

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4898451号
(P4898451)

(45) 発行日 平成24年3月14日(2012.3.14)

(24) 登録日 平成24年1月6日(2012.1.6)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 L 27/00 (2006.01) A 6 1 L 27/00 P
A 6 1 F 2/82 (2006.01) A 6 1 M 29/02

請求項の数 6 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2006-541325 (P2006-541325)	(73) 特許権者	505175744
(86) (22) 出願日	平成16年11月17日(2004.11.17)		サインコア、リミテッド・ライアビリティ・カンパニー
(65) 公表番号	特表2007-521110 (P2007-521110A)		アメリカ合衆国ノースカロライナ州27703, ダーラム, ペイトリオット・ドライブ 3908, スウィート 170
(43) 公表日	平成19年8月2日(2007.8.2)	(74) 代理人	100099623
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/038386		弁理士 奥山 尚一
(87) 国際公開番号	W02005/051227	(74) 代理人	100096769
(87) 国際公開日	平成17年6月9日(2005.6.9)		弁理士 有原 幸一
審査請求日	平成19年11月5日(2007.11.5)	(74) 代理人	100107319
(31) 優先権主張番号	60/523,578		弁理士 松島 鉄男
(32) 優先日	平成15年11月19日(2003.11.19)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高度に変換可能な管腔内人工器官および製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1つ以上のポリマーを含む管腔内人工器官であって、前記管腔内人工器官は、送達コンフィグレーションおよび展開されたコンフィグレーションを備え、前記1つ以上のポリマーが、結晶化度、引張強度、機械的強度、弾性率、歪み回復率、歪み固定率、転移温度、融解温度、結晶化温度、架橋密度、物理的架橋の程度、共有結合した架橋の程度、相互貫入する網目状構造の形成の程度、侵食の速度、侵食中の酸性度および融解熱からなる群より選択される1つ以上の特性を選択された程度まで示すように合成され、前記1つ以上のポリマーがグリセロールセバケートとテレフタレートのコポリマーまたはポリ(グリセロールテレフタレート)である管腔内人工器官。

【請求項 2】

縮んだ輪郭のコンフィグレーションから拡張した輪郭のコンフィグレーションへの変換後の前記管腔内人工器官の長さの減少の割合である短縮率が、13%未満である請求項1に記載の管腔内人工器官。

【請求項 3】

前記展開比が、20%と400%との間である請求項1又は請求項2に記載の管腔内人工器官。

【請求項 4】

前記歪み固定率が、90%と100%との間である請求項1～3のいずれかに記載の管腔内人工器官。

【請求項 5】

前記歪み回復率が、90%と100%との間である請求項1～4のいずれかに記載の管腔内人工器官。

【請求項 6】

形状記憶ポリマー管腔内人工器官の製造方法であって、

結晶化度、引張強度、機械的強度、弾性率、歪み回復率、歪み固定率、転移温度、融解温度、結晶化温度、架橋密度、物理的架橋の程度、共有結合した架橋の程度、相互貫入する網目状構造の形成の程度、侵食の速度、侵食中の酸性度および融解熱からなる群より選択される1つ以上の特性を選択された程度まで示すようにグリセロールセバケートとテレフタレートのコポリマーまたはポリ(グリセロールテレフタレート)を合成する工程と、

前記ポリマーから一般的に管状の管腔内人工器官を製造する工程と、

前記管腔内人工器官の永続的な形状を設定する工程と、

前記管腔内人工器官の一時的な形状を設定する工程と、

を含む製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願]

本出願は、2003年11月19日出願の「Highly Convertible Endolumenal Prostheses and Methods of Manufacture」と題された米国仮特許出願第60/523,578号、および出願番号未知の2004年11月15日出願の「Highly Convertible Endolumenal Prostheses and Methods of Manufacture」と題された米国特許出願に関しており、その優先日の利益を主張する。

【0002】

[発明の分野]

本発明は一般的に、医学的デバイスおよびその製造に、そして身体の管腔または導管における狭窄の処置における使用のための改良された管腔内人工器官に関する。さらに詳細には、本発明は、形状記憶、超弾性または他の特性の1つ以上または組み合わせを示す1つ以上のポリマーであって、このようなポリマーはある範囲の所望の機械的特性および構造的特性を示すように選択的に単離、生成または合成されており、その結果この物質は第一のコンフィグレーションで身体に入り、そして体温もしくは他の環境条件、および/またはさらなる外部刺激に曝された際に、この物質が第二のコンフィグレーションに容易に変換して、所望の管腔内人工器官を形成するポリマー、を含む管腔内人工器官に関する。本発明は、先行技術の欠点に、特に限定はしないが、物性の限界、例えば、送達の輪郭および送達コンフィグレーションから展開されたコンフィグレーションへの不十分な変換に取り組む。さらに、本発明は、先行技術のデバイスの配置のために必要な条件の操作の必要性を廃することを助け、臨床的設定の制約のもとでのこのデバイスの能力を向上させる。

【背景技術】

【0003】

虚血性心疾患は、先進国における死亡の主な原因である。しばしば心筋梗塞を生じる虚血性心疾患は、冠状動脈硬化症の結果である。アテローム性動脈硬化症は、複雑な慢性の炎症性疾患であり、脂質の限局的な蓄積、ならびに炎症性細胞、平滑筋細胞の増殖および遊走、ならびに細胞外基質の合成に参与する。Nature 1993; 362: 801~809. これらの複雑な細胞プロセスは、厚みが広範に変化する、コラーゲンに富んだ線維性被膜で覆われた脂質に富むコアからなる粥状斑(プラーク)の形成を生じる。さらに、プラーク(plaque)の破壊は、種々の程度の内部出血および管腔の血栓症を伴う。なぜなら、脂質コアおよび露出されたコラーゲンは血栓形成性であるからである。J

10

20

30

40

50

Am Coll Cardiol. 1994; 23: 1562~1569 急性の冠不全症候群は通常、このような破壊またはいわゆる「脆弱性プラーク (vulnerable plaque)」の潰瘍形成の結果として生じる。Arterioscler Thromb Vasc Biol. Volume 22, No. 6, June 2002, p. 1002。

【0004】

冠動脈バイパス手術に加えて、血管閉塞を軽減する現在の処置ストラテジーとしては、バルーンを用いて冠動脈の管腔内部を拡張する経皮経管冠動脈形成術が挙げられる。毎年米国では、おおよそ800,000件の血管形成術が行なわれる (Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Volume 22, No. 6, June 2002, p. 884)。しかし、30%~50%の血管形成術患者が、平滑筋細胞の遊走および増殖を通じて動脈を狭窄させる深刻な再狭窄を間もなく発症している。

