 6 A のセル 3 0 4 の更に態様は、それぞれのクラウン 3 0 7、3 0 9 および 3 1 0 の角度を含む。これらの角度は、一般に互いに等しくないが (例えば、パターン 3 0 0 を有するスキャフォールドの「V 2」および「V 2 3」の実施形態については図 7 A を参照)、図 5 A において、クラウン 3 0 7、3 0 9 および 3 1 0 とそれぞれ関連付けられる角度 3 6 6、3 6 7 および 3 6 8 として特定される。パターン 3 0 0 を有するスキャフォールドについては、ストラット 3 3 0 がストラット幅 3 6 1 とストラット長さ 3 6 4 とを有し、クラウン 3 0 7、3 0 9、3 1 0 がクラウン幅 3 6 2 を有し、かつリンク 3 3 4 がリンク幅 3 6 3 を有する。リング 3 1 2 の各々はリング高さ 3 6 5 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 6 A においては、半径 3 6 9、3 7 0、3 7 1、3 7 2、3 7 3 および 3 7 4 として特定される。

【 0 1 1 8 】

[00118] セル 3 0 4 は、W V クローズドセル要素であると考えることができる。「V」部分は、図 7 A の文字「V」に似ている斜線領域 3 3 6 a を指す。残りの斜線のない部

10

20

30

40

50

分 3 3 6、すなわち、「W」部分は、文字「W」に似ている。

【 0 1 1 9 】

[00119]図 6 B を参照すると、セル 2 0 4 の空間 2 3 6 は、図示のように長手方向に離間したリング 2 1 2 b および 2 1 2 c の部分と、これらのリングを連結する周方向に離間した平行なリンク 2 3 4 a および 2 3 4 c とにより囲まれる。リンク 2 3 4 b および 2 3 4 d は、それぞれ、セル 2 0 4 を図 3 における左右に隣接するリングに連結する。リンク 2 3 4 b は W クラウン 2 0 9 でセル 2 3 6 に連結する。リンク 2 3 4 d は Y クラウン 2 1 0 でセル 2 3 6 に連結する。セル 2 0 4 には 4 つのクラウン 2 0 7 が存在し、これらのクラウンは、クラウンで連結されたリンク 2 3 4 のない 4 つのクラウンと理解することができる。セル 2 0 4 においては、各 Y クラウンと W クラウンとの間に自由クラウン

10

【 0 1 2 0 】

[00120]図 6 B のセル 2 0 4 の更に態様は、それぞれのクラウン 2 0 7、2 0 9 および 2 1 0 の角度を含む。これらの角度は、一般に互いに等しくないが（例えば、パターン 2 0 0 を有するスキャフォールドの「V 5 9」実施形態については図 7 B を参照）、図 5 B において、クラウン 2 0 7、2 0 9 および 2 1 0 とそれぞれ関連付けられる角度 2 6 7、2 6 9 および 2 6 8 として特定される。パターン 2 0 0 を有するスキャフォールドについては、ストラット 2 3 0 がストラット幅 2 6 1 とストラット長さ 2 6 6 とを有し、クラウン 2 0 7、2 0 9、2 1 0 がクラウン幅 2 7 0 を有し、かつリンク 2 3 4 がリンク幅 2 6 1 を有する。リング 2 1 2 の各々はリング高さ 2 6 5 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 6 A においては、内側半径 2 6 2 および外側半径 2 6 3 として特定される。

20

【 0 1 2 1 】

[00121]セル 2 0 4 は、W クローズドセル要素であると考えることができる。セル 2 0 4 により囲まれた空間 2 3 6 は文字「W」に似ている。

【 0 1 2 2 】

[00122]図 6 A を図 6 B と比較すると、W セル 2 0 4 は軸線 B B および A A に対して対称であり、その一方で、W V セル 3 0 4 はこれらの軸の両方に対して非対称であることが分かる。W セル 2 0 4 は、リンク 2 3 4 間に 1 つのクラウン 2 0 7 しか有さないことを特徴とする。したがって、Y クラウンまたは W クラウンは、パターン 2 0 0 の各クローズドセルに対して常に各クラウン 2 0 7 間にある。この意味では、パターン 2 0 0 は、各々がリンク 2 3 4 により支持されないクラウンを 1 つしか有さない繰り返しのクローズドセルパターンを有すると理解することができる。対照的に、W V セル 3 0 4 は、W クラウンと Y クラウンとの間に 3 つの非支持クラウン 3 0 7 を有する。図 6 A から分かるように、リンク 3 3 4 d の左側に 3 つの非支持クラウン 3 0 7 が存在し、また、リンク 3 3 4 b の右側に 3 つの非支持クラウン 3 0 7 が存在する。

30

【 0 1 2 3 】

[00123]パターン 3 0 0 に対してパターン 2 0 0 を有するスキャフォールドの機械的挙動は以下の点で異なる。これらの違いは、後述する他の違いと共に、生体内試験を含む図 7 A ~ 図 7 B のスキャフォールド間の比較で観察された。ある点においては、これらの試験により、例えば、従来の見識が従来技術の金属製ステントまたは冠動脈スキャフォールドに由来していた場合には、予期されずかつ従来の見識に反する本発明によるスキャフォールドの機械的態様が実証された。それゆえ、特定の設計上の選択については、臨床、生産収率、および/または送達外形の要件により決定されているどうかに関係なく、以下の特徴を念頭に入れなければならない。

40

【 0 1 2 4 】

[00124]一般に、圧潰復元可能であり、所望の径方向剛性および径方向降伏強度、破壊靱性を有し、かつ目標とする送達直径、例えば少なくとも約 D_{min} にクリンプされ得るポリマースキャフォールドでは、径方向降伏強度と径方向剛性対靱性、生体内性能対血管部位への送達のためのコンパクト性、ならびに圧潰復元性対径方向降伏強度と径方向剛性

50

の3つの競合する設計属性のバランスが保たれている。

【0125】

[00125]生体内性能対血管部位への送達のためのコンパクト性とは、スキャフォールドを送達直径にクリンプする能力を指す。Wセル204を形成するようにクラウンを連結するリングストラット230の、反管腔側表面に接する軸線(軸線A-A)を中心とした回転が更に抑制される。W-VセルのV部分の場合、クラウンは、連結リンク336の数の減少により、特定の形態下では軸線A-Aを中心にねじれ易い場合がある。実際において、リング部分が「反転する」場合があるが、「反転する」とは、座屈の結果として回転するかまたは面外に撓むことを意味する(「面外」は、スキャフォールドの円弧筒状表面の外側への撓みを指す; 図5Aを参照すると、「面外」とは、この図の表面に垂直に撓むストラットを意味すると留意されたい)。図5Bのようにクラウンまたは谷部の各々にリンク234が存在する場合には、リングストラットがリンク236により更に抑制されるため、クラウンが座屈または反転する傾向が減少する。本質的に、リンクは、リング全体にわたる負荷のバランスをより均一に保つ役割を果たす。

10

【0126】

[00126]米国特許出願第12/861,719号明細書(整理番号62571,448)により詳細に説明および図示されるように、パターン300に従って構築されたスキャフォールドにおける「反転(flippling)」現象がクリンプ中に観察されている。W-Vセル304では、隣接するクラウンまたは谷部の過度のねじれを抑制するための直近のリンク334がクラウン307にない。基本的に、リンク334間に2つのクラウン307が存在する場合、リングのV部分の反転または座屈を防止する抑制力は、個々のリングストラット330の座屈強度、すなわち、ねじれにおけるポリマーストラットの降伏強度および剛性に依存する。しかしながら、各隣接するクラウン/谷部にリンク234が1つ連結される場合(図5B)、連結されたリンク234により追加される曲げ剛性により、クラウン207での面外撓みが更に抑制され、それにより、隣接するクラウン207でのねじれが抑制される。

20

【0127】

[00127]相応して、パターン200に従うスキャフォールドは、同様に構築されたパターン300に従うスキャフォールドよりも剛性が高い。パターン200に従うスキャフォールドは、使用されるリンク236が多いので、軸方向と長手方向の両方の曲げにおいて剛性が高い。しかしながら、剛性の増大が望ましくない場合もある。剛性が高くなると、剛性の低いスキャフォールドよりも大きな亀裂が形成される可能性がある。例えば、追加のリンクにより追加された剛性は、スキャフォールドが曲げ(リングが互いに対して移動する)と径方向圧縮および/またはピンチング(圧潰)との組み合わせに晒されるときに特に、追加のリンク234により相互連結されたリング上に更に応力を誘起する可能性がある。リンク234の存在は、リングに更に剛性を持たせることに加えて、リングに追加の負荷経路をもたらす。

30

【0128】

[00128]生体内要件は、パターン200に従うスキャフォールドに有利に働く可能性があるが、パターン300に従うスキャフォールドは、送達直径に更に容易にクリンプすることができる。他の要因もまた、スキャフォールドをクリンプする能力に影響を与える。本開示によれば、クリンプ前のスキャフォールドにおける約115°未満のクラウン角度は、(1つのケースでは6.5mmの膨張直径に対して)より高いクラウン角度を有するスキャフォールドよりも破壊の問題や関連する展開の問題(例えば、リングストラットの不均一な折り畳み/折り開き)をより少なくできることが分かった。スキャフォールドは、約7.4mmに膨張させ得るバルーンにクリンプされる。したがって、バルーンを過度に膨張させると、スキャフォールドが最大で約7mmの膨張直径に達する。本開示によるバルーンカテーテル スキャフォールドアセンブリについては、バルーンの最大膨張直径が、クリンプ前のスキャフォールドの直径以下である。上に述べたように、スキャフォールドの最大膨張直径は、クリンプ前のスキャフォールドの直径よりも小さいことが好まし

40

50

い。

【 0 1 2 9 】

[00129] 所望のクリンプ外形を有する圧潰復元可能なポリマースキャフォールドを設計する過程で、スキャフォールドを直径 8 mm で形成すると、2 つの理由により、スキャフォールドを所望のクリンプ外形にクリンプすること、例えば、スキャフォールドを 8 mm の直径から約 2 mm の外形にクリンプすることが難しいことが分かった。第 1 に、350 ~ 400 % の直径減少要件を課すことにより、ポリマー材料は、この大幅な直径減少に晒されたときにスキャフォールドが受ける歪みレベルに単に起因して、亀裂形成および亀裂伝播がより起こり易かった。この懸念には、剛性を調整すること、例えば、ストラット角度、壁厚、および / またはクラウン数を減少させることにより対処した。加えて、チューブ (図 1) を形成するために使用する工程ステップは、先に説明したように、亀裂形成および亀裂伝播に対するスキャフォールドの耐性を向上させる。

