



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1678366 B

(45) 授权公告日 2010.06.09

(21) 申请号 03820006.6

冈本吉弘

(22) 申请日 2003.08.20

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(30) 优先权数据

代理人 张会华

243871/2002 2002.08.23 JP

109169/2003 2003.04.14 JP

109168/2003 2003.04.14 JP

109167/2003 2003.04.14 JP

169510/2003 2003.06.13 JP

201201/2003 2003.07.24 JP

201836/2003 2003.07.25 JP

286901/2003 2003.08.05 JP

(51) Int. Cl.

A61M 29/02 (2006.01)

(56) 对比文件

JP 特开平 8-141090 A, 1996.06.04, 说明书第 3-4 段, 第 15-26 段, 第 33 段-41 段、附图 1, 2, 5, 6.

JP 特开平 11-299901 A, 1999.11.02, 权利要求 1, 2, 4-9、说明书第 16 段, 第 23-24 段、附图 1.

US 5674241 A, 1997.10.07, 说明书第 5 栏第 63 行-第 6 栏第 3 行, 第 8 栏第 37 行-第 47 行、附图 5.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2005.02.23

审查员 高鸿姝

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/JP2003/010496 2003.08.20

(87) PCT 申请的公布数据

W02004/022150 JA 2004.03.18

(73) 专利权人 国立循环器病中心总长所代表的

日本国

地址 日本大阪府

专利权人 株式会社普利司通

(72) 发明人 中山泰秀 西正吾 根本泰

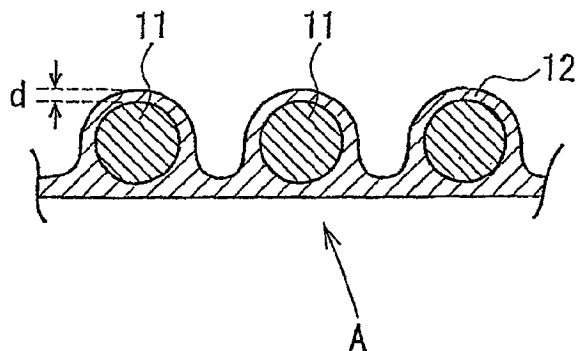
权利要求书 2 页 说明书 23 页 附图 12 页

(54) 发明名称

支架及其制造方法

(57) 摘要

支架包括直径可扩张的管形支架主体和包覆该支架主体的柔软的聚合物层。聚合物层紧密附着并覆盖于支架主体的整个外表面上。柔软的聚合物层的附着和覆盖不限于支架主体的外周面而是支架主体的整个外表面。因而,可以完全避免金属过敏、金属对细胞的刺激和生锈的问题,而且,支架的内周面是由聚合物层覆盖的平滑表面,从而可以充分避免产生血栓。再者,在支架扩张时可以避免支架主体与聚合物层之间错位,由此使得在支架扩张前后都能维持支架主体与聚合物层之间的位置关系。



1. 一种支架的制造方法,是制造如下所述的支架的方法,该支架包括:能够扩径的管状的、具有多个开口的支架主体;与该支架主体的整个内周面紧贴并包覆的、内周面成为平滑面的柔软的内侧聚合物层;与该支架主体的整个外周面紧贴并包覆的、柔软的外侧聚合物层;在该开口部分具有贯穿该外侧聚合物层和内侧聚合物层的微细孔,其特征在于,

在外周面具有内侧聚合物层的心轴上安装该支架主体;

将该心轴浸渍到树脂材料液中后,沿铅直方向向上提起而取出,由此形成该外侧聚合物层;

之后,固化处理外侧聚合物层之后,拔出心轴;

在该心轴的拔出前或拔出后,形成所述微细孔。

2. 如权利要求 1 所述的支架的制造方法,其特征在于,前述支架主体由网状金属构件组成。

3. 如权利要求 2 所述的支架的制造方法,其特征在于,前述网状金属构件由钴·铬·镍·铁合金组成。

4. 如权利要求 2 所述的支架的制造方法,其特征在于,前述网状金属构件由镍·钛合金组成。

5. 如权利要求 1~4 中任何一项所述的支架的制造方法,其特征在于,在前述聚合物层上形成有多个微细孔。

6. 如权利要求 5 所述的支架的制造方法,其特征在于,该微细孔被隔着大致均一的间隔配置着。

7. 如权利要求 5 所述的支架的制造方法,其特征在于,前述微细孔以  $51 \sim 10000 \mu\text{m}$  的间隔设置着,且具有  $5 \sim 500 \mu\text{m}$  的直径。

8. 权利要求 1~4 中任何一项所述的支架的制造方法,其特征在于,前述聚合物层由嵌段化聚氨酯组成。

9. 如权利要求 1~4 中任何一项所述的支架的制造方法,其特征在于,前述聚合物层由聚氨酯类聚合物组成。

10. 如权利要求 1~4 中任何一项所述的支架的制造方法,其特征在于,前述聚合物层由硅酮类聚合物薄膜组成。

11. 如权利要求 1~4 中任何一项所述的支架的制造方法,其特征在于,前述聚合物层的包覆厚度为  $10 \sim 100 \mu\text{m}$ 。

12. 如权利要求 1~4 中任何一项所述的支架的制造方法,其特征在于,前述聚合物层还被活体内分解性聚合物覆盖。

13. 如权利要求 12 所述的支架的制造方法,其特征在于,前述活体内分解性聚合物含有药物。

14. 如权利要求 13 所述的支架的制造方法,其中前述药物,是从由肝素、水蛭素、阿加曲班、福尔马科林、伐哌前列素、普罗斯塔莫林、普罗斯塔西林同源物、右旋糖酐、D-phe-pro-arg 氯甲基酮、双嘧达莫、糖蛋白的血小板膜受体抗体、重组型水蛭素、凝血素抑制剂、血管庚炔、血管紧张素转换酶抑制剂、类固醇、纤维芽细胞生长因子拮抗剂、鱼油、 $\Omega 3$ -脂肪酸、组胺、拮抗剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、塞拉敏、5-羟色胺拮抗剂、硫蛋白酶抑制剂、三唑并嘧啶、干扰素、血管内皮增殖因子、纳巴霉素、FK506、普伐他汀和氟伐他汀组成