【0005】

血管形成術後の深刻な再狭窄の率に対応して、経皮的に配置した管腔内人工器官は、血管壁を支持するように、そして疾病状態の冠動脈を通じた液体の流動を維持するように広く開発されている。合金を用いて従来から製造されているこのような管腔内人工器官、またはステントとしては、脈管構造を通じて「牽引され (tracked)」て、1つ以上の病変の近位で展開される自己拡張式またはバルーン拡張式のデバイスが挙げられる。ステントは、血管形成術の長期の利点をかなり向上させるが、ステントを受けている患者の10%~50%が、再狭窄を発症する。J Am Coll Cardiol. 2002; 38: 183~193。結果として、患者の中のかかなりの割合が、継続したモニタリングを受け、そして、多くの場合には、追加の処置を受ける。

【0006】

ステント技術における継続した改善は、容易に牽引され、容易に可視化され、そして容易に展開されるステントであって、疾患状態のヒトの脈管構造を横断し、かつ血管壁との十分な非傷害性の順応を可能にするために、小さい送達の輪郭および十分な可塑性の両方を犠牲にすることなく、必須の半径方向強度を示すステントを作成することを目指している。さらに、内部人工器官の予測可能な容易に制御される展開直径および非傷害性の拡張が必要である。

【0007】

さらに、炎症性細胞の蓄積、平滑筋細胞の増殖および遊走という細胞性機構に関する多くの治療によって、虚血性心疾患の長期的処置の成功についての素晴らしい展望が示される。結果として、疾患の部位の近位に送達された、脈管の内部人工器官の機械的支持に対するこのような療法のカップリング送達における進歩は、心臓疾患に罹患している多くの人々に大きな希望を与える。

【0008】

複雑な慢性の炎症性プロセスとしての虚血性心疾患の理解において、進歩が起きるが、冠動脈血管形成術のような従来の診断技術は、次世代の画像化手段に屈する。実際、冠動脈造影法は、臨床徴候を生じる傾向にある炎症性のアテローム斑を同定するには全く役立たないようである。例えば、温度の相違に基づく画像化は、冠動脈疾患を検出するのに適した使用のための試験を受けている。核磁気共鳴画像法 (MRI) は現在、動脈の画像化、検出強化、脆弱性プラークの形成の診断およびモニタリングのための最先端の診断として浮上している。MRIによって導かれる経腔的介入がそれに続く期待される。しかし、金属はMRの画像に歪みおよびアーチファクトを生じ、MRIの使用と適合しない冠動脈、胆管、食道、尿管および他の体腔における従来の金属ステントの使用は避けられる。

【0009】

結果として、新規の画像化方法と適合し、かつそれを補完する介入性のデバイスの臨床的な必要性の出現が明らかである。さらに、身体離れた領域内、特に冠動脈血管での以

10

20

30

40

50

前には検出不能な疾患に対する改善された牽引性を示すデバイスが必要である。そして最終的には、再狭窄の頻度を低下または排除するために、改善された持続的な機械的支持を示し、そして補助療法と容易に適合するデバイスが必要である。

【発明の開示】

【0010】

1つ以上のポリマーを含む、管腔内人工器官が開示されており、この管腔内人工器官は、送達コンフィグレーションおよび展開されたコンフィグレーションを含み、この1つ以上のポリマーは、結晶化度、引張強度、機械的強度、弾性率、歪み回復率、歪み固定率、転移温度、融解温度、結晶化温度、架橋密度、物理的架橋の程度、共有結合した架橋の程度、相互貫入する網目状構造の形成の程度、侵食の速度、侵食中の酸性度および融解熱からなる群より選択される1つ以上の特性を選択された程度まで示すように合成される。この1つ以上のポリマーは、形状記憶ポリマー、1つ以上のエラストマーまたはその任意の組み合わせを含んでもよい。本発明による管腔内人工器官は、第一のモノマーおよび第二のモノマーから合成された1つ以上の形状記憶ポリマーを含み、この第一および第二のモノマーは、この形状記憶ポリマーに所望の特性を付与するように選択される。この第一のモノマーは、第一の分子量を含んでもよく、ここでこの第一の分子量は、上記形状記憶ポリマーの上記所望の特性を決定するのににおける第一のパラメーターである。

10

【0011】

本発明による管腔内人工器官を製造するために用いられる1つ以上の形状記憶ポリマーは、1つ以上の硬性のセグメントおよび1つ以上の軟性のセグメントを含み、この硬性のセグメントおよび軟性のセグメントは、第一および第二のモノマーから形成され、そしてこの1つ以上の硬性のセグメントが第一の転移温度を含み、そしてこの1つ以上の軟性のセグメントが第二の転移温度を含む。

20

【0012】

本発明による管腔内人工器官は、オリゴ(ε-カプロラクトン)ジメタクリレートおよびn-ブチルアクリレートから合成されるポリマーで製造されてもよく、このオリゴ(ε-カプロラクトン)ジメタクリレートは、第一の分子量を含み、この第一の分子量は、上記形状記憶ポリマーの所望の特性についての第一のパラメーターを含む。オリゴ(ε-カプロラクトン)ジメタクリレートは、n-ブチルアクリレートと30:70~80:20の比で合わされてもよい。あるいは、上記1つ以上の形状記憶ポリマーは、オリゴ(ε-カプロラクトン)ジオールおよびオリゴ(p-ジオキサノン)ジオールから合成されてもよく、このオリゴ(ε-カプロラクトン)ジオールは、スイッチングセグメントの前駆体であり、そしてオリゴ(p-カプロラクトン)ジオールが硬性のセグメントの前駆体である。このオリゴ(ε-カプロラクトン)ジオールは、上記オリゴ(p-ジオキサノン)ジオールと90:10~20:80の比でカップリングされてもよい。

30

【0013】

あるいは、本発明による管腔内人工器官を製造するために用いられる1つ以上のポリマーは、1つ以上の弾性のブロックおよび1つ以上の形状記憶ポリマーから合成されてもよい。1つ以上のポリマーは、ポリ(グリセロール-セバケート)および1つ以上の芳香族ポリマー、例えば、ジメチルテレフタレートなどから合成されてもよい。

40

【0014】

本発明による管腔内人工器官は、実質的に侵食性であってもよく、13%未満の短縮率を含んでもよく、そして外面の総面積の18%である表面積を含んでもよい。展開比は20%~400%であってもよく、歪み固定率および歪み回復率は90%~100%であってもよい。弾性率は、100より大きくてもよい。

