

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6474777号
(P6474777)

(45) 発行日 平成31年2月27日(2019.2.27)

(24) 登録日 平成31年2月8日(2019.2.8)

(51) Int.Cl.

A 61 F 2/91 (2013.01)

F 1

A 61 F 2/91

請求項の数 15 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2016-500183 (P2016-500183)
 (86) (22) 出願日 平成26年1月28日 (2014.1.28)
 (65) 公表番号 特表2016-514008 (P2016-514008A)
 (43) 公表日 平成28年5月19日 (2016.5.19)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2014/013442
 (87) 國際公開番号 WO2014/163736
 (87) 國際公開日 平成26年10月9日 (2014.10.9)
 審査請求日 平成29年1月23日 (2017.1.23)
 (31) 優先権主張番号 13/802,189
 (32) 優先日 平成25年3月13日 (2013.3.13)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 509268314
 Abbott Cardiovacular Systems Inc.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95054 サンタクララ, レイクサイド ドライブ 3200
 3200 Lakeside Drive,
 Santa Clara, California 95054, United States of America
 (74) 代理人 100097320
 弁理士 宮川 貞二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ステント等の医療装具を作製するための光吸収材で強化されるポリマーの短パルスレーザ加工

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

基材をレーザ加工してステントを製造する方法であって、
 ポリマー及び吸収材を含むチューブを提供するステップと；
 前記チューブを、レーザビームを用いてレーザ加工してスキヤフォールドを形成するス
 テップとを備え、
 前記レーザビームは、前記レーザビームからのレーザエネルギーの多光子吸収を提供す
 るパルス幅を有し、
 前記レーザビームは、レーザビーム波長における前記ポリマーの吸光係数が、前記レ
 ザビーム波長の半分の波長における前記ポリマーの前記吸光係数の 5 %未満である波長を
 有し、

前記吸収材は、前記レーザビーム波長の半分の波長 ± 50 nm の範囲内の波長において
 最大の吸光度を有し、前記吸収材の前記吸光度は、前記レーザビーム波長の半分の波長に
 おいて、前記ポリマーの吸光度よりも大きく、

前記吸収材は、前記ポリマー及び吸収材を含むチューブにおけるレーザエネルギーの吸
 収を、前記吸収材を含まない前記ポリマーを含むチューブにおけるエネルギーの吸収と比
 較して増加させるものであり、

前記スキヤフォールドを形成するステップは、102 ~ 508 mm / 分 (4 から 20 i
 n / 分) のレーザ切断速度を用いて前記レーザビームの 1 回の通過で壁部を切り開くス
 テップを含む、

10

20

方法。

【請求項 2】

前記吸収材は、前記レーザビームの前記波長において前記レーザビームに対して透明である、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記ポリマーは、脂肪族ポリエステルポリマーである、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記チューブの壁部の厚さは 180 ミクロンを超える、

10

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記チューブの壁部の厚さは 100 から 160 ミクロンである、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記吸収材の吸光係数又は重量パーセント吸光係数は、前記レーザビーム波長の半分の波長において、前記レーザビーム波長における前記吸収材の吸光係数又は重量パーセント吸光係数よりも少なくとも 5 倍大きい、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記吸収材の吸光係数又は重量パーセント吸光係数は、前記レーザビーム波長の半分の波長において、前記レーザビーム波長の半分の波長における前記ポリマーの吸光係数又は重量パーセント吸光係数よりも少なくとも 5 倍大きい、

20

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記吸収材の吸光係数は、前記レーザビーム波長の半分の波長において、前記レーザビーム波長における吸光係数よりも少なくとも 5 倍大きい、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記チューブ内の前記吸収材の含有量は、0.001 から 0.1 wt % である、

30

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記パルス幅は、80 fs から 20 ps である、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記レーザビーム波長の半分の波長における前記チューブの前記吸光度は、前記吸収材の無い前記チューブの前記吸光度の少なくとも 2 から 10 倍である、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記吸収材は、フェニル環を含む化合物を含む、

40

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記吸収材は、ブチルヒドロキシトルエン (BHT) 又はメチルパラベンを含む、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記ポリマーは、ポリ (L - ラクチド) である、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記吸収材は、金属化合物又は無機化合物を含む、

請求項 1 に記載の方法。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明はステントを形成するレーザ加工チューブ材に関する。

【背景技術】**【0002】**

本発明はステント等の装具のレーザ加工に関する。レーザ加工とは、レーザによって達成される材料の除去及びターゲット材料の相互作用をいう。一般的に言えば、これらのプロセスは、レーザ穿孔、レーザ切断、及びレーザ溝切り・刻印・スクライビング（刻み付け）を含む。レーザ加工プロセスは、光子エネルギーを、熱エネルギー、光化学エネルギー、又は両方の形でターゲット材料に移動させる。材料は、溶融、及び吹き飛ばし、直接気化／アブレーション（ablation、除去）によって、又はアブレーションによるプラズマの形成によって除去される。10

【0003】

基材がレーザ加工されるとき、エネルギーは基材に移動される。結果として、切断縁部を超える領域はエネルギーによって改変され、これにより、この領域における特性に影響を及ぼす。この領域は、「レーザ影響域（lazeraffected zone）」（LAZ）と呼ばれることがある。一般に、この領域における特性の変化は、製造過程にある装具の適切な機能に対して不利となる。したがって、一般的には、除去される材料を超えるエネルギー移動を低減する、又は、無くすこと、したがって、変更の程度及び影響される範囲の大きさを低下させること、又は無くすことが望ましい。20

【0004】

レーザ加工に対する多くの医学的応用のうちのひとつに、体内の管腔に埋め込まれるようになされた、半径方向に拡張可能なエンドプロステーゼの作製がある。「エンドプロステーゼ」は体内に配置される人工装具のことである。「管腔」とは、血管等の管状臓器のキャビティ（空洞）を指す。

【0005】

ステントは、かかるエンドプロステーゼの一例である。ステントは一般に、血管又は尿道及び胆管等の他の解剖学的管腔の一部を開放した状態、場合によっては拡張した状態を保持する円筒形の装具である。ステントは、血管内のアテローム硬化性狭窄の治療に用いられることが多い。「狭窄」とは体内的通路又は開口が狭くなっている、又はくびれていることを指す。このような治療において、ステントは血管壁を補強し、血管系における血管形成術後の再狭窄を防ぐ。「再狭窄」は、治療（バルーン血管形成術、ステント埋込術又は弁形成術）が一見して成功した後で再発する血管又は心臓弁の狭窄のことをいう。30

【0006】

ステントを用いる患部または病巣の治療には、ステントの送達及び展開の両方が関与する。「送達」とは、体内の管腔を通して治療を要する血管内の病巣等の領域までステントを導入及び搬送することをいう。「展開」とは、治療域の管腔内でのステントの拡張のことである。ステントの送達及び展開は、カテーテルの一端にステントを位置決めし、皮膚を貫通してカテーテルの前記一端を体内の管腔に挿入し、体内の管腔内で所望の治療箇所までカテーテルを進め、ステントを治療箇所で拡張し、カテーテルを管腔から取り出すことにより達成される。40

【0007】

バルーン拡張可能ステントの場合、ステントはカテーテル上に配設されるバルーンの周囲に取り付けられる。ステントの取り付けは、典型的には、ステントをバルーン上に圧縮つまりクリンプ（圧着）するステップを含む。ステントは次に、バルーンを膨張させることによって拡張する。そして、バルーンを収縮し、カテーテルを引き抜いてもよい。自己拡張ステントの場合、ステントを、収納式シース（鞘）又はソックス（靴下様体）を介してカテーテルに固定してもよい。ステントが身体の所望位置にあるときに、シースを引き抜いて、ステントが自己拡張できるようにしてもよい。50

【0008】

ステントの構造は典型的には、当該技術において多くの場合ストラット（支柱、構造部材）又はバー・アームと呼ばれることが多い、相互接続する構造要素のパターン又はネットワーク（網目構造）を含むスキャフォールド（骨格、足場）でできている。スキャフォールドは、ワイヤ、チューブ、又は円筒形に圧延された材料のシート、から形成できる。スキャフォールドは、ステントが（クリンプできるよう）半径方向に圧縮され、（展開できるよう）半径方向に拡張されるように設計されている。