的组群中选择的。

15. 如权利要求 1 所述的支架的制造方法,其特征在于,上述支架主体由网状金属构件组成,以覆盖该网状金属构件的方式形成上述聚合物层之后,以贯穿聚合物层的方式通过激光加工设置微细孔。

## 支架及其制造方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及近年来在血管内疗法或外科手术、特别是狭窄冠动脉、狭窄颈动脉、胆管、食道的扩张,动脉瘤的封闭中所用的支架(管腔内移植片)及其制造方法。详细地说,涉及在多个可扩径的管状支架本体的纵长方向上相互隔开间隔地排列多个可扩径的管状的支架主体,由聚合物薄膜包覆并且一体化的支架及其制造方法。

### 背景技术

[0002] 以往,缺血性心脏病的治疗一般是经皮经管的冠状动脉形成术(PTCA),也就是把气囊导管通过血管内的管腔送到例如狭窄部位,然后用生理食盐水之类液体使气囊扩张来进行治疗的方法。但是在该方法中,发生急性期的冠状动脉闭塞或PTCA治疗部位的再度狭窄(所谓再狭窄)的概率很高。为了解决这些问题,开发了称为支架的管腔内移植片,最近迅速地实用化并普及起来。最近的数据表明,气囊导管手术的接近75%已经换成使用支架的手术。

[0003] 支架主体是通过血管等管腔内运送到管腔内的治疗部位处而将此处直径扩张而从内侧对此治疗部位进行支撑的管腔内移植片。因为目前主要多用于上述冠状动脉手术,故在此以冠状动脉手术为主进行说明,但是支架也可以用于胆管、食道、气管、前列腺、输尿管、输卵管、大动脉瘤、末梢动脉、肾动脉、颈动脉、脑血管等人体的其他管腔部位。特别是,支架的利用领域越来越广,因而,可以预料在将来随着支架在狭窄部位扩张术、动脉瘤封闭术、癌症疗法等许多的手术中应用、特别是在脑外科领域的利用,极细支架的重要性提高。

[0004] 因用支架的手术的普及将会飞跃地防止再狭窄。但是,另一方面,金属制的支架主体因为在体内是异物,所以在插入支架主体后几周内发生血栓症。这不仅因金属支架本身暴露于血液所引起的纤维蛋白原等血浆蛋白的吸附或血小板的粘着、凝集而产生血栓,而且有时因血小板向金属支架的骨架的凹凸部分凝集而发生血栓。此外,由从凝集在金属制支架主体周围的血小板放出的细胞因子而引起的血管内膜的肥厚也作为问题而被指出。因此,在日本特开平11-299901号公报中描述了用具有微细孔的柔软的聚合物薄膜包覆金属制支架体的外周面的技术。

[0005] 图2是表示这种支架中所用的网状的金属制支架主体10的透视图,图3是表示使此图2的支架主体10扩径后的状态10'的透视图。此外,图4是表示用具有微细孔的柔软的聚合物薄膜19包覆这种支架主体10的外周面的支架20的透视图,图5是表示此支架20扩张的状态的透视图。

[0006] 在活体组织中,血管等的内表面、也就是与血液接触的部分由称为内皮细胞的细胞层所覆盖。由于此内皮细胞其表面覆盖着糖、以及内皮细胞本身分泌前列腺素之类的抑制血小板的活性化的物质,故在活体组织中不容易产生血栓。在上述日本特开平11-299901号公报的支架中,通过用聚合物薄膜包覆金属制支架主体的外周面,可以促进适度的细胞的内皮化而降低血栓性。

[0007] 再者,在日本特开平 11-299901 号公报中,包覆支架主体的外周面的聚合物薄膜如下地形成。也就是说,首先,把包皮带用心轴浸渍聚合物溶液后,对其进行干燥并穿孔,然后通过拔掉心轴制成薄膜状包皮带(袋状的包膜)。把气体送给到此袋状的包膜内,在包膜充分张开的状态下把支架主体插入袋状的包膜内,然后,停止气体的供给而使包膜收缩,借此在支架主体的外周面上形成聚合物薄膜的外皮膜。

[0008] (1) 如果是日本特开平 11-299901 号公报的支架,则虽然通过用具有微细孔的柔软的聚合物薄膜包覆金属制的支架主体的外周面,内皮生存于设置于支架主体的外周面上的薄膜的表面而降低血栓发生,但是因为日本特开平 11-299901 号公报的支架,其支架主体的内周面未被聚合物薄膜覆盖,是金属制支架主体露出的状态,故存在着在支架的内周面上发生血栓、金属过敏、金属对细胞的刺激、生锈的问题。特别是,因为在支架的内周面上,构成网状的支架主体的支架支柱以凸条状突出,故血液的流动产生紊乱而容易发生血栓。发生的血栓剥离后流向下流(随着血流流向末梢)而致使下游侧的细的血管梗塞,从血栓中的血小板所放出的来自血小板的增殖因子等刺激血管细胞而引起内膜的肥厚,故在此部分产生血栓是较大的问题。

[0009] 而且,把支架主体插入袋状的包膜内,仅使袋状的包膜收缩而在支架主体的外周面上形成聚合物薄膜的外皮膜,存在着以下问题。即,如图 2、3 中所示,虽然日本特开平 11-299901 号公报中所用的支架主体 10 是斜交格子状的网状,但是在这种网状支架主体 10 上用前述方法形成有聚合物薄膜的外皮膜的场合,如图 6 中所示,此外皮膜在网状支架主体外周面上,在接点部分固定于构成网状支架主体的各支架支柱 11 上,聚合物薄膜 19 与支架主体的一体性低。

[0010] 因此,在支架主体扩径时,此支架支柱 11 与聚合物薄膜 19 的接点部分就滑动。即,在支架扩张时覆盖支架主体的外周面的聚合物薄膜 19 的位置错位。

[0011] 在日本特开平 11-299901 号公报中,在聚合物薄膜 19 上以大致均一的间隔配置着微细孔。该微细孔是因为出于在支架内壁上生长内皮细胞而抑制血栓的发生、及内膜的肥厚等为目的而开设的,故考虑避开支架骨架的正上位置来穿孔,但是如果像这样在支架的扩张时聚合物薄膜相对于支架主体错位,则存在着微细孔被支架支柱堵住的可能性,在微细孔被堵住时,此微细孔的配置设计就完全没有意义了。