10

【 0 1 3 0 】

[00130] 第 2 に、亀裂形成を抑えるようにスキャフォールドの寸法を調整した場合であっても、クリンプ外形の範囲内にスキャフォールドの空間が制限されるという問題が存在した。クリンプされたスキャフォールドと関連付けられる材料の質量に起因して、リングを所望のクリンプ外形に圧縮するのに利用可能な空間は、許容できない降伏応力または破壊を生じさせることなく達成可能ではなかった。したがって、亀裂または展開の問題なしに 350 ~ 400 % 直径減少が達成可能であった場合であっても、スキャフォールドパターンは、スキャフォールド設計が許容する関節の範囲を超えなければ更に減少を許容しない。

20

【 0 1 3 1 】

[00131] 本開示の別の態様によれば、スキャフォールドの破壊靱性を向上するおよび / または送達直径を減少させるように意図されたスキャフォールドのための変更されたクラウン設計が存在する。外形縮小の限界を克服しかつ P L G A の P L L A のような脆性ポリマーを使用して実施できる、既存のスキャフォールドパターンに対する設計変更は、クラウン / 谷部を形成するストラットを橋渡しするクラウンまたは谷部の内側半径のサイズを大幅に減少させることであると発見した。

【 0 1 3 2 】

[00132] 図 8 A および図 8 B は、クラウン 410 付近の一对のストラット 420 および 422 を図示する。クリンプ前の状態では、ストラット 420、422 がクラウン角度だけ離間され、クラウンが内側半径 r_c で形成される。これはクラウンの典型的な設計である。内側半径は、クラウンにおける応力集中を避けるように選択される。当技術分野で教示されているように、クラウンなどのヒンジ点で幾何学的形状に劇的な変化があると、クラウン全体にわたる曲げの慣性モーメントが不連続となるので、ヒンジ点で亀裂または降伏が形成される可能性がより高くなる (それにより、径方向降伏強度に影響が及ぶ) 。

30

【 0 1 3 3 】

[00133] 金属ステントの場合、クリンプ前の角度 θ は、ステントが展開されたときの角度よりも小さい。減少した直径を有するステントを形成することにより、ステントを小さい外形に更に容易にクリンプすることができる。内側半径の存在により、径方向剛性を失うことなく展開時に角度 θ を超えること可能である。しかしながら、この内側半径があまりにも小さく、かつ展開時のストラット角度が、クリンプ前の角度、すなわち、 θ を超える場合には、内側半径における応力集中により降伏または他の問題が発生する可能性がより高くなる。金属の延性および弾力性により、金属から作製されたステントは、図 8 B に示すよりも更に小さくクリンプすることもできる。ストラット 420、422 は互いに接触し得る (つまり、 S は $2 \times r_c$ よりも小さい) が、ステントは、過度にクリンプされた状態にもかかわらず、依然として復元し、かつ径方向剛性を維持することができる。

40

【 0 1 3 4 】

[00134] しかしながら、ポリマースキャフォールドについては、一般に距離 S (図 8 B) が半径 r_c に対して許容されるよりも小さくなるべきではない (つまり、 S が $2 r_c$ よ

50

り大きいかまたは $2r_a$ と等しくなるべきである) ことが分かっている。ポリマースキャフォールドについては、ストラット 420、422 を互いに近接させる、すなわち、 S が $2 \times r_a$ 未満になる場合、スキャフォールドを展開したときに、材料の脆性が破壊の問題を引き起こす可能性があり得る。それゆえ、スキャフォールドは、半径に対して許容される距離を超えてクリンプされる場合、径方向剛性を維持できない可能性がある。図 9 A、図 9 F および図 9 G として含まれる走査型電子顕微鏡 (SEM) 写真は、図 7 B の距離 S が $2 \times r_a$ 未満のときのクラウンにおける破壊を示す。これらの写真から分かるように、W クラウン、自由クラウンおよび Y クラウンに著しい材料破壊が生じている。

【0135】

[00135] ストラット 420、422 間の距離 S (図 8 B) を短くする目的で、本発明者らは、当技術分野により与えられた助言にもかかわらず、半径 r_a を可能な限り小さく減少させることに決めた。驚いたことに、スキャフォールドが、径方向降伏強度の大幅な、顕著な、再発する、または非常に高い損失なしに、クリンプ状態から拡張状態に復元できると判明した。図 9 B、図 9 C、図 9 D として提供する SEM は、クリンプされた後に半径を減少させ、その後、バルーンにより拡張されたクラウン / 谷部を示している。これらの例において、クラウン内側半径は、切断工具 (上記の緑色光のピコ秒レーザ) で作り出すことができるのと同程度に小さく作られた。図 9 A、図 9 F および図 9 G を、図 9 B、図 9 C および図 9 D と比較することにより分かるように、減少した半径を有するスキャフォールドには幾つかの空隙が生まれたが、亀裂伝播は存在していない。構造的完全性が維持されていた。これらの写真における展開されたスキャフォールドは、良好な径方向剛性を維持していた。

【0136】

[00136] 図 8 C および図 8 D は、これらの予想外の結果をもたらしたクラウン構造の実施形態を図示する。先程記載した減少した半径タイプのクラウン構造を有する W セルの一例が、図 6 B および図 7 B に図示されている。半径 r_b は約 0.00025 インチ (約 0.00635 mm) であり、これはレーザにより形成し得る最も小さい半径に相当する。0.00025 インチ (約 0.00635 mm) の半径は、本実施形態に所望の結果をもたらしたが、目標半径または半径サイズの限界とは見なされない。むしろ、外形サイズの減少を達成するために、半径は可能な限りゼロに近くすることができると考えられる。それゆえ、当業者であれば分かるように、実施形態における半径は、本開示に従って本発明を実施するために、(切断工具に応じて) 約 0.00025 とするか、この半径よりも大きい半径とするか、またはこの半径よりも小さい半径とすることができる。例えば、クリンプサイズを所望通りに減少させるように、半径を選択することができると考えられる。

【0137】

[00137] 本開示の目的で、ほぼゼロの内側半径とは、クラウン構造を形成する工具において可能な最小半径を意味する。幾つかの実施形態に従う内側半径は、距離 S がほぼゼロに減少する、つまり、図 8 D に示すようにストラットが互いに隣接および / または接触する (S' がほぼゼロまたはゼロである) ことを可能にする半径を意味する。

【0138】

[00138] 本発明によるスキャフォールドが、どのように最小理論直径に減少し、その後、強度を失うことなく拡張され得るのかに関しては特定の理論に縛られることを望むものではないが、膨張直径よりも大きい開始直径を選択することが好適な結果の一因になると考えられる。金属ステントが膨張直径よりも小さい直径から形成され、金属ステントの小さい直径がより小さいクリンプ外形を容易に達成するように選択することができる先の例とは対照的に、好適な実施形態によるポリマースキャフォールドは、バルーンカテーテルスキャフォールドアセンブリの最大膨張直径よりも大きい開始直径から形成される (より大きい開始直径は、以下に説明するように急激な反跳を減少させ、および / または図 1 のチューブのためのチューブ加工ステップで先に説明したように展開状態での径方向降伏強度特性を高めるために好ましい可能性がある)。そのようなものとして、クリンプ前のストラット角度は、スキャフォールドが展開されたときの最大のクラウン / ストラット角

度よりも大きいことが好ましい。別の言い方をすれば、バルーンがスキヤフォールドをクリンプ状態から展開状態に拡張するとき、図8Cのクラウン角度(クリンプ前の角度)を決して超えることはない。圧潰復元可能なポリマースキヤフォールドのこの特徴、すなわち、展開時のクラウン角度よりも大きいクリンプ前のクラウン角度は、従来技術に反して、クラウン構造に最小内側半径を使用したときに、SEM写真のポリマースキヤフォールドが径方向降伏強度をどのように保つことができるのかについての手掛かりを与えると考えられる。血管により負荷がかけられたときのスキヤフォールドの拡張ではなく圧縮は、空隙の存在にもかかわらず、更に弱化を誘起しない。クラウンがクリンプ前の形状(図8C)に対して圧縮変形のみを受けると、内側半径付近の潜在的な弱化領域が圧縮応力のみで晒されるが、この圧縮応力はクラウンを引き裂く傾向がない、すなわち、亀裂伝播を誘起しない。

10

【0139】

[00139]米国特許出願第12/861,719号明細書(整理番号62571,448)に詳述されているように、スキヤ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ポリマーのガラス転移温度付近の温度にポリマー材料を加熱することを含む。一実施形態において、クリンプ中のスキヤフォールドの温度をPLLAのガラス転移温度よりも約5~10度の低い温度に上昇させる。最終クリンプ直径にクリンプされると、最終停止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。圧潰復元性を有するポリマースキヤフォールドをクリンプする方法は、クリンプジョーが解放されたときの反跳を減少させるのに有効である。しかしながら、内側半径の減少に関して本開示の態様に別の予想外の結果が見られた。停止期間中に、ポリマースキヤフォールドのクリンプ外形を最小理論外形よりも小さい外形に縮小させることができると分かった。

20

【0140】

[00140]図7Bのスキヤフォールドに関して先に挙げた例から、 D_{min} の値は0.1048インチ、すなわち2.662mmである。上で概要が述べられ、かつ米国特許出願第12/861,719号明細書(整理番号62571,448)に記載されているクリンプ手順に従ってこのスキヤフォールドをクリンプすると、スキヤフォールドを0.079インチ、すなわち2.0066mmのクリンプ外形に縮小できることが分かった。よって、クリンプ外形は、このスキヤフォールドの D_{min} 未満であった。この外形であれば、外径0.085インチ(2.159mm)の保護シースでスキヤフォールドを覆うことができる。薬剤コーティングをスキヤフォールドの表面に設けたときに、シースを備えたスキヤフォールドの外形が0.092インチ(2.3368mm)であった。このスキヤフォールドについては、径方向降伏強度の範囲が0.45~0.65N/mmであり、径方向剛性の範囲が1.00~1.20N/mmであり、圧潰復元可能性が約90%(50%の圧潰)であった。