【0009】

ステントは、これまで、生分解性高分子材料を含め、金属及びポリマー等の多くの材料から製造されてきた。生分解性ステントは、例えば血管の開通性及び／又は薬剤送達の達成及び維持という意図された機能が達成されるまでの限られた期間中はステントを体内に存在させておく必要があってもよい多くの治療用途において望ましい。それらの一過性により、生分解性ステントはスキャフォールドと呼ばれることが多い。

10

【0010】

ステントは、レーザ加工を用いてチューブ又はシート上にパターンを形成することによって作製することができる。基本的なレーザ - 材料の相互作用は同様ではあるが、材料の種類（金属、プラスチック、ガラス、及びセラミック等）の間で異なる特定の局面、すなわち異なる吸収特性が存在する。生分解性ポリマーの特性は、レーザ波長及び出力によって、レーザ加工からのエネルギー移動に対して非常に敏感であるという傾向がある。レーザ加工を用いて生分解性構造物から生分解性ポリマーステントを形成するとき、レーザエネルギーに由来する、ステントパターンのポリマー材料に対する損傷を最小化することが重要である。これは、ポリマーの損傷を最小化しながら迅速で効果的な方法でポリマーの切断を可能にするレーザパラメータの適切な選択を必要とする。

20

【0011】

パルスエネルギー、波長、及びレーザパルス持続時間等のパラメータの組み合わせを選択することは、材料の種類に対して最適なプロセス条件を決めるうえで重要であることが分かった。短パルスレーザは、ポリマーによるエネルギーの吸収がプラズマ流を生成する多光子（multi-photon）プロセスを介する一定の型（regime）で作動することができる。このプロセスの利点は、小さい又は薄いLAZの形成である。しかし、最適なパラメータを用いても、切断プロセスは、特定の構造物、例えば、末梢血管スキャフォールドの作成に用いられる肉厚の壁部を有する構造物に望まれる速さよりも遅くなる可能性がある。かかる状況において、切断速度を高めるためにレーザパラメータを変更することは、結果として、スキャフォールドの性能に悪影響を及ぼす可能性がある望ましくない損傷を構造物材料に生じる可能性がある。状況によっては、完全に切り開く（切り抜く）ためにポリマー全体にわたるレーザの複数回の通過が必要となり、長い処理時間につながる。したがって、スキャフォールドとして作製される材料に悪影響を及ぼすことなく、レーザ加工速度を高める方法に対する要請がある。

30

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0012】**

本発明の実施の形態は、基材をレーザ加工してステントを形成する方法を含み、この方法は、ポリマー及び吸収材を含むチューブを提供するステップ；及びポリマーチューブをレーザビームを用いてレーザ加工してスキャフォールドを形成するステップを含み、そのレーザビームは、レーザビームからのレーザエネルギーの多光子吸収を提供するパルス幅を有し、レーザビームは、レーザビーム波長におけるポリマーの吸光係数が、レーザビーム波長の半分におけるポリマーの吸光係数の5%未満であるような波長を有し、吸収材は、レーザビーム波長の半分の50nm内の波長において最大吸光度を有し、吸収材は、チューブにおけるレーザエネルギーの吸収を増やし、それにより、レーザビームが、スキャフォールドを形成するよう、102~508mm/分（4から20inch/分）のレーザ切断速度でレーザビームの1回の通過で壁部を切り開くことが可能になる。

40

50

【0013】

本発明の実施の形態は、基材をレーザ加工してステントを形成する方法を含み、この方法は、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)及び吸収材を含むチューブを提供するステップ、及び、ポリマーチューブを、1から12psのパルス幅を有し、515又は532nmのレーザ波長を持つフレーザビームを用いてレーザ加工するステップを含み、吸収材は、200と300nmとの間の範囲にある最大吸光度と、その範囲にあるポリマーよりも少なくとも2倍大きい吸光係数とを有し、吸収材は、レーザエネルギーの吸収を増やし、それにより、レーザ加工が、構造要素を備えるスキヤフォールドを形成するよう、102~508mm/分(4から20in/分)のレーザ切断速度を用いてレーザビームの1回の通過で壁部を切り開くことが可能になる。

10

【0014】

本発明の実施の形態は、基材をレーザ加工してステントを形成する方法を含み、この方法は、生体再吸収性脂肪族ポリエステルポリマー及び吸収材を含むチューブを提供するステップ、及び、ポリマーチューブをレーザビームを用いてレーザ加工してスキヤフォールドを形成するステップを含み、レーザビームは、レーザビームからのレーザエネルギーの多光子吸収を提供するパルス幅を有し、ポリマーは、レーザビームの波長においてレーザエネルギーに対して透明であり、吸収材は、レーザビームの波長の半分においてポリマーよりも少なくとも100倍大きい重量パーセント吸光係数を有し、吸収材は、レーザビームによってポリマーのアブレーションを高める。

20

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1はステントを示す図である。

【図2】図2は、チューブをレーザ加工するための機械制御システムを示す図である。

【図3】図3は、レーザビームがチューブと相互作用する領域の軸線方向拡大図である。

【図4】図4は、ポリマー及び吸収材のサンプルに対するレーザの波長の関数としての吸光度を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明の実施の形態は、末梢血管で用いられるような厚肉スキヤフォールドを製造するための、ポリマー構造物のレーザ加工の方法に関する。より詳細には、これらの実施の形態は、厚肉スキヤフォールドの作製におけるチューブ材のレーザ加工速度を増加させることに関する。その増加は、スキヤフォールドのポリマー材料の機械的特性、生体適合性、又は吸収性に悪影響を及ぼすことなく、チューブ材料におけるレーザエネルギー吸収を増加させる吸収材を構造材料内に含めることによって達成される。レーザエネルギー吸収の増加は、パルス持続時間又は幅、波長、又はパルスエネルギー等のいずれのレーザパラメータ又はレーザパラメータのいずれの組み合わせも変更することなく達成できる。

30

【0017】

一般に、ステントは、それが埋め込まれる体内の管腔に適合する事実上いかなる構造パターンを有していてもよい。典型的には、ステントは、ストラット又はバーアームの周方向リング及び長手方向に延在する相互接続構造要素のパターン又はネットワークを含むスキヤフォールドを構成する。一般に、ストラットは、血管の管腔壁に接触し、血管開通性を維持するよう成されるパターン(型)を持って編成される。

40

【0018】

ステントの例示の構造を、図1に示す。図1は、ストラット間に間隙を有してストラット12からできているステント10を示している。ステント10は、ストラット又はリンク16を連結することによって接続される相互接続円筒形リング14を有する。本明細書に開示する実施の形態は、ステントを作製することに限定されず、又は図1に示すステントパターンに限定されない。実施の形態は、他のステントパターン及び他の装具に容易に適用可能である。パターンの構造におけるバリエーションは、事実上制限がない。

【0019】

50

生体再吸収性血管スキャフォールドの作製における重要なステップは、スキャフォールドパターンを形成するためのチューブ材のレーザ加工である。スキャフォールドは、スキャフォールドを形成するためのチューブ等の構造物又は基材をレーザ加工することによって作製できる。材料は、構造物の選択した範囲から除去され、結果として、装具の構造を形成することになる。特に、ステントは、薄肉管状部材をレーザを用いて機械加工することによって作製されてもよい。チューブ材の選択範囲は、所望のパターンの構造要素又はストラットを有するステントを得るようレーザ加工することによって除去されてもよい。特に、レーザビームはチューブ材の表面全体に走査できるか、又は、チューブ材は、ビーム下で平行移動させ、回転させることができ、結果として、チューブ材の壁部全体に延在するトレンチ（深い溝）又は切溝分の材料を除去する。切溝の始点と終点が出会ったとき、切溝によって囲まれた範囲は脱落し、又は補助ガスによって除去され、間隙をチューブ壁に作りだす。10