[0012] 在日本特开平 11-299901 号公报中,还描述了在此聚合物薄膜上覆盖生物分解性聚合物或药物,但是在支架主体的内周面上覆盖这种功能剂的场合,在聚合物薄膜的内周面中的、具有网状支架主体的支架支柱的部分上,不论是否形成有功能剂的覆盖层,在支架的扩张时聚合物薄膜都相对于支架主体错位,致使未覆盖功能剂的面露出,从而使得该覆盖失去意义。

[0013] 在日本特开平 11-299901 号公报的第(0040)段中虽然描述了用包皮带覆盖支架主体之际,通过送入加热了的气体,通过热熔接可靠地进行对支架主体 10 的外周部的贴紧的内容,但是虽然通过此操作,聚合物薄膜 19 与构成网状支架主体的支架支柱 11 的接点的贴紧力提高,但是无法由聚合物薄膜 19 以面状覆盖此支架支柱 11。因为支架主体通常通过金属管的激光加工而制成的,通过化学抛光、声学处理倒钝切削加工的支架支柱部分的锐边,故往往支架主体本身的表面进行镜面精加工。与树脂材料难以以往平滑的表面的金属材料上粘接的情况同样,支架主体与聚合物薄膜的粘接并不简单。用聚合物薄膜 19 面状地覆盖此支架支柱 11 后,为了进一步提高聚合物薄膜 19 的粘接性,有必要使包皮带瞬间熔化并

将其相对支架主体挤压,为此,有必要供给相当高温的气体。另一方面,包皮带是薄膜且具有微细孔,在供给使聚合物薄膜熔融这样的高温的气体时,聚合物薄膜不能维持其形状,以致发生破裂、破损、针眼、皴裂等缺陷。

[0014] 第 1 发明的目的是消除这种日本特开平 11-299901 号公报的支架的缺点,提供一种通过用聚合物层贴紧性良好地包覆支架主体,进一步可靠地防止发生血栓,并且还消除支架主体与包覆层的错动的问题的支架。

[0015] 第 2 ~ 4 发明目的在于提供一种制造这种降低血栓发生性的支架的方法。

[0016] 第 5 发明目的在于提供一种血栓发生性进一步降低,并且弯曲性优秀的支架。

[0017] 近年来,支架的运用领域进一步扩大,而开发出了为了使支架主体通过弯曲的脉管内而由能够变形成弓形的、柔软且具有形状记忆性的材质制成,或在进而要求追随想要留置的脉管部位的形状(弯曲成弓形的部位等)变形后扩径时,可以使其变形成弓形等后使其扩张的支架主体。

[0018] 第 6 发明目的在于提供一种进一步降低血栓发生性,并且能够柔软地弯曲,进而能够柔软地追随支架主体的变形、扩张的支架。

[0019] 第 7 发明目的在于提供一种包覆支架主体的聚合物薄膜能够柔软地追随支架主体的变形、扩张的支架。

## 发明内容

[0020] (I) 第 1 发明的支架,是包括能够扩径的管状的支架主体和包覆该支架主体的柔软的聚合物层的支架,其特征在于,该聚合物层与支架主体的整个外表面贴紧着地包覆该支架主体。

[0021] 此第 1 发明的支架由于不仅用支架主体的外周面而且柔软的聚合物层贴紧地包覆其整个外表面,故完全不会产生金属过敏、金属对细胞的刺激、生锈问题,而且因为支架的内周面是由聚合物层包覆的平滑面,没有支架基材的凸条突出,故血液流动不紊乱,可以充分地抑制血栓的发生。此外,也没有支架扩张时的支架主体与聚合物层的错位的问题,可在扩张的前后维持支架主体与聚合物层的位置关系。

[0022] (II) 第 2 发明的支架的制造方法,是制造包括能够扩径的管状的支架主体、和包覆该支架主体的内周面和外周面双方的、具有多个微细孔的柔软的聚合物薄膜的支架的方法,其特征在于,其包括:使具有圆筒形的内孔的成形模绕其轴线旋转,并且把树脂材料液供给到该成形模内而形成外层用的聚合物薄膜的工序;接着,把前述支架主体供给到该成形模内的工序;接着,使该成形模绕其轴线旋转并且把树脂材料液供给到该成形模内来成形内层用聚合物薄膜的工序;然后,该支架从该成形模脱模的工序。

[0023] 用此第 2 发明方法制造的支架,不仅支架主体的外周面由柔软的聚合物薄膜覆盖而且内周面也由柔软的聚合物薄膜覆盖着,可以充分地抑制血栓的发生。

[0024] 如果采用第 2 发明方法,则通过离心成形可以容易地将外层用和内层用的各聚合物薄膜成形为均匀壁厚。

[0025] (III) 第 3 发明的支架的制造方法,是制造包括能够扩径的管状的支架主体、和覆盖于该支架主体的内周面和外周面双方上的、具有多个微细孔的柔软的聚合物薄膜的支架的方法,其特征在于,包括把心轴浸渍于用来形成该聚合物薄膜的树脂材料液中,通过向上

提起此心轴形成该聚合物薄膜的工序；且使该心轴铅直，通过控制向上提起速度而使聚合物薄膜的膜厚均等化。

[0026] 用此第 3 发明方法制造的支架，不仅支架主体的外周面由柔软的聚合物薄膜覆盖着而且内周面也由柔软的聚合物薄膜覆盖着，从而可以充分地抑制血栓的发生。

[0027] 如果采用第 3 发明，则通过控制心轴的向上提起速度，可以在支架的整个纵长方向（也就是心轴的向上提起方向）使聚合物薄膜的膜厚均等。

[0028] 再者，在此向上提起速度恒定的场合，越往所向上提起的心轴的下侧，因为从上方垂下的树脂材料液而使膜厚变得越大。在第 3 发明中，通过使心轴的向上提起速度逐渐减少，可以在心轴的整个纵长方向使聚合物薄膜的膜厚均等。