30

【0141】

[00141]停止期間中の材料の圧縮により D_{min} 未満の縮小した外形が得られたと考えられる。本質的に、停止期間中に上昇温度でクリンプジョーにより加えられた圧力により、リングを形成するストラットが互いに押圧されて、スキヤフォールドのクリンプ外形を更に縮小させる。これらの実施形態によれば、その最小理論外形よりも小さい外形を有するクリンプされたスキヤフォールドを生体内で首尾よく展開して検査した。このスキヤフォールドは、直径が50%減少した後の約90%を超える所望の圧潰復元性に加えて、所望の径方向剛性特性を有していた。

40

【0142】

[00142]本開示の別の態様において、圧潰復元可能なポリマースキヤフォールドのためのストラットおよびクラウンの構造は、図8Aに示すクラウン構造を有するスキヤフォールドのクリンプ外形よりも小さいクリンプ外形を達成する目的で、図8Eに表す形状を成すように形成される。これらの実施形態によれば、クラウンは、図示のように半径 r_c で形成される。このスキヤフォールドがクリンプされると、ストラットを互いに近接させることができ、その結果、これらのストラットを隔てる距離がほぼゼロ(S'' がほぼゼロま

50

たはゼロ)になる。図8Cの実施形態とは対照的に、半径 r_c は、ストラットの端部とクラウンとの間に孔または拡大領域を形成することにより、何らかの有限半径またはより大きい半径とされる。クラウンの内面に沿って内側半径を形成するクラウンにおける厚さ t_c は、ストラット幅よりも小さくすることができる(図8Cの例では、クラウン厚さはストラット幅よりも大きい)。これにより、クリンプ外形を大きくすることなく、クラウンにおいてより大きな内側半径を使用することができる。

【0143】

[00143]これらの実施形態において、図8E~図8Fに表すクラウン構造を有するスキャフォールドは、「鍵孔」クラウン構造と呼ばれる。この名称は、内壁面により形成された鍵孔スロットまたは開口を示す図8Fを参照することにより更に明確化しなくても理解されよう。クリンプ外形においては、半径 r_c を有する孔または開口をクラウンにおいてほぼ維持したまま、クラウン付近のストラットを互いに接近させることができる。距離「S」は、「鍵孔」クラウン構造においては半径 r_c の2倍よりも小さい。

【0144】

[00144]パターン300および200を具体化したスキャフォールドの例を図7A~図7Bに提供する(V2実施形態(0.008インチ[0.2032mm]壁厚を有する)、V23実施形態(0.008インチ[0.2032mm]および0.014インチ[0.3556mm]の壁厚を有する)、ならびにV59実施形態(0.011インチ[0.2794mm]の壁厚を有する)と呼ばれる)。図6A~図6Bの様々なセル属性のための特定値が与えられる。

【0145】

[00145]クリンプ前の直径が8mmであるスキャフォールドV59(パターン200)は、クリンプ外形が約2mmである非伸展性バルーンにクリンプさせることができる。この例において、膨張直径は約6.5mmである。クリンプ前の直径7および9をそれぞれ有するスキャフォールドV2、V23は、非伸展性バルーンにより約6.5mmに拡張される。V2およびV23スキャフォールドは、約0.092インチ(約2.3mm)の直径にクリンプさせることができる。

【0146】

[00146]本開示によれば、スキャフォールドのストラットのアスペクト比(AR)を約0.8~1.4とすることができ、リンクのARを約0.4~0.9とすることができ、またはリンクとストラットの両方のARを約0.9~1.1または約1とすることができると分かった。アスペクト比(AR)は、厚さに対する幅の比率として定義される。したがって、0.0116の幅および0.011の壁厚を有するストラットについては、ARは1.05である。

【0147】

[00147]本開示によれば、圧潰復元可能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径方向降伏強度は、約0.3N/mmよりも大きい径方向降伏強度または約0.32~0.68N/mmの径方向降伏強度を有し、かつ約0.5N/mmよりも大きい径方向剛性または約0.54N/mm~1.2N/mmの径方向剛性を有する。本開示によれば、圧潰復元可能なスキャフォールドは、約0.008インチ~0.014インチ(約0.2032mm~0.3556mm)の壁厚を有するスキャフォールドにおいてこれらの範囲の剛性および降伏強度を有し、かつ約2mmのクリンプ外形から6.5mmの非伸展性バルーンにより展開されるように構成されるか、またはバルーンカテーテル上の約2mmの断面外形から約6.5mm~7mmの直径に展開されるように構成される。

【0148】

[00148]PLLAなどの生体分解性ポリマー(および一般に炭素、水素、酸素、窒素からなるポリマー)は、X線不透過性を有さないX線透過性である。スキャフォールドは、X線不透過性であるか、またはX線透視下で視認可能であることが望ましく、その結果、スキャフォールド本体、好ましくは端部リングをリアルタイムで可視化することにより血管内での正確な位置決めを容易にすることができる。心臓専門医または介入放射線医は通

10

20

30

40

50

常、患者の脈管構造を通じて送達カテーテルを追跡し、X線透視法または同様のX線可視化法を使用して病変部位にスキャフォールドを正確に位置決めする。スキャフォールドがX線透視下で視認可能であるためには、スキャフォールドは、周辺組織よりもX線の吸収性が高くなければならない。スキャフォールド中のX線不透過材料により、スキャフォールドを直接可視化できるようにしてもよい。生体分解性ポリマースキャフォールドにこれらの材料を含める1つの方法は、米国特許出願第11/325,973号明細書(整理番号62571.45)に論じられている技術を使用するなどして、X線不透過性マーカをスキャフォールドの構造要素に取り付けることによるものである。しかしながら、他のステントまたはスキャフォールドとは対照的に、本開示による圧潰復元可能性を有するスキャフォールドであって、生体分解性、生体吸収性、生体再吸収性、または生体浸食性でかつ末梢血管内に埋め込まれるスキャフォールドは、公知技術では適切に取り扱われていない特別な要件を有する。

10

【0149】

[00149]最小クリンプ直径、例えば D_{min} を増大させることなくマーカ保持材料(マーカ構造)の近傍で所望の剛性特性を維持するという満たされない要求がある。クリンプ前の開始直径から送達直径にクリンプされるときに特に直径が300~400%以上減少するスキャフォールドの場合に、および/または目標とする送達直径が最小でほぼスキャフォールドの最小理論直径(D_{min})となる場合に、マーカ保持材料は、送達カテーテル上のクリンプされたスキャフォールドに必要とされる断面外形または送達直径を達成するのに利用可能なごく限られた空間に干渉してはならない。クリンプ中に所望の送達直径、例えば300~400%以上の直径の減少を達成できるように、マーカ材料(リンク上に位置する場合)がスキャフォールドのリングを形成するストラットの折り畳みを妨げるべきでないことが分かっている。しかしながら、径方向剛性への影響を考慮することなくこの要求に対処すると、マーカ構造の近傍で許容できない剛性の損失が生じることが分かった。

20

【0150】

[00150]図10Aおよび図10Bを参照すると、パターン200に従うスキャフォールドの一部が示されている。図10Aは、X線不透過性材料500(マーカ500)を保持するリンク237が位置するスキャフォールドの一部を示す。図10Bは、クリンプ形態で構成されたときのスキャフォールドのその同じ部分を示す。リング212b、212c、212dおよび212fは、それぞれ、クリンプされたリング212b'、212c'、212d'および212f'として、リングの圧縮された、折り畳まれた、またはコンパクトな形態で示されている。リング212の各々が同じ径方向剛性特性(リンク連結は無視する)を有することができるように、一对のマーカ500が、リングストラット230上ではなくリンク237上に位置することが好ましい。他の実施形態において、リング構造に適切な収容部を作製することにより、マーカ500がリング212上に位置してもよい。

30

【0151】

[00151]図10Bから理解できるように、クリンプされたスキャフォールドの最小直径、例えばおよそ少なくとも最小理論クリンプ直径(D_{min})を維持するために、マーカ構造の存在が折り畳まれたストラット230間の距離に影響を与えないことが好ましい。この結果を達成するために、リンク237の長さは、300~400%以上の直径減少を達成するために、必要に応じてストラット230の折り畳みを制限することを妨げることなく、支えるべきマーカを有さない他のリンク234の長さ L_1 以上に増大($L_{237} = L_1 + L_2$)させることができる(長さ L_2 は、マーカ構造(デポ502および一对のマーカ500)を収容するのに必要なおよその長さである)。対照的に、厳しいクリンプ直径要件、またはスキャフォールドの構造要素間の最小空間を有さないステントまたはスキャフォールドは、クリンプ形態においてマーカ構造のための利用可能な空間がなお残っているので、マーカ500を保持するために折り畳みストラットの下側にリングを連結するリンクのサイズを増大させることができる。

40

50

【 0 1 5 2 】

[00152]デポ 5 0 2 は、スキャフォールドをチューブから切断するとき形成することができる。デポ 5 0 2 は、マーカ 5 0 0 の球体、例えば白金球体の直径よりも僅かに小さいサイズの孔を備え、その結果、球体を孔に配置し、薬剤ポリマーコーティングをスキャフォールドの表面に塗布するときに球体を孔に固定することができる。薬剤ポリマーコーティングは、デポ 5 0 2 の孔にマーカ 5 0 0 を保持する接着剤またはバリアとしての役割を果たすことができる。

【 0 1 5 3 】

[00153]本開示の一態様において、適切な照明を達成するのに必要なマーカ 5 0 0 を形成する球体の直径は、ポリマースキャフォールドの壁厚（図 4 の 2 3 5）よりも小さい。そのようなものとして、球体を孔に配置し、その後、コーティングを球体の表面に塗布することができる。球体の直径がほぼ壁厚 2 3 5 以下であるため、平坦な外形を達成するための球体の再形成または成形は不要である。それゆえ、マーカを適用する工程が簡略化される。