【0020】

図2は、チューブをレーザ加工するための機械制御システムの一部の実施の形態を示す。レーザ加工の前には、チューブの壁部は、いかなる孔又は間隙も無くてよい。図2において、チューブ200は、チューブ200をレーザ212に対して相対的に位置決めするために機械制御される装置208の回転可能なコレット固定具204に配設される。機械符号化された指示に従って、チューブ200は、回転され、これも機械制御されるレーザ212に対して軸線方向に移動される。レーザは、チューブ材から材料を選択的に除去し、結果として、チューブにパターン切断を施す。チューブは従って、完成ステントの個別パターンに切断される。20

【0021】

図3は、チューブ414と相互作用するレーザビーム408の拡大図を示す。レーザビーム408は、集束レンズ338によってチューブ414上に集束される。チューブ414は、一端において、制御される回転コレット337によって、また別の端部においてオプションのチューブ支持ピン339によって支持される。同軸のガス噴射アセンブリ340は、ノズル344を通って出る低温ガス噴射又はガス流342を導く。その低温ガス噴射又はガス流342は、ビームが、切断し、融除されるか、イオン化される材料を除去する際に、その機械加工面を冷却する。ガス流はまた、屑を切溝から除去し、ビーム近傍の範囲を冷却することにも役立つ。ガス入口を矢印354で示す。同軸のガス噴射ノズル344は、集束されたビーム352を中心とする。実施の形態によっては、供給される冷却ガスの圧力は、207~1034kPa(30と150psi)との間である。冷却ガスの例示の流量は、0.057~2.83m³/hr(2と100scfh)との間であり、より狭くには0.057~0.566m³/hr(2から20scfh)、0.566~1.42m³/hr(20から50scfh)、1.41~1.98m³/hr(50から70scfh)、又は1.98~2.83m³/hr(70から100scfh)である。例示の冷却ガス又はプロセスガスは、ヘリウム、水素、アルゴン、窒素、ネオン、酸素、又はそれらガスの混合気を含む。30

【0022】

ステントスキャフォールド用途に適するであろう生分解性又は生体再吸収性ポリマーは、半結晶性ポリマーを含む。特に、これらは、人間の体温、約37より上のガラス転移温度(Tg)を有するポリマーを含んでいる。ポリマー基材又はスキャフォールドは、全体又は一部が、ポリ(L-ラクチド)(PLLA)、ポリマンデリド(PM)、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(L-ラクチド-co-カプロラクトン)、ポリ(D,L-ラクチド)(PDLLA)、ポリ(D,L-ラクチド-co-カプロラクトン)、ポリグリコリド(PGA)、ポリ(グリコリド-co-カプロラクトン)、ポリ(L-ラクチド-co-グリコリド)(PLGA)、及びポリ(D,L-ラクチド-co-グリコリド)(PDGLA)を含むが、これらに限定されない生分解性ポリマー単体又はその組み合わせからできていてもよい。PLGA又はPDGLAは、L-ラクチド又はD,L-ラクチド及びグリコリド由来の、90:10、75:25、50:50、25:75、10:90等の4050

異なる単位モル比、又はいずれかその間の組成を含有するコポリマーを含んでもよい。

【0023】

スキャフォールドのいくつかの特性は、血管に機械的な支持及び破損に対する耐性を提供するよう、高い半径方向強度を含むその機能を行うために不可欠である。スキャフォールドの破損は、クリンプ中、展開中、及び血管内での展開後に生じる可能性がある。破損は、半径方向強度の損失を招き、急性の血栓形成を高め、血管の外傷を生じ、塞栓の危険を生じ、及び／又はスキャフォールドの早期の重大な破壊の潜在的な原因となる。レーザ加工する前に、チューブは、半径方向強度及び破損耐性を高める処理を受けてもよい。したがって、チューブ材料の機械的特性がレーザ加工プロセスを通して維持されることが不可欠である。レーザ切断中のチューブ材料への局所的なエネルギー付与は、結果として、所望の微細構造特性の変化又は局所領域への損傷を招く可能性がある。10

【0024】

レーザビーム加工は、ミクロ及びナノ加工で用いられて、高度なエンジニアリング材料、厳密な設計要件、複雑な形状、及び特殊サイズを扱うことにおける必要性を満たす最先端の非接触式機械加工技術のひとつである。ピコ秒 (ps) (= 10⁻¹²) の範囲（「ピコ秒」レーザ）及びフェムト秒 (fs) (= 10⁻¹⁵) の範囲の短パルス幅を採用するレーザ加工方法は、生体吸収性ポリマースキャフォールドのレーザ処理における損傷を最小化する見込みがあることが見出された。「パルス幅」又は「パルス持続時間」とは、時間に対する光パルスの持続時間を指す。持続時間は、ひとつを超える方法で定義できる。特に、パルス持続時間は、光強度対時間の半波高全幅値 (FWHM) として定義できる。ピコ秒及びフェムト秒レーザは、周囲材料に対する最小の熱又はUV損傷で材料の正確な量の除去に対する独特な利点を提供する。一般に、ピコ秒レーザのパルス幅は、約 1 と 15 psとの間、1 と 12 psとの間、又は、1 と 20 psとの間であり、フェムト秒レーザのパルス幅は 10 と 800 fsとの間である。20

【0025】

レーザアブレーションに関連する 2 つの基本的なメカニズムは、光熱及び光化学に関すると考えられている。光熱メカニズムでは、材料は溶融及び気化することによって融除（溶融による除去）されるのに対して、光化学メカニズムでは、光線の光エネルギーは、ポリマーの化学結合を直接破壊するために用いられる。基材の原子と分子の間の化学結合は破壊され、結果として、基材から除去されるガス種を形成する。30

【0026】

基材からの材料のレーザアブレーションは、熱的メカニズム、非熱的メカニズム、又は両方の組み合わせによって行われ得る。例えば、長いパルスのレーザは、主に熱的メカニズムによって基材から材料を除去する。熱的メカニズムにおいて、吸収されるレーザエネルギーは結果として、吸収部位において、及びその近傍で温度上昇を招き、材料は従来の溶融及び気化によって除去される。切断されていない基材の熱損傷は、加工縁部における材料の溶融及び加工縁部における材料の範囲又は領域への熱拡散により生じ得る。

【0027】

フェムト秒のパルス持続時間を有するレーザは、パルス持続時間は、数ピコ秒である典型的な熱化特性時間（すなわち、熱平衡を達成するための時間）よりも短いため、材料の融除に対して特に興味深い。非常に小さい熱拡散深さのため、フェムト秒レーザ加工は、完全な、又は完全に近い非熱的メカニズムによって材料を除去すると考えられてもよい。ピコ秒レーザは、概ね非熱的メカニズムによって材料を除去するが、基材に対してある程度の熱損傷の原因となるのに十分な、いくつかの材料に対するある程度の熱的メカニズムも有する。40

【0028】

より詳細には、非熱的メカニズムは、ターゲット材料における光学破壊を伴い、結果として材料の除去を生じる。材料の光学破壊中、非常に高い自由電子密度、すなわちプラズマが、多光子吸収及び電子なだれイオン化等のメカニズムにより生じる。光学破壊により、ターゲット材料は、ターゲット材料格子により、短すぎて熱平衡を確立できないほどの50

時間スケールで、その初期の固体状態から直接完全にイオン化したプラズマに変換される。したがって、除去される範囲を超える熱伝導は無視できるほど小さい。

【0029】

米国特許公開第20110307050号で説明されるように、非熱的メカニズムはまた、光化学的影響から生じる未切断材料への損傷の原因となり得ること、そして光化学的影響は結果として未切断材料内部のボイドを生じることも見出された。しかし、熱的及び非熱的メカニズムが原因の損傷は、ポリマーがポリマーの最大吸光度よりも実質的に低いレーザ波長における吸収係数を有するようなレーザ波長におけるレーザ加工によって、低減又は最小化できることも認められた。

【0030】

本発明の実施の形態のレーザ加工において、レーザ加工された構造物のポリマーは、レーザの波長において吸光度が非常に低いか、又は全くなく、したがって、レーザビームに対して略又は完全に透明性である。エネルギーは、レーザの短いパルス持続時間のため、非熱的メカニズムを介して構造物によって吸収される。