[0029] (IV) 第 4 发明的支架的制造方法，是制造包括能够扩径的管状的支架主体、和覆着于该支架主体的内周面和外周面双方上的、具有多个微细孔的柔软的聚合物薄膜的支架的方法，其特征在于，把内层用的聚合物薄膜内插于该支架主体中，同时将外层用的聚合物薄膜外套于支架主体上，接着使各聚合物薄膜熔接于支架主体上。

[0030] 用此第 4 发明方法制造的支架，不仅支架主体的外周面由柔软的聚合物薄膜覆盖着而且内周面也由柔软的聚合物薄膜覆盖着，可以充分地抑制血栓的发生。

[0031] 如果采用第 4 发明方法，则可以由聚合物薄膜容易以形成均一壁厚的外层用和内层用的各聚合物薄膜。再者，各聚合物薄膜通过熔接牢固地覆盖接合于支架主体上。

[0032] (V) 第 5 发明的支架，是包括能够扩径的管状的支架主体、和覆盖于该支架主体的内周面和外周面双方上的、具有多个微细孔的柔软的聚合物薄膜的支架，其特征在于，多个支架主体在它们的纵长方向上排列，由该聚合物薄膜将它们一体化。

[0033] 此第 5 发明的支架，不仅支架主体的外周面由柔软的聚合物薄膜覆盖而且内周面也由柔软的聚合物薄膜覆盖，可以充分地抑制血栓的发生。由于第 5 发明的支架具有多个支架主体，在支架主体之间可柔软地弯曲，所以其弯曲性优秀。

[0034] (VI) 第 6 发明的支架，是多个能够扩径的管状的支架主体在其纵长方向上隔开间隔地排列，并由重叠于该多个支架主体的外周面上的筒状的外侧聚合物薄膜与重叠于该多个支架主体的内周面上的筒状的内侧聚合物薄膜一体化的支架，其特征在于，该外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜在该支架主体扩径时该聚合物薄膜与支架主体可以错动，在各支架主体彼此之间的部分，该外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜粘接。

[0035] 第 6 发明的支架，在支架主体的扩径时外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜与支架主体可以错动，在扩张支架时，因为支架主体一边在外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜之间滑动一边扩张，故不会产生聚合物薄膜歪扭或损坏。此外，因为在各支架主体彼此之间的部分外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜相粘接，故在扩张支架时，内侧聚合物薄膜被此粘接部分牵拉而追随整体的扩张。因而，无论在何种结构的支架中，无论其外周面还是内周面都由聚合物薄膜覆盖，从而不仅降低了血栓发生性而且还可以获得良好的弯曲性、脉管追随性、柔软性。

[0036] 在第 6 发明中，为了在支架主体扩径时外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜与支架主体可以错动，最好是，使外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜相对于支架主体不粘接。此外，也可以使外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜与支架主体部分地，最好是点状地粘接。

[0037] (VII) 第 7 发明的支架，是包括能够扩径的管状的由网组成的支架主体、重叠于该

支架主体的外周面上的筒状的外侧聚合物薄膜以及重叠于该支架主体的内周面上的筒状的内侧聚合物薄膜而成的支架,其特征在于,该外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜与该支架主体不粘接,而且,在该网状的支架主体的至少一部分的网眼部分处相互粘接。

[0038] 第7发明的支架,因为是包覆支架主体的外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜与该支架主体不粘接,故在支架主体扩径时外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜与支架主体错动,因为在支架扩张时,支架主体在外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜之间一边滑动一边扩张,故所以没有聚合物薄膜扭歪或破坏。此外,因为在网状支架主体的网眼部分,外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜粘接,故在扩张支架时,内侧聚合物薄膜通过被此粘接部分拉而追随整体的扩张。因而,无论在何种结构的支架主体中,外周面和内周面都由聚合物薄膜覆盖不仅降低了血栓发生性,可以获得良好的,弯曲性、脉管追随性、柔软性。

### 附图说明

[0039] 图1是表示第1发明的支架的由聚合物层包覆的状态的示意的剖视图。

[0040] 图2是支架主体的透视图。

[0041] 图3是扩径了的支架主体的透视图。

[0042] 图4是支架的透视图。

[0043] 图5是扩径了的支架的透视图。

[0044] 图6是表示日本特开平11-299901号公报的支架的由聚合物薄膜包覆状态的示意的剖视图。

[0045] 图7是表示聚合物层的微细孔的图形、和微细孔的直径及配置间隔与孔密度的关系的说明图。

[0046] 图8是表示聚合物层的孔密度与在向血管内支架留置之际所形成的血管内膜的肥厚厚度的关系的曲线图。

[0047] 图9是实施例1的支架的X射线透射像。

[0048] 图10是比较例1的支架的X射线透射像。

[0049] 图11a是比较例1中的移植一个月后的支架的显微镜照片,图11b是实施例1中的移植一个月后的支架的显微镜照片。

[0050] 图12是比较例1中移植了支架的活体组织的断面的显微镜照片。

[0051] 图13是在覆盖了比较例2的支架内壁后使之扩张后的X射线透射像。

[0052] 图14a-图14f是第3发明方法的说明图。

[0053] 图15是根据第5发明的实施形态的支架的示意的透视图。

[0054] 图16a是图15的VI-VI线剖视图,图16b是图16a的B部分的放大图。

[0055] 图17a是表示第6发明的支架的实施形态的透视图,图17b是沿图17a的B-B线的剖视图,图17c是图17b的C部分的放大图。

[0056] 图18a是表示第7发明的支架的实施形态的透视图,图18b是沿图18a的B-B线的剖视的放大图,图18c是表示另一个实施形态的剖视图。

### 具体实施方式

[0057] (I) 第1发明的说明



[0058] 构成第 1 发明的支架的支架主体,最好是长度为 2 ~ 40mm 左右、直径是长度的 1/10 ~ 1/2 左右的管状。此外,支架主体的厚度(管状部的壁厚)较好是 11 ~ 2000  $\mu\text{m}$ ,更好是 51 ~ 500  $\mu\text{m}$ ,最好是 101 ~ 300  $\mu\text{m}$ 。此支架主体最好是网状,特别是如图 2 所示斜交格子状且格子的延长方向为螺旋方向,以便其可柔软地扩径。