【 0 1 5 4 】

[00154]しかしながら、図 1 0 の実施形態による最小クリンプ直径を維持するためにマーカ構造を有するリンクの長さを増大させると、近接するリングが更に離間して配置されるので、近接するリングの組み合わせられた径方向剛性特性が低下する。特に（1つの隣接リングにしか連結されていないため、本質的に剛性がより低い）端部リングに対する、このような剛性損失を最小化するために、マーカ構造は、リング 2 1 2 d と 2 1 2 f との間ではなく、リング 2 1 2 c と 2 1 2 f との間に位置する。加えて、マーカ構造は、マーカ対 5 0 0 が長手方向（軸線 A A）ではなく垂直軸線 B B に沿って方向付けられたデポ 5 0 2 a、5 0 2 b 内に位置するように配設される。軸線 B B に沿ってデポ 5 0 2 a および 5 0 2 b を配置することにより、マーカ 5 0 0 が長手方向に設けられる場合よりも長さ L_2 が短くなるのが好ましく、その結果、（リンク 2 3 7 の長さの増大により生じる）隣り合うリング 2 1 2 c、2 1 2 f と端部リング 2 1 2 d との組み合わせられた径方向剛性の望ましくない損失が最小になる。

【 0 1 5 5 】

設計工程

[00155]先に述べたように、課題は、大まかに言えば、3つの競合する設計要素、すなわち、径方向降伏強度 / 剛性対靱性、生体内性能対血管部位への送達のためのコンパクト性、および圧潰復元性対径方向降伏強度 / 剛性の間の適正なバランスの達成と述べることができる。

【 0 1 5 6 】

[00156]パターン 2 0 0 または 3 0 0 を有する実施形態は、本明細書に開示したパラメータの特定の組み合わせにより所望の結果をもたらすか、または本開示を考慮すれば容易に再現可能であることが分かった。ガイドとして使用するための適度な圧潰復元性を有する公知の先行バルーン拡張型ステントが存在しなかったことが分かる（実際に、当技術分野では、末梢血管ステントのためのそのような開発経路を阻害していた）。したがって、様々なポリマースキャフォールドの組み合わせが製造されてベースにされ、また、以下の目的を達成するのに最も適した関係を理解するために以下の特性が評価された。

【 0 1 5 7 】

所望の最小の径方向剛性および降伏強度、反跳、展開能力、ならびにクリンプ外形を犠牲にしないスキャフォールドの圧潰復元可能性；

【 0 1 5 8 】

展開時の急激な反跳 バルーンによる展開から 3 0 分以内の直径減少量；

【 0 1 5 9 】

送達 / 展開外形 すなわち、スキャフォールドがクリンプ中に構造的完全性を維持しながらサイズ減少することのできる大きさ；

【 0 1 6 0 】

生体内径方向降伏強度および径方向剛性；

【0161】

バルーンによりクリンプおよび拡張されたとき、あるいは血管内に埋め込まれ、曲げ負荷、軸方向圧潰負荷、および径方向圧縮負荷の組み合わせに晒されたときの亀裂形成／伝播／破壊；

【0162】

バルーンにより拡張されたときのスキャフォールドの展開の均一性；ならびに

【0163】

ピンチング／圧潰剛性。

【0164】

[00164]これらの項目については先に論じている。以下では、開示した実施形態の態様の更に洞察を得るために、本開示によるスキャフォールドの挙動に関する更に例および結論を提供する。

【0165】

[00165]パターン300（図5）に類似するパターンで製造されたスキャフォールドは相当の圧潰復元可能性を有していたが、このスキャフォールドの他の特性は、バルーン拡張後の材料における復元力のために理想的ではなかった。最初に6.5mmのチューブから形成され、ほぼ同じ直径に展開されたスキャフォールドには、急激な反跳の問題があり、スキャフォールドは、6.5mmへの展開後に反跳して直径約5.8mmになった。スキャフォールドはまた、スキャフォールドリングの不規則な拡張など、展開中の問題を呈した。

【0166】

[00166]設計上の問題を解決するための1つの試みが、以下のようにして開始された。スキャフォールドの特性は、所望の圧潰復元可能性を維持しながら、剛性、降伏強度、構造的完全性、展開および反跳の問題に対処するように修正された。最終的に、スキャフォールドは、50%のピンチング変形後の良好な圧潰復元特性を維持しながら所望の一連のスキャフォールド特性を有するように（本開示に従って）設計されたが、この良好な圧潰復元特性とは、スキャフォールドをその未変形高さの50%にほぼ等しい高さに押圧する圧潰負荷後にスキャフォールドの外径を十分に、例えば約90～95%まで復元する能力を指す。

【0167】

[00167]（径方向剛性ではなく）ピンチング剛性は、スキャフォールドの壁厚の変化に最も影響されるかまたは最も敏感である。壁厚が増大するにつれて、ピンチング剛性が高まる。その上、スキャフォールドの圧潰復元可能性は、加わる負荷に応じて最も外側に撓む領域に生まれる応力により最も影響を受ける。後述するように、壁厚を増大させるにつれ、スキャフォールドの外側に撓む端部における歪みエネルギー密度の増大に起因して圧潰復元可能性が低下する。それゆえ、圧潰復元可能なスキャフォールドの設計では、ピンチング剛性を増大させるための壁厚と、ピンチング剛性の増大により生じる圧潰復元可能性の低下とのバランスを保たなければならない。同様に、（挟み中においては、負荷の大部分は面外ではなく面内負荷であるので）径方向剛性は壁厚の変化によりあまり影響を受けないが、圧潰復元可能性に影響を与えるように壁厚を修正するときには、径方向剛性を考慮に入れなければならない。径方向剛性は、壁厚が変化すると変化する。

【0168】

[00168]図11A、図11Bおよび図11Cに描かれた図は、壁厚と圧潰復元可能性との関係の説明を補助するために提供される。図11Aは、スキャフォールドが未変形（無負荷）状態およびピンチング負荷に晒されたときの（仮想線で描く）変形状態にあるスキャフォールドの断面図を示す。「S」および「S'」により示すスキャフォールドの端部は、スキャフォールドがピンチング負荷下にあるときのこれらの領域の高度の湾曲により分かるように、最も高い歪みエネルギーの領域を指す。スキャフォールドが復元しない場合、またはピンチング負荷（F）からのスキャフォールドの復元性が低下する場合、これ

らの領域において材料が降伏しているためであり、この材料の降伏により、圧潰前の直径への復元性がゼロになるかまたは復元性が低下する。図 1 1 A の等しい反対方向の圧潰力 F は、スキャフォールドの高さを、未変形の高さ、すなわちスキャフォールドの直径から、により示すように変形後の高さに撓ませる。圧潰力 F が加えられているときの最も高い歪みエネルギーを含むスキャフォールドの領域は、仮想線で示す変形形状における対称軸の付近である。以下の考察において、スキャフォールドの領域 S 、 S' における負荷反応または材料応力 / 歪み状態を歪みエネルギーの観点から表す。

【0169】

[00169] 図 1 1 B および図 1 1 C は、スキャフォールドが異なる壁厚を有するときの領域 S 内における歪みエネルギーへの影響を図示するように意図された、負荷のかかった構造の簡略化されたモデルである。基本的に、モデルでは、ばね定数 K を有するばねの点から領域 S における線形の応力 - 歪み表現を構築するために図 1 1 A の変形形状の対称性の活用が試みられている。よって、スキャフォールドの特性は、円弧 $10/20$ (輪もしくはリングの $1/2$)、または端部で支持された半円筒シェルとしてモデル化される。円弧は、強制変位 δ が加えられたときに下方 (Y 方向) に変位できないが、これは図 1 1 A の対称性による境界条件として許容できると考えられる。 X 方向の動きは、ばね定数 K を有するばねにより抑制される。図 1 1 C の半球円弧 10 は厚さ t_1 を有し、図 1 1 B の半球円弧 20 は厚さ $t_2 > t_1$ を有する。

【0170】

[00170] 図 1 1 B および図 1 1 C においてピンチング負荷が加えられると、円弧 10 および 20 が (仮想線で示すように) 変形する。これは、図 1 1 A と同じように円弧 $10/20$ の中心でのほぼデルタ (δ) 量の強制変位によりモデル化される。しかしながら、円弧 10 は、その曲げ剛性が円弧 20 よりも高いため、強制変位が加えられたときに、曲率の点に関しては円弧 20 よりも変形しない。円弧 10 では曲率があまり変化しないので、強制変位により生じる % 歪みエネルギーのより多くが端部のばねにより支えられ、この場合、ばね力は S において外側への動きを抑制している。円弧 20 については、ばねが端部での動きを抑制するのではなく、より大きな曲率の変化が示すよう意図されるように、より多くの % 歪みエネルギーが円弧で支えられる。

【0171】

[00171] 結果として、所与の力が加えられた場合、円弧 10 の曲げ剛性が円弧 20 の曲げ剛性よりも大きいので、端部における % 歪みエネルギーは、円弧 10 おいてより大きい。これがばねの変位により表される ($x_2 > x_1$)。円弧 20 を抑制するばねの % 歪みエネルギー (すなわち、 $1/2 K (x_2)^2 / (\text{円弧 } 20 \text{ の全歪みエネルギー}) \times 100$) は、円弧 10 の抑制ばねの % 歪みエネルギー (すなわち、 $1/2 K (x_1)^2 / (\text{円弧 } 10 \text{ の全歪みエネルギー}) \times 100$) よりも大きい。それゆえ、この例から、壁厚と圧潰復元可能性との関係についての基本的な認識を得ることができる。

【0172】

[00172] 好適な実施形態において、9 mm のスキャフォールド (クリンプ前の直径) に対しては、0.008 インチ ~ 0.014 インチ (0.2032 mm ~ 0.3556 mm)、またはより厳密には 0.008 インチ ~ 0.011 インチ (0.2032 mm ~ 0.2794 mm) の壁厚が、50 % の圧潰復元可能性を保ちながら所望のピンチング剛性を与えることが分かった。より一般に、壁厚に対するクリンプ前直径またはチューブ直径の比率が約 30 ~ 60 または約 20 ~ 45 であれば、要件を満たすピンチング剛性および径方向剛性を呈しながら 50 % の圧潰復元可能性が得られることが分かった。また、幾つかの実施形態において、壁厚に対する膨張直径の比率が約 25 ~ 50 または約 20 ~ 35 であると、要件を満たすピンチング剛性および径方向剛性を呈しながら 50 % の圧潰復元可能性が得られることが分かった。