【0015】

本発明によるデバイスを製造するために用いられる1つ以上のポリマーは、疎水性であっても、または親水性であってもよく、ヒドロゲルであってもよく、または熱可塑性エラストマー、例えば、ポリ(グリセロールテレフタレート)または熱硬化性であってもよい

50

【0016】

本発明による管腔内人工器官は、実質的に非管状であるかおよびまたは実質的に直線状である送達コンフィグレーションと、一般的に管状である展開されたコンフィグレーションとを含み得る。これは、例えば、温度の変化、水和、増加された塩分、または放射(radiation)のような1つ以上のイニシエータに対する曝露の際に、送達コンフィグレーションから展開されたコンフィグレーションに変換し得る。これは、この送達コンフィグレーションからこの展開されたコンフィグレーションへ変換し、かつ半径方向強度が300 mmHg以上であるとき、0.10~10.0 MPaの間の応力を生じ得る。

【0017】

本発明による管腔内人工器官は、可変性の表面特徴、例えば、体腔の内面を係合するための手段、粗面化された表面、または第二の密度が、第一の密度よりも大きい第一の密度および第二の密度などを含んでもよい。

【0018】

本発明による形状記憶ポリマー管腔内人工器官を製造するための方法は、ポリマーの特性を決定するのにおける第一のパラメーターとして機能する第一セットの特徴を含む第一のモノマーを選択する工程と、ポリマーの特性を決定するのにおける第二のパラメーターとして機能する第二セットの特徴を含む第二のモノマーを選択する工程と、この第二のモノマーに対するこの第一のモノマーの所望の比を決定する工程と、この第一およびこの第二のモノマーからポリマーを合成する工程と、このポリマーから一般的に管状の内部人工器官を製造する工程と、この内部人工器官の永続的な形状を設定する工程と、この内部人工器官の一時的な形状を設定する工程とを含む。この第一および第二のセットの特徴は、分子量、転移温度、物理的架橋を形成するための容易さ、共有結合を形成するための容易さおよび結晶化度を含み得る。このポリマーの特性は、物理的架橋の程度、共有結合の程度、網目状構造の程度、引張強度、転移温度、融解温度、歪み回復率、歪み固定率、弾性率、結晶化の程度、親水性および疎水性を含んでもよい。この第一および第二のモノマーは、カプロラクトン、ジオキサノン、アクリレート、直鎖脂肪族ポリエステルおよびエーテルからなる群より選択され得る。この方法はさらに、一時的な形状を設定した後にヒドロゲルを用いてこの内部人工器官を積層する工程を含み得る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

本発明は、そのように限定されるわけではないが、本発明のある実施形態は、侵食性である物質を含む。「侵食性(erodible)」とは、ある物質が所望の期間にわたってその構造的な一体性を維持して、その後徐々に任意の多くのプロセスを受けてこれによって実質的に引張強度および質量を失う能力をいう。このようなプロセスの例は、加水分解、酵素的分解および非酵素的分解、酸化、酵素的に補助された酸化などを含み、従って、生物吸収、分解および患者の組織が吸収、代謝、呼吸、および/または排泄され得る成分への物理的環境との相互作用の際の機械的な分解を含む。ポリマー鎖は、加水分解によって切断されて、クレブス回路をとって身体から、主に二酸化炭素として排出され、そして尿中に排出される。「侵食性」および「分解性(degradable)」は本明細書においては交換可能に用いられるものとする。

【0020】

「内部人工器官(endoprosthesis)」という用語は、身体内に位置する任意の人工器官デバイスをいう。「管腔内人工器官(endolumenal prosthesis)」という用語は、身体の管腔または導管内に位置する任意の人工器官デバイスをいう。「管腔(lumen)」とは、身体内の任意の腔および通過路をいう。身体の管腔または導管を治療的に処置するために、身体の管腔または導管内に位置する内部人工器官については、治療目的は、限定はしないが、身体の管腔または導管を通じた液体の流動を回復または増強する目的を含み得る。この目的は、代わりに、身体の管腔または導管を通じた液体または他の物質の流動の防止であってもよい。本発明の特徴を採用してい

10

20

30

40

50

る管腔内人工器官は、任意の構造または形状であってもよく、これには、限定はしないが編み組み、管状の、細長いチューブ、有窓のチューブが挙げられ、または一般的に管状のデバイスを規定するように連結され得る1つ以上の環状構造を含む。管腔内人工器官は、当該分野で公知の技術に従って、例えば、エキシマレーザーまたは他の技術によってチューブから切断されても、または押し出されても、平押し金型から形成されてチューブを形成するように丸められても、または射出成形されてもよい。本発明による管腔内人工器官は、1つ以上の形状記憶ポリマーから製造され、分子量、化学組成および他の特性について選択されたセグメントから構成され、任意の所望の構造を達成するように製造され、滅菌、所望の形状およびインビボの寿命を達成するように処理され得る。

【0021】

「弾力性 (e l a s t i c i t y) 」とは、ある物質が有意な引張り応力および歪み、ならびに/または圧縮性の応力および歪みを繰り返し受けて、かつそのもとのコンフィグレーションに戻る能力をいう。

【0022】

「形状記憶 (s h a p e m e m o r y) 」とは、ある物質が構造的な相変換を受けて、その結果その物質が特定の物理的および/または化学的な状態のもとで第一のコンフィグレーションを規定し、かつその状態の変化の際に別のコンフィグレーションに復帰する能力をいう。ポリマーは、そのポリマーのもとの成形された形状が形状回復温度より低い温度で機械的に破壊されても、そのポリマーのもとの形状がそれを形状回復温度 (軟性のセグメントの転移温度として規定される) より上に熱することによって回復される場合、またはこの記憶された形状が別の刺激の適用によって回復可能である場合、形状記憶ポリマーである。このような他の刺激としては、限定はしないが、pH、光、超音波、磁場、塩度、水和などを挙げることができる。

【0023】

「転移温度 (t r a n s i t i o n t e m p e r a t u r e) 」とは、その温度より上では形状記憶ポリマーがそのもとの記憶されたコンフィグレーションを回復する温度をいう。

【0024】

「歪み固定率 (s t r a i n f i x i t y r a t e) 」 R_f という用語は、形状記憶ポリマーの一時的形態の固定能の数量化であって、これは歪みおよび熱の両方のプログラムを用いて決定される。歪み固定率は、その融点を超えて試料を加熱すること、この試料をその一時的サイズの200%まで拡張させること、それを拡張された状態で冷却すること、およびその拡張を0%に戻すこと、からデータを集め、そして以下の数式を用いて決定される：