【0031】

実施の形態によっては、レーザ波長における吸光度、吸光係数、又はポリマーの重量パーセントに基づく吸光係数は、ポリマーの重量パーセントに基づくレーザ波長の半分における吸光度、吸光係数、又はポリマーの吸光係数の1%未満、5%未満、10%未満、20%未満、0.1から1%、1%から5%、5から10%、10から20%、20から40%、又は40から60%であり得る。加えて、又は代わりに、レーザ波長は、ポリマーの最大吸光度の波長よりも、100nm、200nm、300nm、400nm、100から200nm、200から300nm、300から400nm大きくてよい。

【0032】

吸光係数は、どのくらい強く物質が特定波長の光を吸収するかの測度である。例えば、溶媒内の良好に画成（定められ形成）された純粋な分子種に対しては、通常、AU-L/mol-cmの単位で表され、ここで、

AU = 吸光度単位

L = リットル

cm = センチメートル（経路長さ）

である。

ポリマー等の多分散材料の場合、吸光係数は、重量パーセントによって定義でき、AU/wt% - cmの単位を有することができる。吸光係数は波長の関数である。

【0033】

例えば、PLLAは感知できるほどには515nm波長で吸収しないにもかかわらず、PLLAは、515nm波長の短パルスレーザを用いて加工することができる。一般に、生体再吸収性ポリエステルポリマーは、400から800nmの可視波長に対して完全に透明性を有する。非熱的メカニズムにおいて、レーザ光の吸収は、非常に高い強度の短パルスレーザのために生じる非線形光学プロセスを経由して達成される。PLLAにおいて、最もアクセスしやすい発色団は、エステル結合であり、ここで、「発色団」とは、結果として特定の有機化合物の発色を招く選択的な光吸収が可能な化学基を指す。吸収される单光子の代わりに、多光子吸収プロセスが生じる。本質的に、2つの515nm光子が吸収される。2つの515nm光子のエネルギーは、单一の258nm光子に相当し、PLLAにおけるエステル結合は、この波長で最小限の吸収しかしない。

【0034】

米国特許公開第20110307050号で説明されるように、短パルスレーザプロセスパラメータは、半径方向強度、破損時における伸長、又は破損耐性等の完成したスキヤフォールドの機械的特性に悪影響を及ぼす熱的及び非熱的損傷の間のバランスを提供するよう、特定のポリマーに対して調節でき、定義できる。調節されるレーザパラメータは、パルス幅、パルス反復率、出力、及びレーザエネルギーの波長を含む。

【0035】

10

20

30

40

50

特に、光化学メカニズムによって生じる損傷の程度及び深さは、パルス幅及び波長等のレーザパラメータによって制御できる。ポリマーをレーザ加工することにおいて、熱的及び非熱的メカニズムによって生じる損傷の間にはトレードオフが存在する。各メカニズムによって生じる損傷の特徴は異なるが、両方はスキャフォールドの性能に悪影響を及ぼす恐れがある。レーザパラメータ（例えば、パルス幅及び波長）は、光化学効果を低減するように、しかし熱的メカニズムにおけるある増加を伴うように調節できる。

【0036】

特に、波長調節に関して、所定範囲の波長におけるポリマーの単光子吸収係数が低下すればするほど、ポリマー基材への熱効果が低下する。波長が、ポリマーによる低い単光子吸収の波長範囲からポリマーによる高い単光子吸収へ変化するにつれて、光化学除去は増加し、熱的側壁損傷は低下する。加えて、高エネルギー光子（UVにおける、又はその近傍）は、切断部周囲のポリマー領域を光化学的に損傷させる可能性がある。パルス幅に関して、フェムト秒又はピコ秒範囲のパルス幅が減少するにつれて、固定パルスエネルギーにおける光化学除去は増加し、熱的側壁損傷は低下する。パラメータは、例えば、切断した側壁面近傍のボイド及び機械的特性の変化等の不利な光化学効果を最小にし、並びに、溶融等の不利な熱的効果を最小にする波長及びパルス幅の組み合わせを決定することによって、調節できる。

【0037】

例えば、PLLAにとって有利だと見出されたレーザ波長は、390から800nmの可視光スペクトル内にある。より狭くは、レーザ波長は、緑色スペクトル内、すなわち約496から570nm、又は、さらに狭く532nm又は515nmである。有利だと見出されたパルス幅は、0.8ps以下、0.8から1ps、1から5ps、5から10ps、10から12ps、12から15ps、又は15から20psであってよい。80kHzの反復率で532nm波長を有する10psレーザは、結果として、より低いパルス幅を有する波長の他の組み合わせと比較して、PLLAスキャフォールドに対する損傷が最小となる。

【0038】

光化学損傷を最小化することは、ボイドを含むレーザ加工縁部に隣接するレーザの影響を受けた領域の厚さを最小化することに対応する。例えば、領域の厚さは、2ミクロン未満、5ミクロン未満、20ミクロン未満、又は30ミクロン未満であり得る。ボイド領域は、1～2ミクロン、2～5ミクロン、2～10ミクロン、2～20ミクロン、又は5～10ミクロンであり得る。

【0039】

弾性係数等の機械的特性は、切断面からの距離によって変化することが見出された。加えて、又は、代わりに、光化学損傷を最小化することは、レーザの影響を受けた領域の距離に対する切断したステントの弾性係数の変化を低減するのに役立つ。パラメータは、無損傷のポリマー基材の弾性係数に向かう弾性係数の迅速な収束を得るよう調節されてもよい。弾性係数は、加工された縁部面から4ミクロン未満、8ミクロン未満、又は20ミクロン未満に収束してもよい。弾性係数は、加工された縁部面から1～4ミクロン、4～8ミクロン、又は8～20ミクロンの間に収束してもよい。弾性係数は、加工された縁部面から4ミクロン以下、8ミクロン以下、15ミクロン以下、又は20ミクロン以下に収束してもよい。

【0040】

パルス幅は、加工中の適切な冷却レベルを用いても過度に溶融をするとき、それを避けるよう所定の波長に調節されてもよい。過度の溶融は、溶融した材料の厚さの、0.25ミクロン超、0.5ミクロン超、1ミクロン超、0.25から0.5ミクロン、又は0.5から1ミクロンに相当するかもしれない。

【0041】

追加のレーザパラメータも、本明細書に説明する所望のレーザ波長及びパルス持続時間と共に用いられるよう選択される。米国特許公開第20110307050号で説明され

10

20

30

40

50

るよう、チューブをレーザ加工して冠血管スキャフォールドを作成することは、ビームがポリマーチューブ材の基材を切り抜くように十分高い流束量（パルス当たりのエネルギー／ビームのスポットサイズ）を提供するよう平均レーザ出力又は出力（パルス当たりのエネルギー×反復率）及び所定のパルス幅及び波長に対する反復率を選択することを含む。ビームスポットサイズは概して10から20ミクロンであるが、用途によっては10未満又は20ミクロン超であってもよい。ポリマーをレーザ切断するためのパルスエネルギー及び流束量（10ミクロンのスポットサイズに基づく）は、それぞれ、4から200μJ及び0.5～200J/cm²であり得る。ビームのパルス当たりの平均出力は、0.5から4Wであってもよい。より狭くには、出力は、0.5から1W、1から1.5W、1.5から1.8W、1.8から2W、2から2.2W、2.2から2.5W、2.5から2.8W、2.8から3W、3から3.2W、3.2から3.5W、3.5から3.8W、3.8から4Wであってもよい。10psパルス幅レーザに対して、反復率は、25から100kHz、25から50kHz、50から60kHz、60から80kHz、又は80から100kHzであり得る。レーザ加工に対する例示のレーザパラメータを、さらに表1に示す。

【0042】

加えて、反復率及び冷却ガス流量（例えば、SCFH Heにおける）は、熱効果（例えば、切断面における溶融）を低減し、又は最小にし、切断速度を最大にするように、組み合わせて調節又は選択される。切断速度は、構造物又は基材の表面全体にわたるレーザビームの走査速度である。例示の切断速度は102～508mm/分（4から20in/分）であり、より狭くは、102～203、203～305又は305～508mm/分（4から8、8から12、又は12から20in/分）である。これらの切断速度の範囲は、冠血管又は末梢血管スキャフォールドを切断するための許容できる工程所要時間を提供する。