【0173】

[00173] ピンチング剛性を高めるための壁厚の増大は、所望のクリンプ外形を維持するために制限してもよい。壁厚を増大させるにつれて、クリンプされたスキャフォールドの

10

20

30

40

50

最小外形が増大する可能性がある。それゆえ、壁厚は、先程説明したように壁厚が圧潰復元可能性に及ぼし得る悪影響およびクリンプ外形の不所望の増大の両方により制限される場合があることが分かった。

【 0 1 7 4 】

[00174]異なる機械的特性を測定しかつステントの特性とスキャフォールドの特性を比較する目的でスキャフォールドおよびステントに対して行われた様々な試験の結果を以下に提供する。試験で使用したステントは、C o r d i s (登録商標) S . M . A . R . T . (登録商標) C O N T R O L (登録商標) L l i a c 自己拡張型ステント (8 × 4 0 m m) (「コントロールステント」)、I g a k i - T a m a i (「I g a k i - T a m a i ステント」) による R E M E D Y ステント (6 × 4 0 m m)、および、O m n i l i n k E l i t e ステント (6 × 4 0 m m) であった。

10

【 0 1 7 5 】

[00175]スキャフォールド V 2、V 2 3 および V 5 9 に関して (以下の) 表 4 ~ 表 5 および米国特許出願第 1 3 / 0 1 5 , 4 7 4 号明細書 (整理番号 1 0 4 5 8 4 . 1 0) の表 4 ~ 表 6 に提示するデータは、それぞれ、表 7 A および表 7 B に列挙する特性を有するスキャフォールドのためのものである。スキャフォールドを送達バルーンにクリンプし、その後、スキャフォールドの膨張直径に拡張した。クリンプ工程は、米国特許出願第 1 2 / 8 6 1 , 7 1 9 号明細書 (整理番号 6 2 5 7 1 . 4 4 8) の段落番号 [0 0 7 1] ~ [0 0 9 1] に記載の工程と同様である。

【 0 1 7 6 】

20

[00176]表 4 ~ 表 5 に提示するデータは、送達バルーンにより拡張された後のスキャフォールドおよびステントの特性を示す。表 2 ~ 表 6 に報告された各試験については、特に明記しない限り、統計値が平均値である。

【 0 1 7 7 】

[00177]表 4 では、他のタイプのステントと比較した様々なスキャフォールドに関する圧潰復元性のパーセンテージを示すデータを提示する。表に示すそれぞれの量だけステントおよびスキャフォールドを圧潰または挟み付けるために、互いに合わさるように移動させる一対の対向する金属平板を使用してスキャフォールドおよびステントを圧潰した。試験は摂氏 2 0 度で行われた。

【 0 1 7 8 】

30

[00178]表 4 では、V 2、V 2 3 および V 5 9 スキャフォールドの圧潰復元可能性を I g a k i - T a m a i ステントおよび O m n i l i n k E l i t e (外径 6 m m および長さ 4 0 m m) バルーン拡張型ステントの圧潰復元可能性と比較している。圧潰期間は短かった (約 0 秒) 。

【 0 1 7 9 】

[00179]表 4 : 摂氏 2 0 度での平板試験を用いた (圧潰から 1 2 時間後に測定された開始直径のパーセンテージとしての) 概算の圧潰復元性

ステント／スキャ フォールドタイプ	開始直径の1 8％まで圧潰 されたとき	開始直径の3 3％まで圧潰 されたとき	開始直径の5 0％まで圧潰 されたとき	開始直径の6 5％まで圧潰 されたとき
V 2 3 (壁厚0. 0 0 8インチ(0. 2 0 3 2mm))	9 9％	9 6％	8 9％	7 9％
V 2 3 (壁厚0. 0 1 4インチ(0. 3 5 5 6mm))	9 9％	9 3％	8 4％	7 3％
V 5 9 (壁厚0. 0 1 1インチ(0. 2 7 9 4mm))	9 9％	9 6％	8 8％	8 0％
I g a k i - T a m a i	9 9％	9 4％	8 8％	7 9％
O m n i l i n k E l i t e	9 3％	8 0％	6 5％	4 9％

10

【 0 1 8 0 】

[00180]結果から分かるように、O m n i l i n k E l i t e冠動脈ステントと比較したV 2、V 2 3およびV 5 9の圧潰復元性の間に劇的な違いが存在する。I g a k i T a m a iステントと比較してV 2 3(壁厚0. 0 0 8インチ[0. 2 0 3 2mm])およびV 5 9スキャフォールドの径方向の降伏強度特性および剛性特性を考慮した場合、最良の結果は、V 2 3(壁厚0. 0 0 8インチ[0. 2 0 3 2mm])およびV 5 9スキャフォールドにより達成される(米国特許出願第1 3 / 0 1 5, 4 7 4号明細書(整理番号1 0 4 5 8 4. 1 0)の表5参照)。

20

【 0 1 8 1 】

[00181]表5では、5 0％圧潰後の0. 0 0 8インチ(0. 2 0 3 2mm)の壁厚を有するV 2 3スキャフォールド(図7A)の圧潰復元挙動を比較する。データは、開始直径の5 0％での短い(およそ0秒)圧潰後、1分の圧潰後、および5分の圧潰後のV 2 3スキャフォールドのパーセントで表した圧潰復元性を示す。

【 0 1 8 2 】

[00182]表5：摂氏2 0度での平板試験を用いた(圧潰から2 4時間後に測定された開始直径のパーセンテージとしての)V 2 3(壁厚0. 0 0 8インチ[0. 2 0 3 2mm])の概算の圧潰復元性

30

圧潰継続時間	開始直径の2 5％まで圧潰され たとき	開始直径の5 0％まで圧潰され たとき
0秒の圧潰	1 0 0％	9 9％
1分の圧潰	9 9％	8 6％
5分の圧潰	9 2％	8 3％

【 0 1 8 3 】

[00183]図1 3(米国特許出願第号1 3 / 0 1 5, 4 7 4明細書(整理番号1 0 4 5 8 4. 1 0)を参照)は、開始直径の5 0％まで圧潰されたときのV 5 9スキャフォールドにおける平板の除去後2 4時間にわたる圧潰復元特性を示す。0秒、1分、および、5分の圧潰継続時間後のスキャフォールドの復元に対応する3つのプロットが示されている。スキャフォールド直径は、平板が取り除かれてから2 4時間後まで異なる時間点で測定された。これらのプロットから分かるように、ほとんどの復元は、平板が取り除かれてから約5分以内に生じる。それゆえ、本開示に従って構築されたスキャフォールドについては、より長い圧潰期間、例えば1 0分、3 0分、または1時間に対して、約9 0％の圧潰復元が可能であると考えられる。

40

【 0 1 8 4 】

50

[00184]ピンチング力または圧潰力が(米国特許出願第13/015,474号明細書(整理番号104584.10)の図13に「0秒の保持時間(50%)」で示すように)短期間だけ加えられたときに、試験では、初期直径の約95~99%までの復元を示している。力が1分間または5分間保持されたとき、試験では、復元可能性がより低くなることを示している。図13の例において、スキャフォールドが初期直径の約90%まで復元することが分かった。ほぼ同じである1分および5分の時間は、負荷状態にあるときに塑性歪みまたは復元不可能な歪みに屈する粘弾性材料の何らかの影響が多く見られたこと示唆する。

【0185】

[00185]本開示によれば、(適度な降伏強度特性および剛性特性、例えば、米国特許出願第13/015,474号明細書(整理番号104584.10)の表5におけるスキャフォールドの剛性特性および降伏強度特性を有する)圧潰復元可能なポリマースキャフォールドは、開始直径の約33%まで圧潰されたときの圧潰復元可能性が約90%よりも大きく、(例えば、1分未満の)付随的な圧潰事象後に開始直径の約50%まで圧潰されたときの圧潰復元可能性が約80%よりも大きい;圧潰復元可能なポリマースキャフォールドは、開始直径の約25%まで圧潰されたときの圧潰復元可能性が約90%よりも大きく、より長い圧潰継続時間(例えば、約1分~5分の間、または約5分よりも長い)にわたって開始直径の約50%まで圧潰されたときの圧潰復元可能性が約80%よりも大きい。

【0186】

[00186]急激な反跳の問題が観察された。一例において、スキャフォールドは、0.008インチ[0.2032mm]の壁厚を有する7mmの変形したチューブから形成された。スキャフォールドを6.5mmにバルーン展開すると、スキャフォールドが反跳して約5.8mmになった。この問題に対処するため、スキャフォールドが、8mm、9mmおよび10mmのより長いチューブから形成された。意図した膨張直径に対してクリンプ前の直径がより大きいと、6.5mmに展開したときに反跳をほとんど呈さないことが分かった。変形したチューブが作製されたときに形成された材料の復元力が急激な反跳を低減したと考えられる。

【0187】

[00187]7.4mmの膨張直径を有するスキャフォールドにおける、例えば10mmの開始チューブ直径では、およそ8mmのチューブよりも小さい反跳を呈するが、このより大きな直径サイズは、より大きなチューブサイズの使用を思いとどまらせる他の問題をもたらした。より大きい直径のため、実現不可能でないにしても、クリンプ中に直径を約2mmの所望のクリンプ直径に減少させることが困難になった。材料が更に多く、直径の減少がより大きいと、直径を減少させるのに利用可能な空間が少なくなる。そのように、開始直径が閾値を超えると、所望のクリンプ外形を維持することが実現不可能になる。反跳が少なくかつ約2mmのクリンプ外形を依然として得ることができるという点で、9mmのチューブサイズは許容できる結果をもたらすことが分かった。

【0188】

[00188]必要以上の開始直径は、展開中に他の問題をもたらす可能性がある。まず第1に、開始直径からクリンプ直径への直径減少があまりにも大きい場合には、それに応じて、スキャフォールドのヒンジ要素、クラウン、または溝部に局所的な応力が増大する。ポリマー材料は脆くなり易いため、応力レベルが過剰である場合、ストラットの亀裂または破壊に対する懸念がある。(他のスキャフォールド寸法と組み合わせた)直径9mmの開始直径のスキャフォールドを、過度の亀裂または破壊がない状態で2mmに減少させ、その後、7.4mmの膨張直径に拡張し得ることが分かった。