[0059] 此支架主体最好是具有活体适应性的金属制。作为此具有活体适应性的金属,可以举例示出不锈钢、钛、钽、铝、钨、镍·钛合金、钴·铬·镍铁合金等。此外,由镍·钛合金、钴·铬·镍铁合金等组成的支架主体为了使其具有形状记忆,最好是对其实施热处理。此热处理,例如,在支架主体使用镍·钛合金之一的镍化钛的场合,在使其扩张的形状下,通过从马氏体相向奥氏体相变换结晶结构而使其记忆形状,可以赋予支架主体自身扩张性。此外,除了金属以外,也可以把聚醚醚酮、芳族聚酰胺、聚酰亚胺等机械强度优秀的树脂用于支架主体基材。

[0060] 作为用作柔软性聚合物层的材料,柔软性高的高分子弹性体是合适的,例如可以用聚苯乙烯类、聚烯烃类、聚酯类、聚酰胺类、硅酮类、聚氨酯类、氟树脂类、天然橡胶类等各种弹性体和它们的共聚物或它们的聚合物混合物。这些之中较好的是嵌段化聚氨酯、聚烯烃类聚合物、硅酮类聚合物,特别是柔软性高且强度高的、嵌段化聚氨酯是最合适的。

[0061] 嵌段化聚氨酯聚合物作为柔软片断包括柔软的聚氨酯部分,作为坚硬片断包括芳香环与聚氨酯结合丰富的部分,此柔软片断与坚硬片断相分离成为微细结构。此嵌段化聚氨酯聚合物抗血栓性优秀。此外,强度、拉伸度等特性优秀,在支架扩径之际也可以不断裂地充分伸长。

[0062] 此嵌段化聚氨酯聚合物层的覆盖厚度(后述的图 1 的 d)较好是具有 1  $\mu\text{m}$  ~ 100  $\mu\text{m}$ ,更好是具有 5  $\mu\text{m}$  ~ 50  $\mu\text{m}$ ,最好是具有 20 ~ 50  $\mu\text{m}$  的厚度。

[0063] 在此聚合物层上最好是设有多个微细孔。此微细孔,虽然可以杂乱地配置,但是最好是以大致均一的间隔穿孔。以大致均一的间隔穿孔不是意味着间隔相同,而是意味着用控制微细孔的间隔的方法配置成几乎恒定的间隔。因而,大致均一的间隔中乍看起来还包括看上去杂乱配置的斜状、圆状、椭圆状的配置等。微细孔本身只要是内皮细胞能够出入的大小可以是任何大小或形状。较好是直径 5 ~ 500  $\mu\text{m}$  的圆形、更好是 10 ~ 100  $\mu\text{m}$  的圆形,最好是 20 ~ 100  $\mu\text{m}$  的圆形。不用说也包括椭圆形、正方形、矩形等其他形状。这些是扩张前的状态,在支架主体被扩张而留置于管腔内的时刻变形成圆形或长椭圆形,直径也随之变化。此外,作为微细孔的配置间隔,较好是以 51 ~ 10000  $\mu\text{m}$ ,更好是以 101 ~ 8000  $\mu\text{m}$ ,最好是以 201 ~ 5000  $\mu\text{m}$  的间隔配置在多条直线上。该多条直线由以规定的一定的角度间隔配置于支架的轴线方向的例如 10 ~ 50 条直线组成。

[0064] 但是,最好是微细孔的直径与配置间隔相互有从属关系,该关系如果作为聚合物层上的孔密度来考虑则容易理解。也就是说,例如图 7 中所示的三个图形那样在以大致恒定的间隔配置大致圆形的孔的场合,当然单位面积的密度取决于微细孔的直径和配置间隔。

[0065] 而且,此孔密度与支架向血管内留置之际所形成的血管内膜的肥厚厚度的关系见图 8。

[0066] 从图 8 看出,最好是微细孔的直径与配置间隔,在孔密度上有关系。但是,不管孔密度多么合适,如果孔的直径过小则内皮细胞向支架内侧的增值也不充分,相反如果孔的

直径过大则聚合物层的强度降低并且内膜组织的侵入进展过度而不好,这是不言而喻的。

[0067] 聚合物层,也可以由活体内分解性聚合物(活体吸收性聚合物)覆盖。作为这种活体内分解性聚合物可以举例示出明胶、聚乳酸、聚乙二醇酸、己内酯、乳酸-乙二醇酸共聚物、聚对二氧环己酮、甲壳质等。

[0068] 此外,也可以在此活体内分解性聚合物中含有抗血小板剂、抗血栓剂、增殖促进剂、增殖阻滞剂、免疫抑制剂等治疗药剂。此治疗药剂,随着活体内分解性聚合物的分解向体内放出,在抑制血栓的生成,或抑制平滑肌细胞的增殖而防止狭窄,或抑制癌化细胞的增殖,或者促进内皮细胞的增殖得以尽早内皮化方面是有效的。

[0069] 作为此治疗药剂,可以举出肝素、低分子量肝素、水蛭素、阿加曲班、福尔马科林(フォルマコリン、Formacolin)、伐哌前列素、普罗斯塔莫林(プロスタモリン、Prostamolone)、普罗斯塔西林(プロスタモリン、Prostakilin)同源物、右旋糖酐、D-phe-pro-arg 氯甲基酮(ローフェプロールグクロロメチルケトン、D-phe-pro-argchloromethylketone)、双嗜达莫、糖蛋白的血小板膜受体抗体、重组型水蛭素、凝血素抑制剂、血管庚炔、血管紧张素转换酶抑制剂、类固醇、纤维芽细胞生长因子拮抗剂、鱼油、 $\Omega$ 3-脂肪酸、组胺、拮抗剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、塞拉敏(セラミン、Seramin)、5-羟色胺拮抗剂、硫蛋白酶抑制剂、三唑并嘧啶(トリマゾールピリデイミン、Triazolpyrimidine)、干扰素、血管内皮增殖因子(VEGF)、纳巴霉素、FK506 等药剂。此外,也可以是有溶栓作用的普伐他汀或氟伐他汀等抑制素(スタチン)类的药剂。