【数1】

$$R_f(N) = \varepsilon_u(N) / \varepsilon_m$$

ここで、 $\varepsilon_u(N)$ は、拡張を戻しているときの張力なしの状態での拡張であり、 ε_m は200%である。

【0025】

「歪み回復率 (s t r a i n r e c o v e r y r a t e) 」 R_r は、永続的な形状が回復される程度を記載する：

【数2】

$$R_r(N) = \frac{\varepsilon_m - \varepsilon_p(N)}{\varepsilon_m - \varepsilon_p(N-1)}$$

ここで、 ε_p は、張力なしの状態での拡張である。

【0026】

10

20

30

40

50

本明細書において用いる場合、「セグメント (segment)」という用語は、形状記憶ポリマーの一部を形成するポリマーのブロックまたは配列をいう。硬性のセグメントおよび軟性のセグメントという用語は、相対的な用語であり、このセグメントの転移温度に関する。一般的に言って、硬性のセグメントは、軟性のセグメントよりも高いガラス転移温度を有するが、例外もある。

【0027】

「スイッチングセグメント (switching segment)」は、転移温度を含み、そして形状記憶ポリマーが一時的形状を固定する能力を担う。

【0028】

「熱可塑性のエラストマー (thermoplastic elastomer)」とは、大部分が物理的な架橋である架橋を含む形状記憶ポリマーである。

【0029】

「熱硬化性 (thermoset)」は、共有結合である多数の架橋を含む形状記憶ポリマーである。

【0030】

「自己拡張式 (self-expanding)」内部人工器官は、デバイスを縮んだ輪郭のコンフィグレーションで維持するこのデバイスへの拘束のない状態で、縮んだ輪郭のコンフィグレーションから大きい輪郭のコンフィグレーションまで容易に復帰できる能力を有する。

【0031】

「拡張可能 (expandable)」とは、縮んだ輪郭のコンフィグレーションと、拡張した輪郭のコンフィグレーションとを含み、この縮んだコンフィグレーションから拡張したコンフィグレーションへ移行するために機械的な力の適用の際に永続的な塑性変形を受ける、デバイスをいう。

【0032】

「展開比 (expansion ratio)」とは、内部人工器官のその縮んだ輪郭のコンフィグレーションからその拡張した輪郭のコンフィグレーションへの変換後のこの内部人工器官の直径の増大の割合をいう。本発明によれば、500%を超える展開比が可能であり、ほとんどの場合、展開比は20%~300%の範囲内におさまる。

【0033】

「短縮率 (foreshortening ratio)」とは、内部人工器官のその縮んだ輪郭のコンフィグレーションからその拡張した輪郭のコンフィグレーションへの変換後のこの内部人工器官の長さの減少の割合をいう。

【0034】

「バルーン補助 (balloon assisted)」という用語は、自己拡張式デバイスであって、その最終の展開が拡張されたバルーンによって容易になるデバイスをいう。

【0035】

「ファイバー (fiber)」という用語は、ポリマー、金属または合金、天然または合成のいずれであろうと、任意の適切な物質から製造された任意の一般的に細長い部材をいう。

【0036】

本明細書において用いる場合、あるデバイスが身体内にこのデバイスを配置するための手順の結果として任意の長さの時間にわたって身体内で保持されるように配置される場合、このデバイスは「移植される (implanted)」。

【0037】

「拡散係数 (diffusion coefficient)」という用語は、物質が溶出するか、または基材から受動的もしくは能動的に放出される速度をいう。

【0038】

10

20

30

40

50

本明細書において用いる場合、「編み組み (b r a i d) 」という用語は、所望の全般的な形状および寸法に依存して、0 ~ 180 ° および通常は 45 ° ~ 105 ° の間の角度で、任意の方式によって織られるか、編み組みされるか、編まれるか、らせん巻きされるか、または織り合わされた 1 ~ 数百の縦方向および / または横方向に細長いエレメントから生成された、任意の編み組みまたはメッシュまたは類似の織られた構造をいう。

【 0 0 3 9 】

特定しない限り、接続の適切な方式としては、熱融解、化学結合、接着、焼結、溶着または当該分野で公知の任意の手段によるものを挙げることができる。

【 0 0 4 0 】

多くのポリマーおよびポリマーセグメントが、本発明を実施するのに適切である。適切な合成ポリマーブロックとしては、ポリホスファゼン、ポリ(ビニルアルコール)、ポリアミド、ポリエステルアミド、ポリ(アミノ酸)、合成ポリ(アミノ酸)、ポリ無水物、ポリカーボネート、ポリアクリレート、ポリアルキレン、ポリアクリルアミド、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ポリアルキレンテレフタレート、ポリオルトエステル、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ポリハロゲン化ビニル、ポリビニルピロリドン、ポリエステル、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリシロキサン、ポリウレタンおよびそれらのコポリマーが挙げられる。

【 0 0 4 1 】

適切なポリアクリレートの例としては、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(エチルメタクリレート)、ポリ(ブチルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(ヘキシルメタクリレート)、ポリ(イソデシルメタクリレート)、ポリ(ラウリルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)およびポリ(オクタデシルアクリレート)が挙げられる。

【 0 0 4 2 】

合成の分解性ポリマーセグメントまたはポリマーの例としては、ポリヒドロキシ酸、ポリラクチド、ポリグリコリドおよびそれらのコポリマー、ポリ(ヒドロキシ酪酸)、ポリ(ヒドロキシ吉草酸)、ポリ[ラクチド-コ-(- カプロラクトン)]、ポリ[グリコリド-コ-(- カプロラクトン)]、ポリ-(イブシロンカプロラクトン) ポリ(疑似 (p s e u d o) アミノ酸)、ポリ(アミノ酸)、ポリ(ヒドロキシアルカノエート)、ポリ無水物、ポリオルトエステル、およびそれらの混合およびコポリマーが挙げられる。

【 0 0 4 3 】

ポリ(ラクチド-コ-グリコリド)、ポリ無水物およびポリオルトエステルのような、ポリマー腐食の平滑表面として外面に曝されたカルボン酸基を有する急速侵食性ポリマーも用いられ得る。さらに、ポリ無水物およびポリエステルのような不安定な結合を含むポリマーは、その加水分解性の反応性が周知である。加水分解性速度は一般に、ポリマー骨格およびその配列構造における単純な変化によって変更され得る。

【 0 0 4 4 】

本発明の別の態様によれば、分解性エラストマーまたは「バイオリバー (b i o r u b b e r s) 」、例えば、任意の適切な方法によって合成されるポリ(セバシン酸グリセロール)などが用いられてもよい。