【0189】

[00189]先に論じたように、金属ステントとは異なり、ポリマースキャフォールドの設計では、クリンプ中および血管内に埋め込まれるときの両方でポリマースキャフォールドの破壊靱性を考慮に入れなければならない。末梢動脈内に位置するスキャフォールドにつ

10

20

30

40

50

いては、スキャフォールドが受けるピンチング力または圧潰力に加えて、スキャフォールドが皮膚の表面のすぐ近くにあることおよび／またはスキャフォールドが身体の付属器官内またはその付近に位置することに起因して、遭遇する負荷のタイプが、一般に、曲げ負荷および軸方向負荷の点に関して冠動脈スキャフォールドよりも激しい。例えば、Nikanorov, Alexander, M. D. et al., Assessment of self-expanding Nitinol stent deformation after chronic implantation into the superficial femoral arteryを参照されたい。

【0190】

[00190]当技術分野で知られるように、増大した径方向の剛性特性および降伏強度特性を有するように設計されたスキャフォールドもまた、一般的に言えば、構造的完全性を維持するために必要な破壊靱性を呈さない。末梢血管に埋め込まれるポリマースキャフォールドに適度な破壊靱性を備えさせる要求とは、スキャフォールドのストラットとリンク内およびストラットとリンクとの間の比較的高度の歪みに耐える要求、ならびに一定の期間にわたる繰り返しの周期的な負荷事象（疲労破壊を指す）に耐える要求の両方を指す。

【0191】

[00191]先に論じた、スキャフォールドを形成するチューブの製造方法は、スキャフォールド材料の固有の破壊靱性を増大させること意図したものである。しかしながら、リンクにおけるスキャフォールドの剛性を低下させることにより、あるいは追加のヒンジ点またはクラウン要素をリングに追加することにより、スキャフォールド内での破壊または亀裂伝播の事例を減少させるように追加措置を講じることができる。代替的にまたは追加的に、スキャフォールドのより重要な領域に破壊または亀裂が伝播するのを防止するために、予め定められた破壊点をスキャフォールドに形成することができる。

【0192】

[00192]亀裂／破壊の問題はまた、スキャフォールドの不規則なクリンプおよび／または展開の結果としても観察される。不規則な展開は、スキャフォールドが血管に均一な径方向支持を提供できないという観点からだけでなく、生体内での降伏強度および／または剛性の損失をもたらす構造の亀裂伝播、破壊、および降伏の観点からも問題がある。不規則な展開の例としては、クラウンが設計角度を超えて拡張されること、極端な場合には、展開中またはクリンプ中にクラウンが反転するまたは座屈することが挙げられる。これらの問題は、クリンプ工程中および展開中に観察されたが、そのような例は、米国特許出願第12/861,719号明細書（整理番号62571.448）により詳細に記載されている。

【0193】

[00193]パターン300は、パターン200よりもこれらのタイプの問題の多くから影響を受け易い場合がある。このパターンのリンクは、パターン200に比べて、W Vクローズドセル304のVセグメントを形成するリングストラットをあまり支持しない。w字形のクローズドセル204は、その対称性のため、反転などの異常なしに展開できたと考えられる。W Vセル304に固有の非対称な負荷により、クリンプ中または展開中に座屈の問題がより多く起こり易い。しかしながら、これらの潜在的な問題は、万一生じた場合にも、クリンプ工程に対する変更を採用することにより解決することができる。

【0194】

[00194]例えば、7mmの直径および非対称なクローズドセル（パターン300）を有するスキャフォールドは、ストラットの反転が何ら観察されることなく、クリンプされ、その後展開された。直径9mmの第2スキャフォールドは、その後、バルーンにクリンプされ、展開された。このスキャフォールドは、7mmのスキャフォールドと同じパターン300を有していた。直径の増大により生じる径方向剛性の変化を補償するために、ストラットまたはクラウンの角度を直径の比率だけ、すなわち、9/7倍だけ増大させた。しかしながら、9mmのスキャフォールドがクリンプされると、（主にW VクローズドセルのV部分における）スキャフォールドのストラットに反転が生じた。この問題を是正す

るため、Wクローズドセル（パターン200）を試験した。この変更は、反転するストラットの事例を減少させるのに役立った。意外にも、W Vクローズドセルパターンを有する同等の金属ステントには同じ不規則なクリンプ/展開の問題は観察されなかった。それゆえ、（特に）反転の問題はポリマースキャフォールドに特有の現象であるとの結論に達した。

【0195】

[00195]反転現象が金属ステントで生じる場合には、反転現象を避ける目的で、ストラットの面外（円弧状の反管腔側表面の外側）の撓みを防止するためにストラットの慣性モーメントを単に調整することのみを考慮するかもしれない。しかしながら、先に指摘したように、ポリマー材料は、金属材料にはない自由度または制約をもたらす。ストラットの曲げ慣性特性を変更することによりストラットの不所望の動きを最小化する場合、一般的に言えば、ポリマーのストラットが同等の金属のストラットよりも厚くおよび/または幅広でなければならないことに留意する必要がある。このことは、隣接するストラットと既により高い壁厚との間の利用可能な空間が金属の対照物よりも少ないことを意味する。この空間の問題は、スキャフォールドの展開サイズかまたは展開サイズよりも大きいサイズで形成されたチューブからポリマースキャフォールドを形成する実施形態においては更に悪化する。金属ステントの場合のように、同じ血管部位への通過のために、クリンプ中にスキャフォールドの直径を減少させることが望ましい。したがって、クリンプされたスキャフォールドの送達外形は、金属ステントの送達外形とほぼ同じでなければならない。

【0196】

[00196]金属製のバルーン展開型ステントは、展開直径とクリンプ直径との間のチューブから切断することができる。そのように、クリンプ前のステントがクリンプ直径により近い直径を有するため、ストラット間の間隔がより大きく、かつステントがバルーン上でより容易に圧縮される。対照的に、ポリマースキャフォールドは、展開状態と等しいかまたは展開状態よりも大きい直径のチューブから切断することができる。このことは、より多くの材料をポリマースキャフォールドの送達外形内に密集させなければならないことを意味する。それゆえ、ポリマースキャフォールドには、クリンプ外形および開始チューブ直径により決定されるより多くの制限が課され、それにより、ストラット幅またはストラット厚さに関する設計オプションが制限される。

【0197】

[00197]血管を支持する人工器官の周知の設計要件は、ステントであれスキャフォールドであれ、血管の収縮により付与される予期される生体内径方向力を含む管腔壁の径方向内側への力に起因して所望の管腔直径を維持する能力である。図7A～図7Bの例を参照すると、スキャフォールドの径方向剛性および径方向降伏強度は、ストラットの幅、クラウンの半径および角度、クラウンと谷部との間に延びるリングストラットの長さ、クラウンの数、ならびにスキャフォールドの壁厚（図4の厚さ235）により影響される。後者のパラメータ（壁厚）は、先に説明したように、ピンチング剛性に影響する。それゆえ、このパラメータは、径方向剛性にも影響を与えるが、設計工程中に、ピンチング剛性および圧潰復元可能性に影響を及ぼすように修正された。径方向剛性に影響を及ぼすために、前述のパラメータの1つまたは複数（クラウン角度、クラウン半径、リングストラット長さ、クラウン数、およびストラット幅）は、径方向剛性を増大または減少させるように変化させることができる。

【0198】

[00198]一例を挙げると、開始チューブ直径を8mm、9mm、または、おそらく更に10mmに増大させることにより7mmのスキャフォールドの反跳問題を克服できることが分かった場合、スキャフォールドパターン寸法に対する対応する変化への最初の近似は、リングストラット長さ、クラウン角度、およびリンクなどの特性を、直径の比率だけ、例えば外径を7mmから8mmへ増大させるときには8/7だけ増大させることを含む。しかしながら、この概算は、圧潰復元可能性などの他の所望の特性を保つのに不十分であることが分かった。したがって、更に改良が必要であった。

【 0 1 9 9 】

[00199]径方向剛性と上述のパラメータとの関係はよく知られている。しかしながら、仮に既存の技術で知られていたとしても、これらの剛性変化パラメータと、バルーン拡張型ステント（ましてやバルーン拡張型スキャフォールド）の圧潰復元可能性との関係についてはよく知られていない。よって、設計工程は、これらのスキャフォールド特性および関連するスキャフォールド特性を圧潰復元可能性に重大な悪影響のない状態で改善できるかどうかを判断するために剛性パラメータを修正したときに、（その変化がクリンプ中および展開中に降伏または破壊の問題をもたらさなかったと仮定して）径方向剛性と、ピンチング剛性と、圧潰復元可能性との間での一定の比較または評価を必要とした。

【 0 2 0 0 】

[00200]本開示の一部と見なされる、米国特許出願第 1 3 / 0 1 5 , 4 7 4 号明細書（ 1 0 4 5 8 4 . 1 5 ）の表 4 ~ 表 6 および付随する本文では、本発明の工程により生産されるスキャフォールドの急激な反跳、径方向の降伏強度および剛性、ならびにピンチング剛性の値を提供している。

【 0 2 0 1 】

[00201]本発明の特定の実施形態を示しかつ説明してきたが、この発明のより広い態様において、この発明から逸脱せずに変更および修正をなし得ることは、当業者には自明である。それゆえ、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の精神および範囲内に含まれるそのような変更および修正の全てを包含する。

[発明の項目][項目 1]

バルーンカテーテルにクリンプされたスキャフォールドを含む医療装置を作製する方法であって、

ポリマー前駆体を二軸拡張して、拡張されたチューブを形成する拡張ステップと、
レーザを使用して前記拡張されたチューブからスキャフォールドを形成する形成ステップと、

ポリマー材料のガラス転移温度よりも約 1 ~ 2 0 低いクリンプ温度で前記スキャフォールドをバルーンカテーテルにクリンプするクリンプステップと、

前記クリンプされたスキャフォールドの反跳を制限するためにクリンプの直後に、該スキャフォールドを覆うように除去可能なシースを取り付ける取付けステップと

を備え、
前記クリンプされたスキャフォールドが、展開されたとき、直径の少なくとも 7 5 % まで圧潰された後に直径の少なくとも 9 0 % まで回復することができる、方法。