[0070] 此外,支架的外周面的聚合物层,为了使其在人体的纤细的血管内的移动顺利进行,也可以用润滑性物质覆盖其外表面。作为这种润滑性物质可以举出丙三醇之类低分子量亲水性物质、透明质酸或明胶之类活体亲和性物质、聚乙二醇、聚丙烯酰胺、聚二甲基丙烯酰胺、聚乙烯基吡咯烷酮等合成亲水性聚合物。

[0071] 支架主体的整个外表面被聚合物贴紧覆盖的第1发明的支架,虽然可以通过例如以下的(1)或(2)的方法制造,但是第1发明的支架主体的制造方法,不限于任何以下的(1)、(2)的方法。

[0072] (1) 按照后述的第2发明方法,使具有圆筒形的内孔的成形模绕其轴线旋转,同时把聚合物溶液供给到此成形模内来成形外侧聚合物层,接着,把支架主体供给到此成形模内后,使此成形模绕其轴线旋转的同时、把聚合物溶液供给到成形模内来成形内侧聚合物层,然后从成形模脱模。

[0073] 在此方法中,首先,用内周面为圆筒形、最好是圆筒形状的成形模,使此成形模绕其轴线旋转的同时把外侧聚合物层用的聚合物溶液供给到其中由离心作用来成形外侧聚合物层。

[0074] 此聚合物溶液可以是聚合物的溶液,也可以是单体等聚合性溶液。作为此聚合物溶液,例如,可以用二氧杂环乙烷、四氢呋喃的等有机溶剂组成的嵌段化聚氨酯聚合物溶液。作为单体等的聚合性溶液,例如,可以用脱丙酮型、脱乙醇型、脱肟型的缩合固化类硅橡胶等。

[0075] 聚合物溶液的供给与成形模的旋转,虽然哪个在先都可以,但是把聚合物溶液供给到旋转着的成形模中更好些。此外,最好是使聚合物溶液的注入位置沿着成形模的轴线方向移动,对成形模内的大范围内均一地供给聚合物溶液。

[0076] 外层用聚合物溶液的膜形成在成形模的内周面上后,把支架主体供给到成形模内,接着,把用来成形内侧聚合物层的聚合物溶液供给到成形模内,进行离心成形。然后,对其进行干燥、紫外线照射、加热处理等固化处理后,把支架坯体从成形模脱模,对此支架坯体进行穿孔处理。

[0077] 再者,最好是沿着成形模内周面形成外层用聚合物溶液的膜后,在进行干燥、紫外线照射等固化处理后把支架主体供给到成形模内。在把支架主体供给到成形模内之际,可以以原样把支架主体供给到成形模内,也可以浸渍到树脂材料液中而将其预先弄湿后供给到成形模内。

[0078] 在外侧聚合物层上形成前述活体内分解性聚合物的包覆层时,也可以把此活体内分解性聚合物溶液供给到成形模内形成第1层后,把上述嵌段化聚氨酯聚合物等的聚合物溶液供给到成形模内离心成形第2层。同样,在内侧聚合物层上形成活体内分解性聚合物的包覆层时,也可以由上述嵌段化聚氨酯聚合物等的聚合物溶液离心成形第1层后,把活体内分解性聚合物用聚合物溶液供给到成形模内来形成第2层。

[0079] 在形成活体内分解性聚合物的包覆层时,也可以用嵌段化聚氨酯聚合物等的聚合物层形成用聚合物溶液如上所述制成支架坯体,在脱模后把支架坯体浸渍于活体内分解性聚合物用聚合物溶液中形成包覆层。在此场合,浸渍于活体内分解性聚合物溶液向上提起后用紫外线等促进聚合,也可以形成包覆层。

[0080] 此外,如果在上述活体内分解性聚合物溶液中配合治疗药,则可以形成含有治疗药的包覆层。通过调整此活体内分解性聚合物的种类、分子量、包覆的厚度等,可以设定治疗药向体内释放的时间或期间。

[0081] 如上所述,用激光等对从成形模脱模的支架坯体穿孔微细孔。活体内分解性聚合物或润滑性聚合物的包敷层的形成与由激光加工进行的微细孔的穿孔,虽然哪个在先都可,但是在这里描述的是在后由激光加工进行微细孔的穿孔的方法。

[0082] (2) 按照后述的第3发明的方法,把心轴浸渍于聚合物溶液中后,沿竖直向上方提起而形成内侧聚合物层,接着,在此有内侧聚合物层的心轴上外套装设支架主体,把此装设了支架主体的心轴浸渍于聚合物溶液中后,将其向上方提起而形成外侧聚合物层,然后拉出心轴。

[0083] 也就是说,以不卷入气泡的方式把心轴慢慢地浸渍于聚合物溶液中后,沿铅直方向将其向上方提起,根据需要,对其施以干燥或紫外线照射等固化处理而形成内侧聚合物层。在此聚合物溶液是聚合物的溶液时,作为固化处理干燥是合适的,在聚合物溶液是单体的聚合性溶液时,作为固化处理较合适的是紫外线照射或加热固化。

[0084] 接着,在此有内侧聚合物层的心轴上外套装设支架主体,把此装设了支架主体的心轴慢慢地浸渍于聚合物溶液中后,沿铅直方向向上方提起该心轴而形成外侧聚合物层。固化处理外侧聚合物层后,通过拉出心轴,可以制造支架坯体。在所制造的支架坯体上,由于内侧聚合物层和外侧聚合物层通常比支架主体的两端长而露出,所以切除多余的露出的聚合物层。

[0085] 此外,在形成活体内分解性聚合物层的场合,只要在形成内侧聚合物层之前,或者形成外侧聚合物层之后,把心轴浸渍于活体内分解性聚合物溶液中,与上述同样地进行包覆处理就行。如果在上述活体内分解性聚合物溶液中配合治疗药剂,则可以形成含有治疗