【 0 0 4 5 】

本明細書のある実施形態の製造において使用される硬化性物質としては、架橋、重合化または他の適切なプロセスによって、流動性または軟性の物質から、それより硬性の物質に変換し得る任意の物質が挙げられる。物質は、経時的に、熱的に、化学的にまたは放射への曝露によって硬化されてもよい。放射への曝露によって硬化される物質については、その物質次第で、多くのタイプの放射が用いられ得る。約 100 ~ 1300 nm のスペクトル範囲の波長が用いられてもよい。この物質は、組織、血液成分、生理学的液体または水によって容易に吸着されない波長範囲内の光を吸収するべきである。約 100 ~ 400

10

20

30

40

50

nmの範囲の波長を有する紫外線が用いられてもよく、同様に可視光、赤外線および熱放射が用いられてもよい。以下の物質は、硬化性物質の例である：ウレタン、ポリウレタンオリゴマー混合物、アクリレートモノマー、脂肪族ウレタンアクリレートオリゴマー、アクリルアミド、UVポリ無水物、UV硬化性エポキシおよび他のUV硬化性モノマー。あるいは、硬化性物質は、室温での加硫を受けるシリコンベースの化合物のような化学的に硬化され得る物質であってもよい。

【0046】

本発明によれば、経皮的にヒトの身体の狭窄を処置しながら臨床的な必要性を満たすために、多くの利点が内部人工器官に付与される。第一に、展開後の外向きの半径方向の支持の持続的な一貫した発揮を得るために所望されるような、そしてバルーン拡張式デバイスを展開するのに必要であり得るさらなる工程および補助具を廃し得る、自己拡張式デバイスが開示される。さらにこのデバイスは、自己拡張式デバイスとの交差する断面をさらに小さくさせることを可能とする。

10

【0047】

自己拡張式の管腔内人工器官の製造におけるポリマー物質の使用によって、可塑性の改善、管腔のコンプライアンスおよび一致性という利点が得られ、これによって合金で製造された内部人工器官に対してアクセスできないかもしれない身体管腔における処置の改善が可能になる。自己拡張式デバイスを製造するためにこのようなポリマーを利用するさらなる利点としては、このデバイスの最終直径をさらに正確に制御して、これによって過剰な拡張の結果として管腔に対する潜在的な損傷を回避する能力が挙げられる。形状記憶ポリマーデバイスは、病変の表面被覆を改善して、これによって血管に対するより大きい支持を提供し、所定の領域を横切る薬物送達を改善し、従来の金属のデバイスよりも大きい面積にわたって与えた圧力を分散させるように設計されてもよく、従って軟部組織および疾患状態の管腔の不規則な形態とさらに適合する。そして最後に、自己拡張式ポリマーデバイスの拡張は、合金デバイスよりも急峻性が少なくかつ傷害性が少なく、また管腔の壁に対する損傷のリスクを潜在的に減少させる。

20

【0048】

ポリマー物質を含む管腔内人工器官は、潜在的に長期の臨床的利点である核磁気共鳴画像法との適合性というさらなる利点を有する。さらに、蛍光顕微鏡的な可視化を使用するさらに便利な診断ツールを、送達およびモニタリングのための選り抜きの技術として継続する場合、放射線不透過性がポリマー物質に対して容易に付与され得る。

30

【0049】

形状記憶ポリマーは高度に汎用性であり、上述される多くの有利な特性は容易に制御され、そして種々の技術を通じて改変される。転移温度および機械的特性のようなくつかの巨視的な特性は、その化学構造および化学組成のごくわずかな変化によって広範に変化され得る。

【0050】

形状記憶ポリマーは、2つの機構である、目的の温度範囲内の熱転移 T_{trans} を有するトリガリングセグメント、および永続的な形状を決定する架橋によって特徴付けられる。架橋の種類（物理的結合対共有結合）に依存して、形状記憶ポリマーは、熱可塑性エラストマーであってもまたは熱硬化性であってもよい。架橋のタイプ、転移温度および他の特徴を操作することによって、形状記憶ポリマーは、特定の臨床的適用のために仕立てられ得る。

40

【0051】

さらに詳細には、本発明によれば、当業者は、転移温度について選択された選択セグメントを通じて形状記憶ポリマーの形状記憶の挙動および機械的な特性を制御し得、そして機械的特性は、各々のセグメントの含量によって影響され得る。架橋の程度は、所望される物質のタイプに依存して、物質の選択を通じて制御され得、ここでは架橋、特に物理的な架橋が多いほど頑強な物質となる。さらに、マクロモノマー架橋の分子量は、ポリマーの網目状構造の結晶化度および機械的特性を調節するための分子レベルに対する1つのパ

50

ラメーターである。さらなるモノマーを導入して、第二のパラメーターを示してもよい。

【0052】

さらに、アニーリングプロセス（時間および温度を含む、選択されたパラメーターによる物質の加熱を含む）はポリマー鎖の結晶化を増大し、これによってこの物質の強度が向上する。結果として、本発明によれば、所望の物質特性は、適切な比の物質を用いることによって、およびこの物質をアニーリングさせることによって達成され得る。

【0053】

高度に弾性のポリマーは、永続的なコンフィギュレーションを容易に回復する能力を維持したままで、広範な一過性の変形を受ける能力というさらなる利点を有する。従って、このようなポリマーから製造されたデバイスは、例えば、一般的に細長いおよび/または直線状の構造として極めて小さい直径の導管を介して送達される能力、さらに、この送達導管から一旦開放されれば、例えば一般的に管状および/またはトロイドの構造を形成する能力を有する。

【0054】

さらに、歪み誘発性結晶化（strain-induced crystallization）を通じて物質が結晶化する程度を制御することによって、ポリマーの特性は、増強および変化され得る。歪み誘発性結晶化を行なうための方法は、本発明による内部人工器官の展開の間に増強される。本発明による内部人工器官の拡張の際、塑性変形の限局領域は歪み誘発性の結晶化を受けて、さらにこのデバイスの所望の機械的特性を増強する、例えば、半径方向強度をさらに増大する。この強度は、内部人工器官が所望のポイントで優先的に屈曲されるように誘導されるときに最適化される。

【0055】

ポリマーの分解の速度はまた、制御され得る。非線形の侵食によって、強力な炎症性応答を生じ得る、バルク物質からの潜在的に酸性の分解産物の急激な放出が生じ得る。さらに、オリゴマー粒子の高い結晶化度は、このプロセスの終わりの時点で侵食を遅らせて、インビボにおいて繊維性カプセルの形成を生じ得る。対照的に、マルチブロックコポリマーは、直線的な質量減少を遅らせて、これによって分解産物の持続的な放出を生じる。結果として、ポリマーは、再狭窄のリスクを減少させるために直線的な侵食を示すように調製され得る。侵食の主な機構が表面侵食であり、これによって形状および機械的強度の保持を維持するポリマーが選択され得る。