[項目 2]

前記ポリマーが P L L A であり、拡張温度は、前記ポリマーの結晶核形成速度が前記二軸拡張の際に前記ポリマーの結晶成長速度よりも高くなるように約 1 1 0 ~ 1 2 0 である、項目 1 に記載の方法。

[項目 3]

前記ポリマーが P L L A であり、ポリマーが少なくとも 8 0 % の L ラクチド、P L L A ブロックを持つブロック共重合体、または、P L L A を含むポリマー混合物から作製される、項目 1 に記載の方法。

[項目 4]

前記スキャフォールドが 0 . 0 0 8 インチ (0 . 2 0 3 2 m m) 以上の壁厚を有し、スキャフォールドパターンが、ピコ秒緑色光レーザを使用して切断され、前記形成ステップが、少なくとも 0 . 0 0 8 インチ (0 . 2 0 3 2 m m) の前記壁厚に基づき前記レーザで 2 つのパスを作製することを更に含む、項目 1 に記載の方法。

[項目 5]

前記クリンプステップが、2 : 1、3 : 1 または 3 : 1 を超える比率でスキャフォールドの直径を減少させる、項目 1 に記載の方法。

[項目 6]

前記シースは、前記医療装置の包装および滅菌後に、医療従事者がクリンプされたスキャフォールドからシースを除去するのを容易にするタブを含む、項目 1 に記載の方法。[項目 7]

前記スキャフォールドが、直径の約 50% まで圧潰された後に直径の 90% を超えるまで回復することができる、項目 1 に記載の方法。

[項目 8]

身体末梢血管内に埋め込まれるバルーン拡張型医療装置を作製する方法であって、ポリマー前駆体を二軸拡張して、拡張されたチューブを形成する拡張ステップと、複数のリングを形成するためにクラウンに接合されたストラットと、前記クラウンにおけるゼロ角度の半径と、複数の前記リングおよびこれらのリングを連結する連結リンクにより形成された対称なクローズドセルとを形成することを含む、前記拡張されたチューブからスキャフォールドを形成する形成ステップと

を備え、

前記スキャフォールドが、直径の約 50% まで圧潰された後に直径の 90% を超えるまで回復することができる、方法。

[項目 9]

前記スキャフォールドが少なくとも 0.011 インチ (0.2794 mm) の壁厚を有し、前記形成ステップが、緑色光ピコ秒レーザを使用してパターンを切断することを含む、項目 8 に記載の方法。

[項目 10]

前記ゼロ角度は、レーザが形成することのできる最小角度に相当する、項目 9 に記載の方法。

[項目 11]

前記形成ステップが、X 線不透過性マーカデボをリンク上に形成することを更に含み、前記マーカデボが、デボを収容するのに必要とされるリンク長さの変更を最小化するために垂直方向に配設される、項目 9 に記載の方法。

[項目 12]

バルーン拡張型医療装置をクリンプする方法であって、約 100 ~ 120 psi (約 689476 ~ 827371 Pa) の圧力、約 0.5 ~ 0.9 mm / 秒の加熱ノズル速度および約 230 ~ 240 °F (約 110 ~ 116 °C) の温度を適用するステップを含む、PLLA 前駆体を二軸拡張して、拡張されたチューブを形成する拡張ステップと、

隣合うリング同士を連結する 4 つ以下のリンクが存在するリング構造であって、長手方向のリンクにより連結された前記リング構造を形成するストラットを形成することを含む、ピコ秒レーザを使用して、前記拡張されたチューブからスキャフォールドを形成する形成ステップと

を含む、クリンプ前のスキャフォールドを形成することと、

PLLA のガラス転移温度よりも約 5 ~ 20 低いクリンプ温度を使用するステップと、

クリンプ中のスキャフォールド支持するためにクリンプ中に膨張した送達バルーンを維持するステップと

含む、スキャフォールドをバルーンにクリンプすることと

を備え、

前記スキャフォールドが、直径の約 50% まで圧潰された後に直径の 90% を超えるまで回復することができる、方法。

[項目 13]

前記ストラットまたは前記リンクの壁厚に対する前記幅のアスペクト比 (AR) が 0.4 ~ 1.4 である、項目 12 に記載の方法。

[項目 14]

前記ARが0.4～0.9であり、前記スキャフォールドの壁厚が約0.008インチ～0.014インチ（約0.2032mm～0.3556mm）であり、前記スキャフォールド拡張直径が約5mm～8mmである、項目13に記載の方法。

[項目15]

前記ARが0.8～1.4であり、前記スキャフォールドの壁厚が0.008インチ～0.014インチ（0.2032mm～0.3556mm）であり、前記スキャフォールドの拡張直径が5mm～8mmである、項目13に記載の方法。

[項目16]

前記ストラットがクラウンを介して連結され、前記スキャフォールドが前記拡張直径を有するとき、前記クラウンが約90°～115°の最大クラウン角度を有する、項目13に記載の方法。

[項目17]

リングの直径をクラウン周囲のストラットの関節により減少させ、
リングに9つ以下のクラウンが存在するとともに前記リングを隣接するリングに連結する3つのリンクが存在し、

製造されたままの状態において、前記スキャフォールドが8～10mmの外径を有し、前記スキャフォールドのリングにおけるクラウン角度が90～115°であり、前記スキャフォールドが少なくとも0.008インチ（0.2032mm）の壁厚を有する、項目12に記載の方法。

[項目18]

前記拡張されたチューブからスキャフォールドを形成した後または前記拡張されたチューブを形成した後に、約1～3週間の期間にわたって前記スキャフォールドの温度を摂氏約47度に上昇させるステップを更に含む、項目17に記載の方法。