【0043】

冠状動脈治療用の生体吸収性ポリマースキャフォールドは、8から38mmの間、又はより狭くは、12と18mmとの間の長さを有し得る。かかる冠血管スキャフォールドは、2.5mmから4.5mmの間の直径を有し、100～250ミクロン、より狭く100から160ミクロン又は160から250ミクロンの壁厚を有するポリマーチューブからレーザ切断されてもよい。末梢血管治療、例えば、浅大腿動脈（SFA）治療用の生体吸収性ポリマースキャフォールドは、典型的にはより長く、より大きい直径を有し、冠血管スキャフォールドよりも厚いストラットを有している。例えば、スキャフォールドは、長さ18と38mm、38と60mm、又は60と200mmとの間であってもよい。SFAスキャフォールドは、5～10mm、6～8mmの間の直径、及び、160ミクロンを超える、例えば、160から250ミクロン、180から250ミクロン、250から300ミクロン、300から350ミクロン、350から400ミクロン、又は400ミクロンを超える壁厚を有するチューブ材から切断されてもよい。

【0044】

本明細書に説明するように、チューブ等の構造物は、これらの範囲内の切断速度では、また、波長、パルス幅、及びレーザ出力を含む所望のパラメータのセットも有するレーザビームでは、1回の通過で切り抜くことができない厚すぎる壁部を有し得る。所望のパラメータのセットは、非熱的及び熱的効果の両方を低減するか、最小にする、本明細書で説明するものであってもよい。

【0045】

一般に、反復率及び切断速度は正比例する、すなわち、反復率が速くなればなる程、切断速度が速くなり、結果として、スキャフォールド当たりの工程所要時間が短くなる。しかし、反復率が増加するにつれて、熱効果は増加する傾向にある。したがって、反復率は、熱効果を許容できる範囲に維持するために、本明細書に開示する範囲に制限されてもよい。

【0046】

10

20

30

40

50

冷却ガス流量の増加により、増加した反復率からの熱効果を緩和でき、より高い反復率、及び従って、切断速度が可能になる。しかし、冷却速度の増加は、熱効果を制限するには不十分であるかもしれない。

表1. 例示のレーザパラメータ

| パラメータ | 値 |
|--|---------------------|
| 波長、 nm | 532 nm又は515 nm |
| 極性 | 円形（丸） |
| 平均レーザ出力、 W | 1.5 ~ 3.0 |
| パルスエネルギー | 21 μJ |
| パルス幅 | 12 ps |
| 反復率 | 80 kHz 100 kHz |
| ガス（ヘリウム）流量、 m ³ /hr (SCF H) | 0.17 ~ 0.28 (6から10) |
| ノズルから基材までの距離 | 0.9 mm |
| ビームサイズ | 8 mm |
| 切断速度、 mm/分 (インチ/分) | 102 ~ 406 (4から16) |

10

20

30

【0047】

より大きなストラット厚さ、及び、スキヤフォールドのより長い全長のため、SFAスキヤフォールドをレーザ加工するための工程所要時間は、冠血管スキヤフォールドよりもはるかに長くなり得る。表2は、それぞれPLLAからできている冠血管スキヤフォールド及びSFAスキヤフォールドをレーザ切断するためのおおよその時間を示している。

表2. ピコレーザヘッドごとの再吸収性冠血管及びSFAスキヤフォールドに対するレーザ加工時間

| 生体再吸収性スキヤフォールド | レーザ加工時間 (分) |
|--------------------|-------------|
| 3.0 × 18 mm (冠血管) | 2.3 |
| 6.0 × 60 mm (SFA) | 40 |
| 6.0 × 120 mm (SFA) | 80 (推定) |

40

【0048】

両方の種類のスキヤフォールドに対するレーザパラメータは、同じであり、上記のような、515 nmの波長及び6ピコ秒のパルス持続時間の冠血管スキヤフォールドに対して由来するパラメータに基づいている。冠血管スキヤフォールドのストラット幅は158ミクロンであり、SFAスキヤフォールドのストラット幅は300ミクロンである。

【0049】

SFAスキヤフォールドに対するレーザ加工の時間は、冠血管用の時間よりも最大で20倍長い。この理由のひとつは、SFAスキヤフォールドのストラット厚さが、ピコ秒レーザにとってPLLAチューブを切り開くために複数回の通過(2~3回)を要するからである。パルス出力の高さは、1回の通過でSFAチューブ材を切り抜くには不十分であ

50

る。第2の理由は、SFAスキャフォールドのはるかに大きい全体サイズである。遅い処理時間は生産コストを増大させる。

【0050】

例えば、複数回の通過を必要としないように、レーザビームが1回の通過で切り開く点までレーザ出力を増やすことによって、同じパルス持続時間でのSFAスキャフォールドの処理時間を減らすことができる。しかし、出力の増加は、結果として、スキャフォールドの性能に悪影響を及ぼすスキャフォールド損傷を増やし得る。

【0051】

PLLA等の生体再吸収性ポリマーの吸光率は、効率的ではない多光子吸収プロセスによって制限される。発明者は、レーザの出力を増加させることなく、そしてスキャフォールドの損傷を増やすことなく、また、たった1回の通過切断及びレーザ下でのPLLAチューブのより速い移動を可能にする、特定のレーザ波長（例えば、515nm）における生体再吸収性ポリマー（例えば、PLLA）のレーザエネルギーの吸収を増加させる方法を見出した。10

【0052】

本発明の実施の形態は、生体適合性の、吸収材料又は吸収材及びポリエステル生体再吸収性ポリマー等のポリマーから成る組成物からできているチューブ材等のポリマー構造物を含む。吸収材は、レーザ加工中にレーザエネルギーを吸収し、レーザからの、組成物によって吸収されるエネルギーの量を増やす。

【0053】

実施の形態はさらに、多光子吸収プロセスによって少なくとも部分的にポリマーを切断する短パルスレーザによる、より速いレーザ切断を提供する方法を含む。かかる短パルスレーザのパルス持続時間は、80fsから20ps、より狭く80から100fs、100から500fs、500fsから1ps、1から5ps、5から10ps、10から12ps、又は12から20psであってもよい。組成中の吸収材は、レーザビームが本明細書で説明され開示された何れかのレーザパラメータで1回の通過でチューブ等の構造物の壁部を切り抜くように、スキャフォールドパターンのワンパス切断を提供するのに十分なエネルギー吸収に増やしてもよい。20

【0054】

この実施の形態は、どのような厚さのチューブ材等のどのような種類のポリマー構造物の、レーザ加工にも適用可能である。しかし、吸収材によって提供される増加したエネルギー吸収は、SFAスキャフォールドの作製に用いられるより肉厚の壁チューブのレーザ加工にとって特に重要である。特に、ポリマーチューブ材の厚さは、160ミクロン超、180ミクロン超、又は200ミクロン超であり得る。厚さは、160から200ミクロン、200から250ミクロン、250から300ミクロン、又は300ミクロン超であり得る。30

【0055】

本明細書で説明するような吸収材を含むチューブ等のポリマー構造物は、所望のレーザパラメータを有するレーザを用いるワンパス（一回の通過での）切断が可能であってもよい。吸収材は、アブレーションに用いられる構造物によるレーザエネルギーの吸収を高めると考えられる。したがって、構造物に蓄積されるエネルギーは、より効率的に用いられ、すなわち、蓄積されたエネルギーの多くがアブレーションに用いられる。対照的に、レーザパラメータを操作して、構造物に蓄積されるエネルギー量又は単位時間当たりのエネルギー（すなわち、波長、パルス幅、出力、反復率）を増加させることにより、ワンパス切断による高い切断速度が可能となるものの、内部に蓄積されるエネルギーは、必ずしもより効率的に用いられない、と考えられる。増加したエネルギーはアブレーションに用いられるが、結果として、未切断の基材を損傷することも増えると考えられる。40