【0056】

ポリマーまたはポリマーブロック（単数または複数）の結晶化度の程度は、3～80%の間、さらにしばしば3～65%の間である。転移温度未満でのポリマーの引張係数は代表的には50MPa～20GPa（ギガパスカル）であるが、転移温度を超えるポリマーの引張係数は代表的には1～500MPaである。本明細書に記載のポリマーは、硬性のセグメントの含量に依存して、0.01～10MPaの範囲で、所望のコンフィギュレーションへの転移の間、応力を生じる。このような応力は、軟部組織における機械的応力と適合性である。

【0057】

それに限定はしないが、本発明に従うある実施形態は、表面もしくは構造から溶出する1つ以上の治療物質を含むか、または人工器官が独立してまたは人工器官として侵食する。内部人工器官の断面は、デバイスの血管壁からの治療剤の送達に利用可能な表面積を最大化するように、本発明に従って改変され得る。台形の形状は、同じ断面積の長方形の形状よりも表面積で20%の増大を生じる。さらに、内部人工器官表面の種々の領域の拡散係数および/または拡散の方向は、特定の表面の所望の拡散係数に従って変化され得る。管腔表面の透過性は、例えば、最小化され得、そして血管表面からの拡散は、例えば、各々の表面の結晶化度の程度を変更することによって最大化され得る。

【0058】

本発明によれば、このような表面処理および/または治療物質の組み込みは、二酸化炭素流体、例えば、液体または超臨界状態の二酸化炭素を利用する多くのプロセスの1つ以

10

20

30

40

50

上を利用して行なわれ得る。超臨界状態の流体とは、その臨界温度および臨界圧力（または「臨界点（critical point）」）を上回る物質である。

【0059】

一般に、二酸化炭素は、ポリマー物質への薬理的因子（単数または複数）の注入を容易にするためにポリマー物質のガラス転移温度を効率的に低くするために用いられ得る。このような因子としては、限定はしないが、疎水性の因子、親水性の因子および粒子形態の因子が挙げられる。例えば、製造後内部人工器官および疎水性の薬理的因子は、超臨界状態の二酸化炭素に浸漬されてもよい。超臨界の二酸化炭素は、ポリマー物質を「可塑化させる（plasticizes）」、すなわち、これはポリマー物質を低温で軟性にさせて、ポリマー内部人工器官またはステントのポリマーコーティングへの薬理的因子の注入を、この薬理的因子を変更および/または損傷する可能性の低い温度で容易にする。

10

【0060】

本発明による内部人工器官を形成またはコーティングする物質へ組み込まれた治療物質の目的としては、動脈損傷の部位での血小板の付着および凝集を減少させること、増殖因子およびそのレセプターの発現をブロックすること、増殖因子の競合的アンタゴニストを発達させること、応答性細胞におけるレセプターシグナル伝達を妨害すること、平滑筋増殖のインヒビターを促進することが挙げられる。抗血小板、抗凝固因子、抗悪性腫瘍薬、抗フィブリン、酵素および酵素インヒビター、有糸分裂阻害剤、代謝拮抗剤、抗炎症薬、抗トロンピン、抗増殖剤、抗生物質などが適切であり得る。

20

【0061】

本発明によれば、所望の特徴を示している管腔内人工器官は、多数の方法で製造され得る。例えば、管腔内人工器官は、ある範囲の機械的および熱機械的特性を選択的に示すように合成されたコポリマーから製造され得る。Lendleinらは、このような特性は選択されたモノマーにおける、そしてモノマー対モノマーの比におけるわずかな分子変化によって、容易に改変され得ると報告している（PNAS, January 30, 2001, pp. 842-847, vol. 98 No. 3.）。2,000（PCLDMA 2000）および10,000（PCLDMA 10,000）という異なる分子量を有する2つのオリゴ（ ϵ -カプロラクトン）ジメタクリレートおよびn-ブチルアクリレートから合成されたコポリマーが考察される。PCLDMA 2000およびPCLDMA 10,000を各々、n-ブチルアクリレートと種々の比でカップリングした。この結果によって、組み込まれたn-ブチルアクリレートの割合およびPCLDMAの分子量に依存して、熱的特性および機械的特性の変動が示される。コモノマーの割合は、0~90%におよび、そして管腔内人工器官を製造するのににおける使用のためのコポリマーを製造するためには、ほとんどの場合、20~70%の範囲である。

30

【0062】

変動の例として、圧力下のコポリマーの伸長の割合は、特定の比のn-ブチルアクリレートまで割合が増大し、そしてコポリマーの分子量が高いほど有意に大きく（553%対28%）、両方についてn-ブチルアクリレートの組み込みによって影響される。合成されたコポリマーの弾性率（ヤング率）は、n-ブチルアクリレートの比が高いほど低下し、そしてコポリマーの分子量が高いほど有意に高かった（それぞれ38%および39%のn-ブチルアクリレートで、1.6MPa対49MPa）。

40

【0063】

Lendleinらはまた、PCLDMA 10000を含むポリマーの網目状構造について形状記憶効果を定量した。融点を超えて70℃までサンプルを加熱して、ポリマーを200%（ ϵ_m ）まで伸ばし、それを0%に冷却して、伸長を0%まで戻し、このサンプルを再度温めれば、歪み固定率 R_f （一時的な形態の固定性）および歪み回復率 R_r （永続的な形状が回復される程度）が決定され得る。この物質は、n-ブチルアクリレートの含量の増大につれて平均の歪み回復率が93%~98%の間であるという優れた形状記憶挙動を示した。平均の歪み固定率は、約95%であったが、n-ブチルアクリレートの割合

50

が50%を超えた場合、低下し始めた。

【0064】

前述の考察に従えば、形状記憶ポリマーの挙動は、他の要因のうちでもとりわけモノマー対コモノマーの選択された比に従って、予想され、かつ制御され得る。本発明によれば、開示されるパラメーターについての適切な値を選択することによって、コポリマーは、例えば、上記のような管腔内人工器官の製造においてのように、特定の臨床適用のためのデバイスの製造における使用に所望される形状記憶挙動を示すように合成される。