药剂的包敷层。通过调整此活体内分解性聚合物的种类、分子量、包覆的厚度等,可以设定治疗药剂向体内放出的时间或期间。此外,润滑性聚合物层也可能同样地形成。

[0086] 聚合物层的微细孔,在前述心轴的拉出前或拉出后,可以通过激光加工等设置,以便贯通内侧聚合物层和外侧聚合物层。

[0087] 在从所形成的支架坯体拉出心轴的场合,通过将支架表面上所形成的聚合物薄膜浸渍于可使其略微膨润的、最好是以 $\leq 10\%$ 的体积膨胀率膨润的有机溶剂中而可容易地拉出心轴。虽然因聚合物薄膜的材质而异,但是在例如在聚合物薄膜使用嵌段化聚氨酯树脂的场合,较好是把心轴浸渍于低级乙醇、更好是甲醇或乙醇、最好是甲醇中,较好是浸渍1~30小时,最好是浸渍5~20小时。由此,可容易地拉出心轴。此理由,虽然未必明确,但可以估计是因为聚合物薄膜略微膨润而与心轴的紧密接合变弱,作为对金属和聚合物层双方有亲和性,且表面张力低的液体的低级乙醇浸入金属制的心轴与内侧聚合物层的界面,减轻心轴表面与聚合物层的附着力同时提高滑动性的缘故。

[0088] 像这样所制造的第1发明的支架,例如,其截面如图1中所示,聚合物层12紧密贴合地包覆于构成网状的支架主体的支架层11的整个外表面上,支架的内表面A成为聚合物层12的平滑面。如果是这种支架,则因为完全没有金属制支架主体的露出面,故可以消除金属过敏、金属引起的细胞的刺激、生锈的问题。此外,还可以防止发生血栓,特别是因为内周面是没有凹凸的平滑面,所以消除了凹凸部产生血栓的问题。而且,还没有在支架的扩张的前后聚合物层与支架主体的错位的问题。

[0089] 再者,所谓前述聚合物层的包覆厚度,表示图1中d所示的直接包覆支架层11的聚合物层12的厚度部分。

[0090] 实施例1

[0091] 作为支架主体,采用图2中所示的直径4mm,长度20mm,厚度0.2mm的网状的支架主体10。

[0092] 图3是扩张后的金属制支架主体10'的侧视图。此金属制支架主体10'的直径是8mm、长度是20mm、厚度是0.2mm。

[0093] 制造了在此金属制支架主体10的整个外表面上包覆嵌段化聚氨酯聚合物层而成的支架。具体地说,把SUS316制心轴浸渍于聚氨酯溶液中而在心轴的圆筒形内面上覆盖聚氨酯层,在其上强力重合稍微扩张的金属支架主体,再浸渍于聚氨酯溶液中通过覆膜化进行双面包覆,进而进行激光加工后,切去两端的薄膜,浸渍于甲醇而从心轴拔出支架坯体。

[0094] 聚氨酯溶液是在四氢呋喃与二氧杂环乙烷的混合溶液中溶解重量百分比为10% Capdiomat(商标)SPU;嵌段化聚氨酯(Kontoron Cardiovascular Inc.制)的溶液。

[0095] 在所形成的聚氨酯聚合物层上用受激准分子激光器以 $200\mu\text{m}$ 的间隔大致均一地穿出直径为 $100\mu\text{m}$ 的孔。在长轴方向上穿出一排孔后,每次使支架坯体沿圆周方向旋转 $15^\circ$ 而在全周上穿出24排孔。

[0096] 像这样所得到的支架用X射线显微镜系统(Skyscan公司制,Model 1072)摄像的X射线透射像见图9,包覆厚度d为 $25\mu\text{m}$ 。再者,图9相当于放大图4中所示的支架的IX部的图。

[0097] 如图1所示,此支架是聚氨酯聚合物层12贴紧性良好地包覆支架主体的格子状支柱11的整个外表面的支架,查明即使因支架主体的扩张而使得支架骨架动了聚氨脂聚合

物层也追随之,保持了聚合物层与支架的位置关系。此外,查明妨碍血流的支架支柱的凸条突出结构被聚合物薄膜叠层而变平滑。

[0098] 比较例 1

[0099] 用前述日本特开平 11-299901 号公报中所述的方法,仅在支架主体的外周面上设置聚合物薄膜的覆膜,与实施例 1 同样地形成微细孔。用与实施例 1 同样的方法摄影所得到的支架的 X 射线透射像示于图 10 中。查明此支架如图 6 中所示,聚合物薄膜以点(线)接触嵌装支架主体的外周面,仅在接触点部分被固定。暗示在支架的扩张时此接触点滑动移动。

[0100] 把这些支架移植于兔颈动脉,在一个月后进行观察。其结果示于表 1 和图 11(a)、(b)、图 12。

[0101] 图 11(a) 表示比较例 1,图 11(b) 表示实施例 1。聚合物层的外侧是旧内膜,内侧是新生内膜。从图 11 可以看出,实施例 1((b) 图)与比较例 1((a) 图)相比其内膜肥厚薄。如图 12 中所示,在比较例 1 中因为支架支柱朝血流面凸出,故在支柱周围形成血栓,释放出来自血小板的增殖因子等,容易引起内膜肥厚。与此相反,在实施例 1 中因为血流面是平滑的聚合物层面,故血栓形成受到抑制。

[0102] 表 1 内膜肥厚的比较

[0103]

	内膜肥厚的厚度 ( $\mu\text{m}$ )	新生内膜 / 旧内膜面积比 (%)
比较例 1	304.6 (n = 7)	302.9
实施例 1	239.9 (n = 7)	266.7

[0104] 比较例 2

[0105] 调制含有螺旋二苯甲酮类的光反应性明胶 5%,肝素 2.5%和银粉末 0.1%的混合水溶液。把在比较例 1 中制成的支架水平静置,在支架内壁上每  $1\text{cm}^2$  上滴下  $20\mu\text{L}$  相当量混合水溶液,用 PTFE 制圆棒均质地拉延后进行光照射而使其固定。重复两次该操作。把像这样内壁被覆盖的支架在空气中用气囊导管扩张后,用 X 射线显微镜观察。所摄的 X 射线透射像见图 13。

[0106] 通过以上,查明在扩张前支架支柱存在的部分未涂布有药剂,通过扩张在支架支柱与聚合物薄膜之间产生滑动现象,药剂未涂布到的部分露出到表面上。在这里,在比较例 1 中所穿孔的微细孔在支架主体的扩张时支架柱如箭头 X 所示,在聚合物层上以滑动方式移动,微细孔的位置向 X 射线不透射性的支架支柱的里侧移动,结果在图 13 的 X 射线透射像上看不到。也就是说,微细孔被闭塞。因而,严密地设计的孔的直径与配置间隔因支架主体的扩张而变化,如图 8 中所示,孔密度也变化,暗示有引起内膜肥厚的问题的可能性。