【0056】

本発明の実施の形態は、構造物をレーザ加工して、いずれかの種類のポリマー、特に、生体再吸収性脂肪族ポリエステルからできている又はそれを含むスキャフォールドを形成50

することに適用できる。PLL Aとは別の例示のポリマーは、ポリグリコリド(P G A)、ポリ(4 - ヒドロキシブチレート)(P 4 H B)、ポリカプロラクトン(P C L)、ポリ(トリメチレンカーボネート)(P T M C)、ポリ(ブチレンサクシネット)(P B S)、ポリ(p-ジオキサン) (P D O)、及びそれらのコポリマーを含む。コポリマーは、ランダム、交互、又はブロックコポリマーであってもよい。追加の生体再吸収性ポリマーは、ポリ(D - ラクチド)、ポリ(L - ラクチド - c o - グリコリド)、ポリ(L - ラクチド - c o - D , L - ラクチド)、ポリ(グリコリド - c o - カプロラクトン)、ポリ(D , L - ラクチド - c o - カプロラクトン)、ポリ(L - ラクチド - c o - グリコリド) (P L G A)、及びポリ(D , L - ラクチド - c o - グリコリド) (P D L G A)を含む。P L G A 又は P D L G A は、(L A 又は D L A : G A)が 85 : 15 (又は、82 : 18 から 88 : 12 の範囲)、95 : 5 (又は、93 : 7 から 97 : 3 の範囲) のモル%、又は、85 : 15 又は 95 : 5 の P L G A 又は P D L G A として特定される市販の P L G A 又は P D L G A 製品を含む。
10

【 0 0 5 7 】

一般に、吸収材は、短パルスレーザの波長、において、はっきり認定できるほどには吸収しない。実施の形態によつては、吸収材は、短パルスレーザの波長において、吸光度がまったく無い、又は透明である。しかし、吸収材は、/ 2においてはっきり認められるほどの吸光度を有してもよい。

【 0 0 5 8 】

実施の形態によつては、吸収材は、その最大吸光度を、/ 2 ± 100 nm の範囲内、
/ 2 ± 50 nm の範囲内、/ 2 ± 20 nm の範囲内、/ 2 ± 10 nm の範囲内、
/ 2 ± 5 nm の範囲内、又は/ 2 ± 1 nm の範囲内の波長において有してもよく、ここで、例えば、「/ 2 ± 100 nm の範囲」とは、範囲 / 2 + 100 nm 、/ 2 - 100 nm 、又はその両方を指してもよい。
20

【 0 0 5 9 】

代わりに、又は加えて、吸収材は、構造物のポリマーの最大吸光度の/ 2 ± 100 nm の範囲内、/ 2 ± 50 nm の範囲内、/ 2 ± 20 nm の範囲内、
/ 2 ± 10 nm の範囲内、/ 2 ± 5 nm の範囲内、又は/ 2 ± 1 nm の範囲内の波長において有してもよい。

【 0 0 6 0 】

実施の形態によつては、吸収材は、レーザの波長において、完全に透明である、又は吸光度がまったく無い。代わりに、又は、加えて、吸収材の吸光係数又は重量パーセント吸光係数は、におけるよりも/ 2において、少なくとも 2 、 5 、 10 、 20 、 100 、 1000 、 10,000 、及び 100,000 倍大きい。代わりに、又は、加えて、吸収材の吸光係数又は重量パーセント吸光係数は、におけるよりも/ 2において、少なくとも 2 から 5 、 5 から 10 、 10 から 20 、 20 から 100 、 100 から 1000 、 1000 から 10,000 、又は 10,000 から 100,000 倍大きい。
30

【 0 0 6 1 】

代わりに、又は、加えて、吸収材の吸光係数又は重量パーセント吸光係数は、/ 2 における構造物のポリマーよりも、/ 2 において少なくとも 2 、 5 、 10 、 20 、 100 、 1000 、 10,000 、又は 100,000 倍大きい。代わりに、又は加えて、吸収材の吸光係数又は重量パーセント吸光係数は、/ 2 における構造物のポリマーよりも、/ 2 において少なくとも 2 から 5 、 5 から 10 、 10 から 20 、 20 から 100 、 100 から 1000 、 1000 から 10,000 、又は 10,000 から 100,000 倍大きい。
40

【 0 0 6 2 】

例示の実施の形態において、レーザのパルス幅は 6 から 15 ps であり、波長は 515 nm である。これらの実施の形態において、PLL A 等の脂肪族ポリエステルをレーザ加工するときに有用な吸収材は、紫外線(UV)範囲において、又は、200 から 400 nm の範囲において、強力な吸収を有してもよい。特に、吸収材は、その最大吸光度を波長
50

(ラムダ最大)で有し、及び/又は、レーザ光の少なくともいくつかの吸光度を、258 nm又は1/2の100 nm、50 nm、20 nm、10 nm、5 nm、又は1 nm内で有してもよい。代わりに、又は、加えて、吸収材は、レーザ光の少なくともいくらかの吸光度を、258 nm又は1/2の100、50、20、又は10 nm内で有してもよい。代わりに、又は、加えて、吸収材の吸光係数は、においてよりも258 nm又は1/2において、少なくとも5、10、又は20倍大きくてよい。

【0063】

吸収材を含むポリマーチューブ材は、チューブ形成プロセス中に押出し成形機において粉末又は液状の吸収材をポリマーと混合することによって形成することができる。吸収材は、押出し成形機の樹脂ホッパーで計量できる。吸収材は、ポリマーチューブを形成するために必要な押出し成形プロセスにより劣化も変質もしないように温度に対して安定であるのがよい。例えば、PLLAの押出し温度は、173超、200超、180から200、180から220である。吸収材はまた、ポリマーが体内で生体再吸収するときに解放されるので、高い生体適合性を有するのがよい。吸収材は、ポリマー構造物全体に均一に分散されるとよい。

【0064】

実施の形態によっては、吸収材の融点は押出し温度よりも低い。したがって、吸収材は、押出し成形中に溶融し、ポリマー全体に分散する。

【0065】

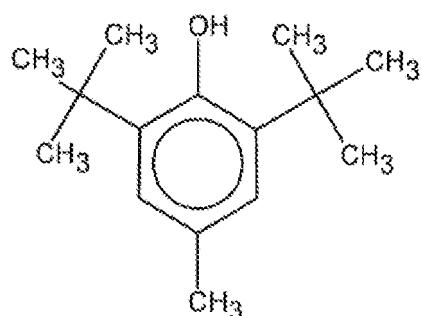
加えて、チューブ材又はスキャフォールド内の吸収材含有量は、スキャフォールドの機械的特性が悪影響を受けないよう十分に低いことが望ましい。したがって、構造物内の吸収材の単位重量当たりの構造物に対する吸光度増加は、可能な限り高いことが望ましい。実施の形態によっては、チューブ材における吸収材の含有量は、0.001 wt%未満、0.01 wt%未満、0.1 wt%未満、0.001から1 wt%、0.001から0.01 wt%、0.01から0.1 wt%、又は0.001から0.1 wt%である。ポリマーから成るポリマー構造物の吸収材含有量は上記に開示する範囲の何れであってもよく、開示された吸収材特性又は本明細書に開示する範囲のいずれであってもよい。

【0066】

構造内にフェニル環を含む吸収材は、フェニル環がUV範囲で吸収するため、緑色スペクトル内、すなわち約496から570 nm、又は、さらに狭い532 nm又は515 nmの波長を有するレーザと共に用いられてもよい。UV範囲において強力な吸収材である生体再吸収性ポリマーに対するフェニル環を有する例示の吸収材は、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)及びメチルパラベンを含む。

【0067】

以下に示すBHTは、劣化を防ぐようエベロリムスに現在存在する抗酸化遊離基捕捉剤である。BHTは、薬品及び食品において抗酸化剤として広く用いられている。



【0068】

以下に示すメチルパラベンは、ブルーベリー内で自然に生じる抗菌及び抗カビ剤である。メチルパラベンは、防腐剤として非経口薬剤において広く用いられている。したがって、それは、現在、血流に直接投与される物質である。