【0065】

Lendleinらはまた、異なる熱的特徴を有するマクロジオールが、イニシエータとして低分子量ジオールを用いる環状ジエステルまたはラク톤の環開口重合化を介して合成され、精製され得ることを報告している。(www.sciencexpress.org/25April2002/Page1/10.1126science.1066102)。融解転移温度を有するスイッチングセグメントのための前駆体としてオリゴ(p-カプロラクトン)ジオールを選択した。結晶化可能なオリゴ(p-ジオキサノン)ジオールを硬性のセグメントとして選択した。ポリマーの融点は、硬性および軟性のセグメントの含量によってわずかに影響され得る。硬性セグメントの融点およびガラス転移温度は一般に少なくとも100°Cであり、しばしば200°Cであり、軟性セグメントの転移温度よりも高い。硬性セグメントの転移温度は、-60°C~270°Cの間であり、さらに高頻度には300°C~1500°Cの間である。軟性セグメントに対する硬性セグメントの重量比は、約0:100~83:17であり、そしてほとんどの場合、20:80~80:20である。2つのマクロジオールは、上記で注記されるようにこの範囲の割合で第二工程においてカップリングされる。得られたコポリマーの形状記憶挙動および熱機械的特性における範囲は、上記で考察されたものと一致する。結果として、物質およびそれから製造されたデバイスの所望の特性に依存して、特定の比のモノマーおよびコモノマーを適宜選択し得る。

【0066】

あるいは、所望の機会特性を示す内部人工器官は、弾性のブロックコポリマーから製造されてもよい。Wangらは、優れた生体適合性を有する強固な生分解性エラストマーであるポリ(グリセロール-セバケート)の合成を報告している。(Nature Biotechnology, Volume 20, June 2002, http://biotech.nature.com)、これは、加硫処理されたゴムに類似の、架橋された、ランダムコイルの三次元網目状構造を形成する。可逆性の形状記憶挙動をとり得る芳香族ブロックを有するこのようなポリマーを合わせることによって、高度の弾性および熱的に開始される形状記憶特性の両方を示すコポリマーが生じる。コポリマーのより硬性のセグメントは、熱エネルギーによって克服され得る結晶性セグメントを形成し、これによってこの物質に対して可逆性の形状記憶挙動を付与する。弾性の部分は、この物質(および結果としては内部人工器官に対して)、例えば送達過程の間に大きな一時的な機械的応力および一時的な変形をうける能力を付与する。その特定の分子量および転移温度について選択された芳香族ブロックと、セバシン酸と、グリセロールとの間の重縮合反応は、例えば、全てが、特定の臨床設定のために所望される挙動を達成する所望のモル比で行なわれ得、そしてこのポリマーから管腔内人工器官が製造される。

【0067】

別の方法では、2つのコンフィグレーションの間で容易にかつ広範に変換する管腔内人工器官は、高弾性のエラストマーから製造され得る。高弾性率のエラストマーは、その高い程度の弾力性のために選択されたポリマーの重縮合によって合成され得る。このようなコポリマーは、ポリ(グリセロール-セバケート)の弾性を超えるものであり得、これによって、管腔内人工器官をその永続的な拘束されないコンフィグレーションに復帰することを可能にしたままで、例えば、送達過程の間、より大きい弾力性の変形が可能になる。本発明によれば、ポリ(グリセロール-セバケート)の弾性の100倍の弾性を示すエラストマーが達成され得る。前述の物質から製造された内部人工器官は、代替的にヒドロゲ

10

20

30

40

50

ルでコーティングされてもよく、ヒドロゲルは水溶液に対する曝露の際、膨潤するか、および/またはその硬度を失い、それによって管腔内人工器官から束縛を取り除き、その永続的なコンフィグレーションに容易に復帰する。

【0068】

さらなる別の実施形態は、縮んだ送達コンフィグレーションから展開されたコンフィグレーションへ変換するために水性媒体に対する曝露の際にサイズの大規模な増大を受けるヒドロゲルを含む。

【実施例1】

【0069】

1) 合成：弾性のブロックコポリマーは、テレフタル酸と、セバシン酸と、グリセロールとの間の重縮合反応によって合成された。2つの酸のモル比は40:60のテレフタル酸:セバシン酸である。ジメチルテレフタレートは、5モル%の濃縮された H_2SO_4 の存在下においてメタノール中でテレフタル酸を一晩還流することによって合成された。減圧下での溶媒除去後、粗生成物を抽出によって精製して減圧蒸留して、無水的に保管した。乾燥ジメチルテレフタレートおよび無水グリセロールを、不活性雰囲気下で150に8時間加熱して、その後セバシン酸を添加した。触媒量の酢酸亜鉛を添加して、混合して、さらに24時間加熱させた。得られた粘性の液体を、加熱しながらテフロン(登録商標)の型に注いで、減圧オープンに移して、180、50mTorrで12時間、硬化させた。このポリマー[ポリ(セバシン酸グリセロール-コ-テレフタレート)]フィルムを、約7x7x3mmの四角柱に切断した。3つの試料を機械的試料機に装着して、強制によらない圧力に供した。ポリマーは、繰り返し圧縮されたときの低い塑性変形によって実証されるとおり、高度に弾性である。さらに、ポリマーは80%に圧縮された場合でさえ、その完全性を維持していた(図3を参照のこと)。

【0070】

2) 予備的な形状記憶挙動：細いポリマース薄片をこの試験に用いた。永続的な形状は、真っ直ぐなロッドである。心棒の周囲に巻き付けて、120で5分間らせん形状を保持したとき、ポリマーはらせん形状にロックされた。外力の開放の際、このらせん形状は維持された。再度120に加熱した場合、このらせんは部分的に巻きがほどけた。理論的には、コポリマーの芳香族ブロックは、完全に可逆性の形状記憶挙動をポリマーに与えることができるはずである。芳香族ブロックの長さを増大するようなさらなる改変によって(反応時間の増大、および/または触媒の添加を通じて)、本発明者らは、完全に可逆性の形状記憶ポリマーを得ることができる。このような物質は、ロッドとして送達されるステントに形成され得、そして体温に曝された際にらせんに巻く。

【実施例2】

【0071】

高い弾性率のエラストマーは、等モル量のジメチルテレフタレート(実施例1を参照のこと)およびグリセロールの重縮合によって合成された。無水ジメチルテレフタレート(5g)および2.37gの無水グリセロールを不活性雰囲気下で150に8時間加熱して、その後、触媒量の酢酸亜鉛をこの混合物に添加した。この反応混合物をさらに12時間加熱した。あるいは、このポリマーは、塩化テレフタロイルまたはテレフタル酸とグリセロールの重縮合によって合成され得る。得られたポリマーをテフロン(登録商標)の型に注いで、減圧オープンに移した。このポリマーを24時間180および50mTorrで硬化させた。この硬化したポリマーを、5x5x3mmのブロックに切断して、機械的な分析機に装着した。非拘束圧縮試験を用いて、このポリマーの機械的な特性を特徴付けた。この弾性率は115Mpaで、ポリ(セバシン酸グリセロール)の弾性率の約100倍であり、それでもなお、30%を超える圧縮に耐えるのに十分な弾性である(図4を参照のこと)。内部人工器官を作製するために用いられ得るファイバーをこのポリマーから製造すること、またはこの物質から、弾力的に変形されるかまたは虚脱した状態で狭い導管を通して送達され得る内部人工器官を成型することが可能である。このエラストマーは比較的高い弾性率を有するので、この導管からの拘束が一旦除かれれば、この内部人工