10

20

【図1】

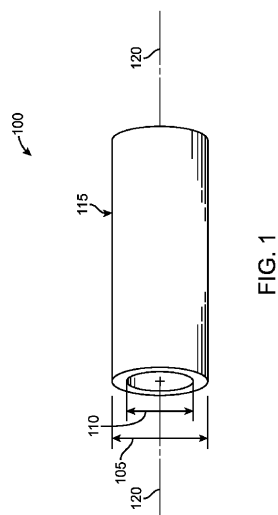


FIG. 1

【図2A】

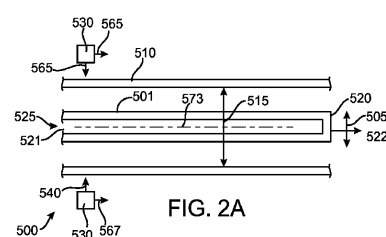


FIG. 2A

【図2B】

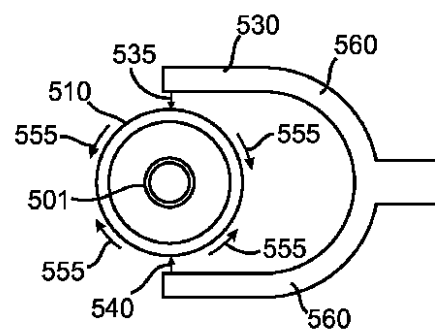


FIG. 2B

【図2C】

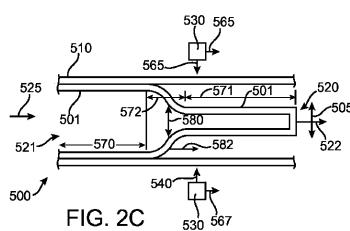


FIG. 2C

【 図 3 】

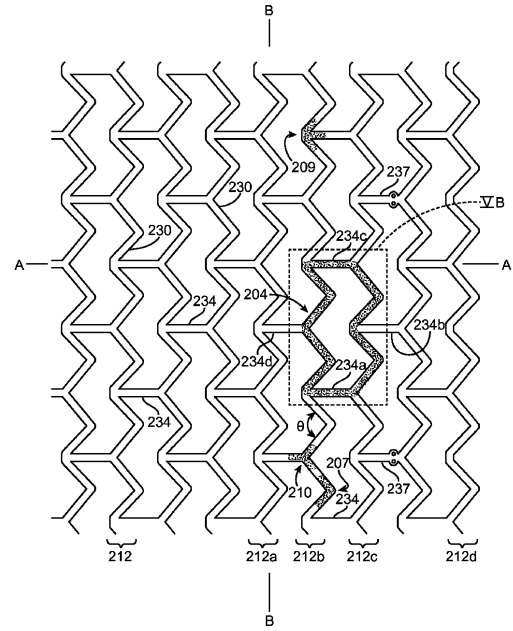


FIG. 3

【 図 5 】

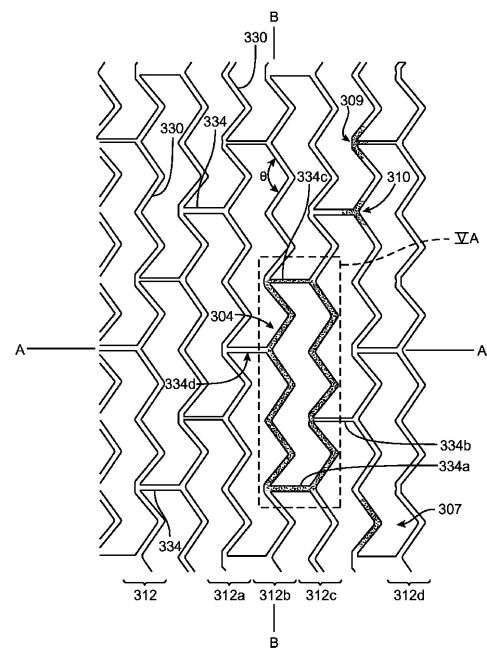


FIG. 5

【図 8 A】

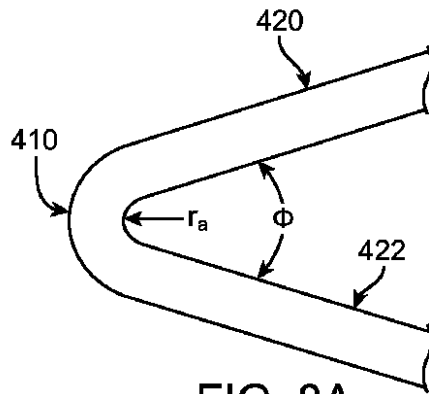


FIG. 8A

【図 8 B】

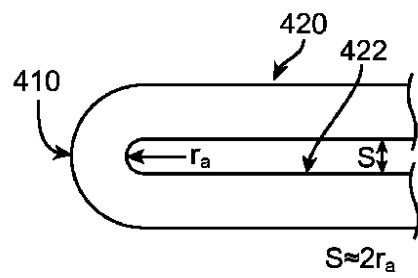


FIG. 8B

【図 8 E】

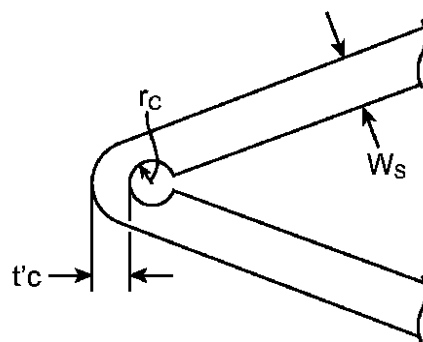


FIG. 8E

【図 8 F】

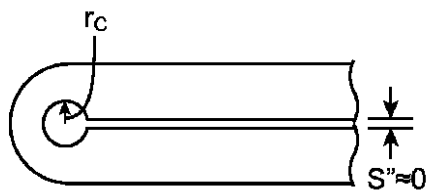


FIG. 8F

【図 8 C】

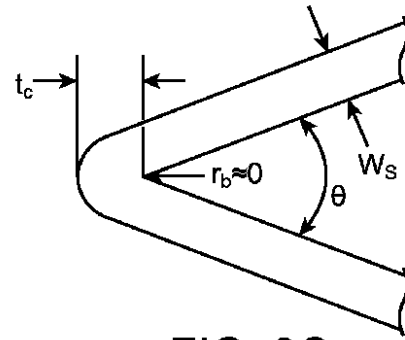


FIG. 8C

【図 8 D】

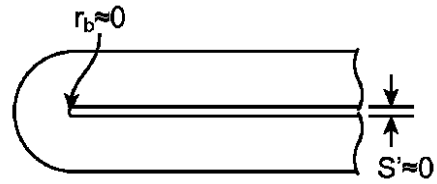


FIG. 8D

【図 9 A】

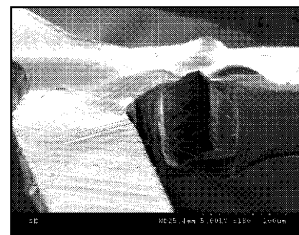


FIG. 9A

【図 9 B】

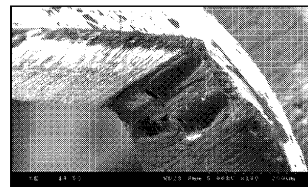


FIG. 9B

【図 9 C】

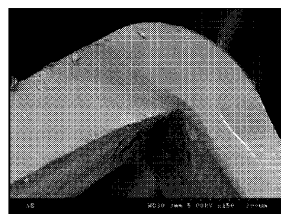


FIG. 9C

【図 9 D】

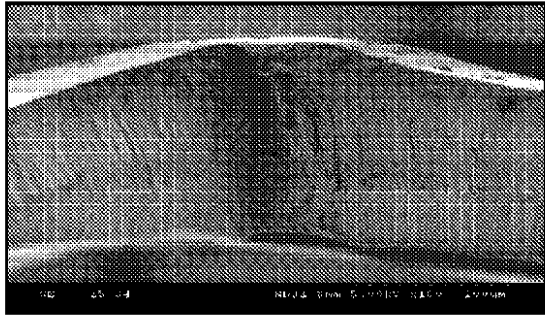


FIG. 9D

【図 9 E】

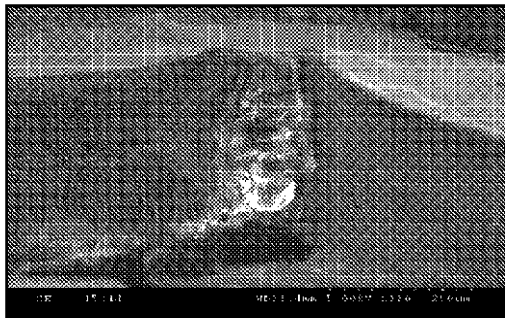


FIG. 9E

【図 9 F】



FIG. 9F

【図 9 G】

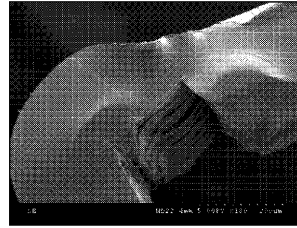


FIG. 9G

【図 10 A】

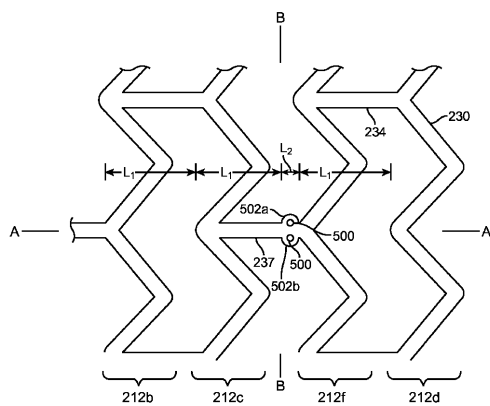


FIG. 10A

【図 10 B】

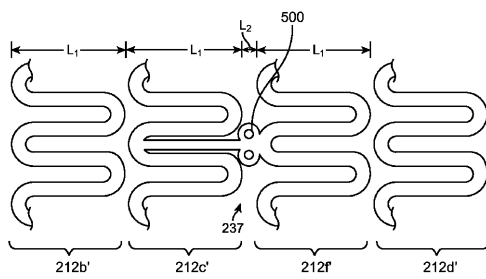


FIG. 10B

【図 11 A】

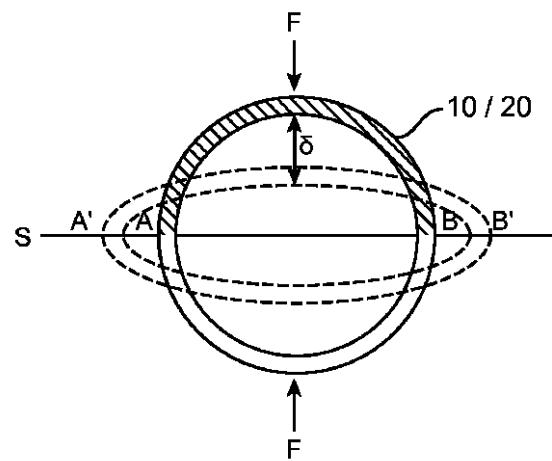


FIG. 11A

【図 11 B】

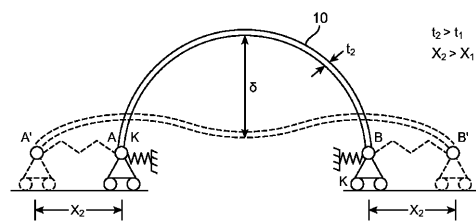


FIG. 11B

【図 11C】

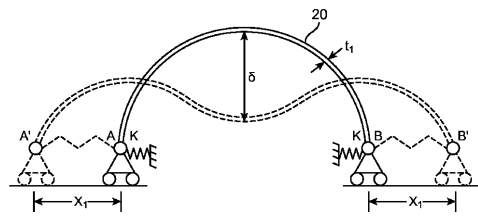


FIG. 11C

フロントページの続き

- | | | | | | |
|---------|--------------------|-----------|----------|--------------|--------------|
| (72)発明者 | ンゴー, マイケル エイチ. | | | | |
| | アメリカ合衆国, カリフォルニア州, | サン | ホセ, | ヴィラ センター ウェイ | 7 0 4 |
| (72)発明者 | トロールサス, ミカエル | | | | |
| | アメリカ合衆国, カリフォルニア州, | サン | ホセ, | ホスタ レーン | 5 9 8 9 |
| (72)発明者 | パップ, ジョン イー. | | | | |
| | アメリカ合衆国, カリフォルニア州, | テメキュラ, | リンダ | ロジャー ロード | 3 3 9 9 8 |
| (72)発明者 | グエン, ハン ティー. | | | | |
| | アメリカ合衆国, カリフォルニア州, | サン | ディエゴ, | アッシュバートン ロード | 1 7 5
0 3 |
| (72)発明者 | ジャヤシング, ダドリー | | | | |
| | アメリカ合衆国, カリフォルニア州, | マリエータ, | ペPPERリーフ | ストリート | 2 3 7 0
3 |
| (72)発明者 | ファーンバック, ロン | | | | |
| | アメリカ合衆国, カリフォルニア州, | テメキュラ, | タイルマン | ストリート | 4 3 4 5 0 |
| (72)発明者 | オアー, グレゴリー シー. | | | | |
| | アメリカ合衆国, カリフォルニア州, | エスコンディード, | ターナー | ハイツ レーン | 2 7
9 4 0 |
| (72)発明者 | スミス, ジョシュア | | | | |
| | アメリカ合衆国, カリフォルニア州, | キャンベル, | シャムロック | ドライブ | 1 0 8 2 |
| (72)発明者 | シェー, ヨンジン | | | | |
| | アメリカ合衆国, カリフォルニア州, | クパチーノ, | オクトーバー | ウェイ | 7 9 4 1 |
| (72)発明者 | クー, ユー チャン | | | | |
| | アメリカ合衆国, カリフォルニア州, | サニーベール, | パイパー | アベニュー | 8 4 3 |

審査官 鈴木 洋昭

- (56)参考文献 国際公開第2007/146354(WO,A2)
米国特許出願公開第2010/0004735(US,A1)
特表2007-530187(JP,A)
国際公開第00/13737(WO,A1)
特表2009-542263(JP,A)
特表平9-512194(JP,A)
特表2004-524896(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)
- | | |
|---------|-----------|
| A 6 1 F | 2 / 9 1 5 |
| A 6 1 L | 2 9 / 0 0 |
| A 6 1 M | 2 5 / 1 0 |
| W P I | |