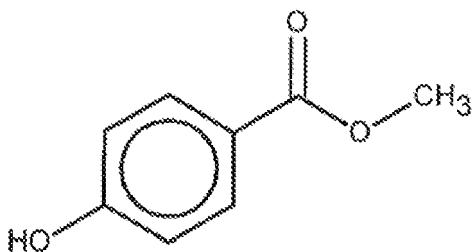
10

20

30

40

50



【0069】

波長 515 nm のレーザによるレーザ加工のための PLLA 内の吸収材として BHT 及びメチルパラベンの有効性が考慮された。UV 可視スペクトルは、4 種類のサンプル、2 つの PLLA チューブ材サンプル、BHT、及びメチルパラベンに関して収集された。チューブ材サンプルは、2 つの異なる PLLA のソースから用意された。PLLA チューブ材は、押出し成形によって作成され、次いで、PLLA の T_g を超える温度でプロー成形を用いてより大きな直径に半径方向拡張された。

【0070】

一方のチューブ材サンプルは、PURAC、Lincolnshire、イリノイ州、より入手したロットである 10805N5、XLHRS A2075771-01 の PLLA から調製し、他方のチューブ材サンプルは、Evonik、Birmingham、アラバマ州、より入手したロットである 20228N5、XLHRS A2075771-03 の PLLA から調製した。

【0071】

UV - 可視スペクトルは、PLLA を含むこれらの化合物に対する良好な溶媒であり、233 nm という低い波長において UV 遮断を有するジクロロメタン (CH₂Cl₂) 中で収集 (吸収) された。溶媒の UV 遮断は、1 cm 光路長セルにおける溶媒吸光度が基準セル内の水を用いて 1 AU (吸光度単位) と等しくなる波長である。物質の吸光度を検討するための溶媒は、溶媒内の物質が溶媒の UV 遮断の吸光度未満で不可視であるため、物質に対して良好な溶媒であること、また物質の吸光度未満の UV 遮断を有することの両方の条件を満たすものであるべきである。

【0072】

図 4 は、各サンプルのレーザの波長の関数としての吸光度を示している。表 3 は、4 つのサンプルの / 2 又は 258 nm における CH₂Cl₂ 内でのラムダ最大及び重量百分比吸光係数を含んでいる。ラムダ最大は、最大吸収の波長である。

表 3. 258 nm におけるラムダ最大及び重量吸光係数

| 物質 | ラムダ最大 (nm) | 258 nm における重量百分比吸光係数 (単位: AU/cm ⁻¹ wt %) |
|-------------|----------------------|--|
| PURAC PLLA | 230 ~ 235 | 1. 64 × 10 ⁻² |
| Evonik PLLA | 230 ~ 235 | 1. 56 × 10 ⁻² |
| BHT | 234, 281 (2つのピーク) | 26. 3 |
| メチルパラベン | 250 | 991 |

重量百分比吸光係数は、以下の式によって定義される：

$$A = \% \text{ b w t \%}$$

10

20

30

40

50

ここで、

$A = A_U$ における吸光度

% = 重量パーセント吸光係数

b = 光路長 (cm)

w t % = 溶媒又は基材内の溶質の重量パーセント

【 0 0 7 3 】

両購入先からの P L L A は、 / 2 又は 2 5 8 nm における吸光度は低い。場合によつては、拡張された P L L A チューブ材のレーザ切断のやり方の違いが観察された。いくつかのロットのチューブ材は、他よりも容易に切断される、すなわち、所定のレーザ出力において、レーザは、チューブ壁を素早く切り抜く。このためのひとつのメカニズムは、P L L A 拡張チューブ材のロット間の異なる UV 吸光度である可能性がある。拡張されるチューブ材中の第一錫オクトアートの異なるレベルにより樹脂 UV 吸光度が変わるので、レーザ切断を変えてしまうと考えられる。第一錫オクトアートは、UV において吸収する黄色の化合物である。第一錫オクトアートは、モノマーから P L L A を合成するよう重合で用いられる触媒である。したがって、チューブは、残留する第一錫オクトアートを含有する。

【 0 0 7 4 】

P L L A と比較して、B H T 及びメチルパラベンの両方は、はるかに強力に UV において吸収する。図 4 は、これら 4 つの物質に対して重畠される UV スペクトルを示す。B H T 及び特にメチルパラベンは、/ 2 又は 2 5 8 nm において、いずれのベンダーからの P L L A よりもはるかに強力な吸収材である。リスト上の / 2 又は 2 5 8 nm における重量パーセントの濃度に対して、P L L A の吸光度は約 0 . 0 2 A U である一方で、メチルパラベンの吸光度は約 1 . 1 A U であり、B H T の吸光度は約 0 . 3 A U である。/ 2 又は 2 5 8 nm における P L L A の弱い吸光度は、はるかに短い波長、2 3 0 ~ 2 3 5 nm における最大吸光度を有するエステル結合エネルギー吸光度ゆえである。

【 0 0 7 5 】

図 4 に示す / 2 又は 2 5 8 nm における B H T 及びメチルパラベンの高い吸光度は、P L L A に添加されて P L L A チューブ材の UV 吸光度を大きく高めるために必要な B H T 又はメチルパラベンの量は、ほんの少量であることを示している。表 3 は、P L L A に添加されて、/ 2 又は 2 5 8 nm において UV 吸光度を 2 倍及び 10 倍に増加できる B H T 又はメチルパラベンの量をリストにしている。これらの少量の添加された UV 吸收材は、P L L A の機械的特性を変更せず、その劣化特性に影響を及ぼさないことが予想される。B H T 及びメチルパラベンは、それが再吸収するにつれて、P L L A から放出される小さな分子である。

表 3. P L L A の UV 吸光度を増加するために必要なパーセント重量荷重

| 物質 | 2 5 8 nm 吸光度を 2 倍にするために必要な P L L A における重量パーセント | 2 5 8 nm 吸光度を 10 倍に増加するるために必要な P L L A における重量パーセント |
|---------|--|--|
| B H T | 0 . 0 6 | 0 . 6 |
| メチルパラベン | 0 . 0 0 1 6 | 0 . 0 1 6 |

【 0 0 7 6 】

強力な UV 吸光度を有する追加の吸収材はフェニル環を含み、安息香酸ナトリウム、安息香酸、ベンジルアルコール、フェノキシルアルコール、ゲンチシン酸、ブチル化ヒドロキシルアニソール、安息香酸エチル、没食子酸メチル、没食子酸エチル、没食子酸プロピル、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ベンジル、レスベラトロール、アルファトコフェロールがあり、これらは生体適合する。

【 0 0 7 7 】

10

20

30

40

50

これら化合物のすべては、それらの強力なUV吸光度に関する少なくともひとつのフェニル環を有している。加えて、これら化合物のすべては、静脈内又は非経口薬剤に用いられた歴史があり、体内で天然に発見され、又は食品への使用に対して認可される。化合物は、少なくともPLLAと同じように化学的に安定であり、いくつかはさらに熱的にも安定している。

【0078】

加えて、無機又は金属ベースの物質をUV吸収材として用いてよい。錫、鉄、マグネシウム、及び亜鉛の金属イオンは、生体適合性を有する。金属又は無機UV吸収材は、第一錫オクトアート、フッ化第一スズ、水酸化鉄、フマル酸第一鉄、グルコン酸第一鉄、硫酸第一鉄、炭酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、リン酸マグネシウム、サリチル酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、酢酸亜鉛、炭酸亜鉛、グルコン酸亜鉛、酸化亜鉛、ステアリン酸亜鉛、硫酸亜鉛、硫化亜鉛、及びウンデシレン酸亜鉛を含んでいてよい。
。

【0079】

実施の形態によっては、構造物には、レーザ波長で強力に吸収する吸収材がなく、例えば、レーザ波長の20nm、30nm、又は10nm内で最大吸収の波長を有する吸収材は除外される。例えば、可視色素は除外されてもよい。実施の形態によっては、吸収材は、レーザの波長において完全に透明性を有する。

【0080】

PLLA基材を加工するために、吸収材は、本明細書中に開示するピコ秒からフェムト秒範囲の短パルスレーザと共に用いられるとき、400nm未満の波長において光を吸収し、400nmを超える波長において発光する物質のみを含んでもよい。