10

20

30

40

50

器官は、容易に拡張した状態に戻って変換される。

【実施例 3】

【0072】

高分子量のヒアルロン酸 (HA、1 g) を D1 水 (10 ml) に溶解して、20 ml の 10% 水性 NHS エステル活性化 PEG メタクリレート (MW 400) を室温での一定の攪拌のもとで添加した。この溶液を 6 時間攪拌した。副生成物および未反応の出発物質を透析 (MWCO: 1000) によって除去した。凍結乾燥によって、精製した生成物から水を除いた。ペグ化された HA (500 mg) を 10 ml の蒸留水に溶解し、次いで 60 μ l の 2%、2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン (イニシエータ) を含有する 1-ビニル-2-ピロリドン、室温で攪拌しながら添加した。この混合物を 365 nm UV 光に 20 分間曝し、次いで凍結乾燥によって水を除いた。得られたポリマーを水溶液に曝した場合、これは重量変化によって決定されるとおり、最大 50 倍まで膨潤し得る。この物質から作製された内部人工器官は、処置部位に送達され、そしてその場で展開され得る。

10

【実施例 4】

【0073】

薄層の濃縮された、新鮮に調製された 1-エチル-3-(3-ジメチルラミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC) 溶液を 100 μ m の太いポリ (グリセロール-セバケート) (PGS) 小片の上部に加えた。200 μ m の太い乾燥した架橋されたヒアルロン酸 (実施例 3 を参照のこと) 小片をこの表面のすぐ上に置いた。この層を 3 時間そのままに保った。積層された構造を水に入れたとき、この架橋されたヒアルロン酸層は膨潤し始め、そしてこの構造は、30 分以内に巻き上がった。この物質を用いて外側に HA ヒドロゲルを有するステントを作製することが実行可能である。処置部位に対して一旦送達されれば、このステントは、体液のような水性媒体に曝されて、これは形状を変化させて、巻き上がる。その場で所望の形状に展開し得るステントを形成するためにこのような形状的变化を利用することが可能である。

20

【0074】

本発明の特定の形態を図示して上記してきたが、前述の説明は、例として意図しているものであり、当業者には、種々の改変が本発明の趣旨および範囲から逸脱することなくなされ得るということが明白である。

30

【図面の簡単な説明】

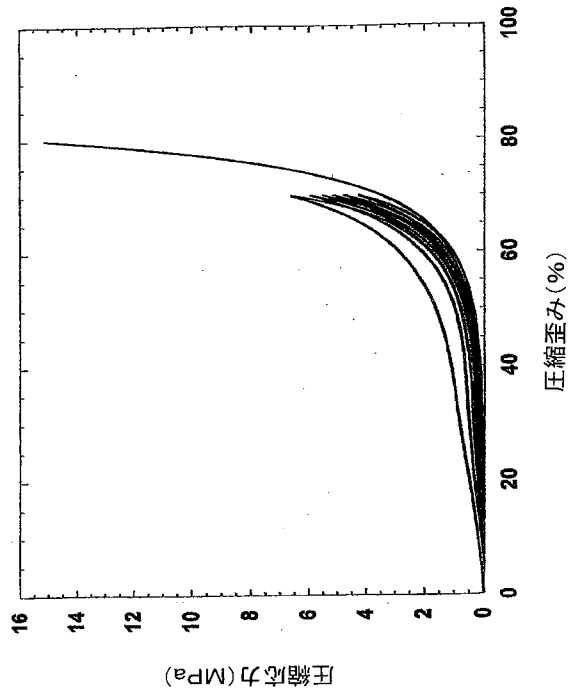
【0075】

【図 1】本発明によるコポリマーの圧縮性の応力歪み曲線を図示するグラフである。

【図 2】本発明による別のコポリマーの圧縮性の応力歪み曲線を図示するグラフである。

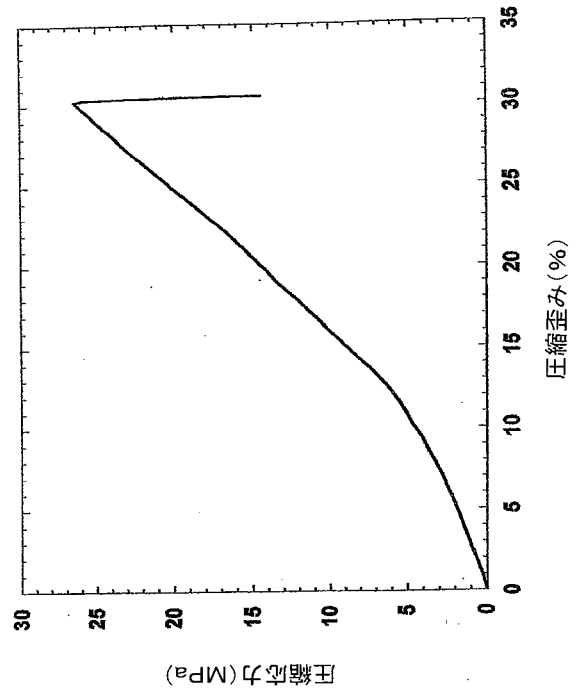
【図1】

Fig. 1



【図2】

Fig. 2



フロントページの続き

- (72)発明者 ウィリアムズ, マイケル・エス
アメリカ合衆国カリフォルニア州95404, サンタ・ローザ, セント・ヘレナ・ロード 697
3
- (72)発明者 ランガー, ロバート・エス
アメリカ合衆国マサチューセッツ州02459-1363, ニュートン, モントヴェイル・ロード
98
- (72)発明者 ワン, ヤードン
アメリカ合衆国ジョージア州30216-5938, メイブルトン, ホワイトヘイヴン・パーク・
レイン 5271

審査官 安居 拓哉

- (56)参考文献 特表2002-504585(JP, A)
特開平11-070172(JP, A)
特開平03-118078(JP, A)
特開平07-100156(JP, A)
特開平10-309313(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61L 27/00
A61F 2/00
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)