【0081】

さらなる実施の形態において、UV範囲において強力に吸収する薬剤又は治療薬を、吸収材として用いてよい。強力なUV吸収材である例示の薬剤は、サリチル酸、アセチルサリチル酸（アスピリン）、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、モメタゾン、フロン酸クロベタゾール、及びプレドニゾンを含む。

【0082】

発明の実施の形態はさらに、本明細書で説明されたいずれかの含有量のポリマー及び吸収材を含むレーザ加工前のチューブ又は構造物を含む。実施の形態はさらに、本明細書で説明されたいずれかの含有量のポリマー及び吸収材を含むレーザ加工後のスキヤフォールドを含む。スキヤフォールドはさらに、ボイド等の開示した限定的な損傷及び本明細書に開示した機械的特性の変化を有し得る。

【0083】

以下の定義を本明細書で適用する。

すべての範囲は、特に規定しない限り、終点及び終点内部のいずれの値も含む。

【0084】

ポリマーは、生体安定性、生体吸収性、生分解性、生体再吸収性、生体内分解性を有してもよい。生体安定性は、生分解性ではないポリマーについて言及している。生分解性、生体吸収性、生体再吸収性、及び生体内分解性、並びに、分解、侵食、及び吸収という用語は、互換的に用いられ、血液等の体液に曝露されたときに完全に侵食されるか、吸収されることができ、体内で徐々に再吸収、吸収、及び／又は除去され得るポリマーを指す。

【0085】

ステントの「半径方向強度」は、ステントが回復不能な変形を受ける最低圧力として定義される。

【0086】

「応力」は、力が対象となる材料の面内の小面積に作用している状態での、単位面積あたりの力を指す。応力は、面の法線成分と平行成分とに分けることができ、それぞれ法線応力及び剪断応力と称する。真の応力は、力及び面積が同時に測定される応力を意味する

10

20

30

40

50

。張力及び圧縮試験に適用されるような従来の応力は、元のゲージ長で除した力である。

【0087】

「最大荷重」又は極限荷重は、構造が不全なく耐えることができる絶対最大荷重（力）である。

【0088】

「強度」とは、材料が破損する前に耐える軸線に沿った最大応力を指す。極限強度（強さ）は、試験中に印加される最大荷重を元の断面積で除して計算される。

【0089】

「弾性係数」は、材料に加えた応力つまり単位面積あたりの力の成分を、加えた力の軸線方向のひずみ（加えた力の結果であるひずみ）で除した比率として定義される。例えば
10
、材料は引張り及び圧縮の弾性係数を有する。弾性係数は、応力 - ひずみ曲線の初期傾きであるので、曲線の線形フック領域によって決定される。例えば、材料は引張り及び圧縮の弾性係数を有する。

【0090】

「ひずみ」は、応力又は負荷が加えられたときに材料内に生じる伸び又は圧縮の量を指す。

【0091】

「伸び」は、応力を受けた場合に生じる材料の長さの増加として定義されてもよい。通常、元の長さのパーセンテージとして表される。

【0092】

「破損に対する伸び」は、破損するときに試験片に生じるひずみである。普通は、パーセントとして表される。

【0093】

ガラス転移温度（本明細書中「 T_g 」という）は、ポリマーのアモルファス領域が大気圧において脆いガラス状態から固体変形可能、弾性状態又は延性状態に変化する温度である。言い換れば、 T_g は、ポリマー鎖におけるセグメント運動が始まる温度に相当する。所定ポリマーの T_g は加熱速度に依存し、ポリマーの熱履歴の影響を受ける。その上、ポリマーの化学構造は、運動性に影響を与えることによって、ガラス転移に重大な影響を及ぼす。

【0094】

本発明の特定の実施の形態を示し、説明してきたが、当該技術に精通する者にとって、変更及び改変が本発明の広範な態様において本発明から逸脱することなく行われてもよいことは、明らかであろう。したがって、添付特許請求の範囲は、それらの適用範囲内で、本発明の真正な精神及び適用範囲内に入るような、変更及び改変を全て包含する。

【符号の説明】

【0095】

10 ステント

12 ストラット

14 相互接続円筒形リング

16 ストラット又はリンク

200 チューブ

204 コレット固定具

208 装置

212 レーザ

337 回転コレット

338 集束レンズ

339 チューブ支持ピン

340 ガス噴射アセンブリ

342 ガス流

344 ノガス噴射ノズル

10

20

30

40

50

- 3 5 2 集束されたビーム
3 5 4 ガス入口
4 0 8 レーザビーム
4 1 4 チューブ

【図 1】

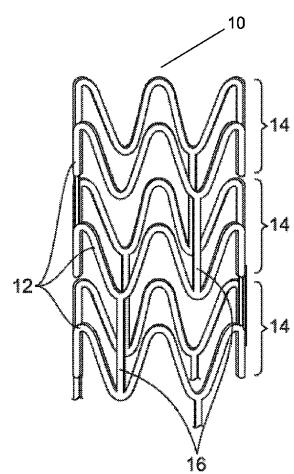


FIG. 1

【図 2】

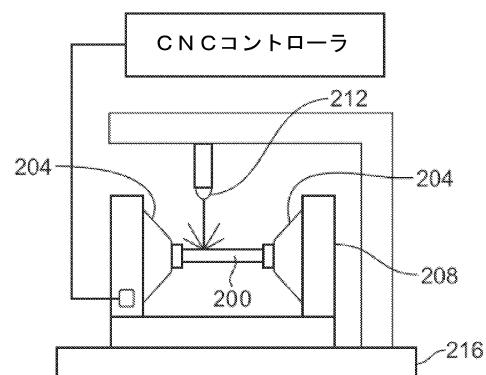
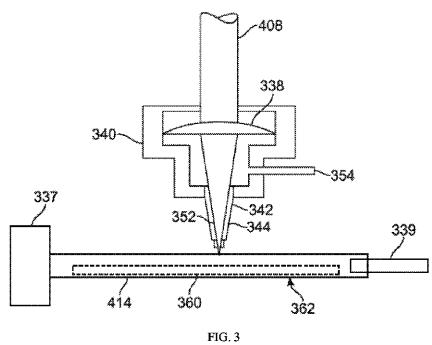


FIG. 2

【図3】



【図4】

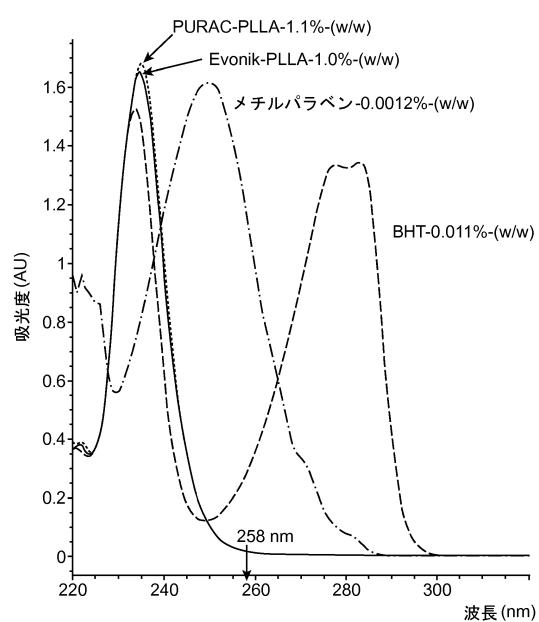


FIG. 4

フロントページの続き

(74)代理人 100100398

弁理士 柴田 茂夫

(74)代理人 100131820

弁理士 金井 俊幸

(74)代理人 100155192

弁理士 金子 美代子

(72)発明者 ペイスッチ, ステファン ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95130 サンノゼ, マドック ウェイ 4578

(72)発明者 ハリントン, ジョエル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94063 レッドウッド シティー, サード アベニュー
950

審査官 増山 慎也

(56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0034615(US, A1)

米国特許出願公開第2009/0319031(US, A1)

米国特許出願公開第2011/0307050(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 F 2 / 91

B 23 K 26 / 38