[0107] 如果是第 6 发明的支架,则由于聚合物层贴紧于支架主体的整个外表面上而包覆它,所以可以赋予支架优秀的活体适应性,可以防止金属引起的过敏或血栓作用之类的给予人体组织的不良影响。而且,也没有支架扩张时的支架主体与聚合物层的错位。

[0108] (II) 第 2 发明的说明

[0109] 第 2 发明的支架的制造方法中所用的支架主体的尺寸、形状、材质与适用于第 1 发

明的支架主体是同样的。

[0110] 此外,柔软性聚合物薄膜的材料及其厚度,以及微细孔,外层用聚合物薄膜的外周面、内层用聚合物薄膜的内周面上所覆盖的活体内分解性聚合物,及其形成方法,此活体内分解性聚合物中所含有的治疗药剂,进而,覆盖外层用聚合物薄膜的外表面的润滑性物质,可以适用与对第 1 发明中的柔软性聚合物层的说明同样的说明。

[0111] 在第 2 发明的支架的制造方法中,外层用聚合物薄膜和内层用聚合物薄膜都通过离心分离成形法形成的。

[0112] 也就是说,最好是内周面为圆筒形,用圆筒形状的成形模,使此成形模绕其轴线旋转并且把外层用聚合物薄膜的树脂材料液供给到其中来离心成形外层用聚合物薄膜。

[0113] 此树脂材料液可以是聚合物的溶液,也可以是单体等的聚合性树脂材料液。

[0114] 虽然树脂材料液的供给与成形模的旋转哪个在先都可以,但是最好是把树脂材料液供给到旋转着的成形模。此外,最好是使树脂材料液的注入位置沿着成形模的轴线方向移动,把材料液均匀地供给到成形模内的大范围。

[0115] 外层用树脂材料液的膜形成在成形模的内周面上后,把支架主体供给到成形模的内部,接着,把用来成形内层用聚合物薄膜的树脂材料液供给到成形模内,进行离心成形。然后,在对其进行干燥、紫外线照射、加热处理等固化处理后,从成形模将成型体脱模,对此成型体施行穿孔处理。

[0116] 最好是沿着成形模内周面形成外层用树脂材料液的膜后,在实施干燥、紫外线照射等固化处理后把支架主体供给到成形模内。在把支架主体供给到成形模内之际,可以以原样把支架主体供给到成形模内,也可以将支架主体浸渍于树脂材料液进行预湿后供给到成形模内。

[0117] 在外层聚合物薄膜上形成前述活体内分解性聚合物的覆盖层时,也可以在把此活体内分解性聚合物用树脂材料液供给到成形模内形成第 1 层后,把上述嵌段化聚氨酯聚合物等弹性体用树脂材料液供给到成形模内而离心成形第 2 层。同样,在内层用聚合物薄膜上形成活体内分解性聚合物的覆盖层时,也可以在由上述嵌段化聚氨酯聚合物等树脂材料液离心成形第 1 层后,把成形用树脂材料液供给到成形模内而形成第 2 层。

[0118] 在形成活体内分解性聚合物的包覆层时,也可以用嵌段化聚氨酯聚合物等基材树脂材料液形成支架坯体,在脱模后把支架坯体浸渍于活体内分解性聚合物用树脂材料液中而形成包覆层。

[0119] 如上所述,对从成形模脱模的支架坯体穿微细孔。

[0120] 在活体内分解性聚合物的包覆层的活体内分解性聚合物中含有治疗药的场合,此治疗药最好是预先配合于前述活体内分解性聚合物溶液中。通过调整此活体内分解性聚合物的种类、分子量、包覆层的厚度等,可以设定治疗药向体内放出的时间或期间。

[0121] 在形成活体内分解性聚合物或润滑性聚合物的包覆层的场合,在形成此包覆层后进行激光加工而穿微细孔。

[0122] 再者,在第 2 发明中,也可以在一个支架中同轴地且相互间隔开若干间隔地配置两个或两个以上支架主体。这样的支架,支架主体彼此之间的部分可柔软地弯曲。

[0123] 实施例 2

[0124] 作为支架主体,采用图 2 中所示的直径 3.2mm、长度 20mm、厚度 0.2mm 的网状的支

架主体 10。

[0125] 图 3 是扩张后的金属制支架主体 10' 的侧视图。此金属制支架主体 10' 其直径为 8mm、长度为 20mm、厚度为 0.2mm。

[0126] 制造了在此金属支架主体 10 的内周面和外周面上包覆嵌段化聚氨酯聚合物薄膜 19 而成的支架。具体地说,使内径 3.5mm 的成形模以 6000rpm 旋转,一边使注入位置在成形模的轴线方向上移动一边向成型模中供给聚氨酯溶液,接着在 60℃ 下加热而形成厚度 50 μm 的外层用聚合物薄膜。向其中供给支架主体,同样一边使成形模旋转一边供给聚氨酯溶液而通过包膜化形成两面包覆的支架坯体。内层用聚合物薄膜的厚度为 30 μm。脱模后进行激光加工而制成支架。

[0127] 聚氨酯溶液是在四氢呋喃与二氧杂环乙烷的混合溶液中溶解重量百分比为 10% 的商品名 Capdiomat 的嵌段化聚氨酯 (Kontoron Cardiovascular Inc. 制) 的溶液。

[0128] 作为激光加工,用受激准分子激光器以 200 μm 的间隔大致均匀地打出直径 100 μm 的孔。在长轴方向上打出一排孔后,每次使支架坯体沿圆周方向旋转 15° 在全周上打出 24 排孔。

[0129] 把此支架移植于兔颈动脉,在一个月后进行观察。结果可以确认到内膜肥厚薄,并且抑制了血栓形成。

[0130] 通过第 2 发明方法所制造出的金属制支架,可以防止金属引起的抗血栓作用之类给予人体组织的不良影响。特别是,由于使聚合物薄膜包覆在支架主体的内周面和外周面上,所以可以赋予支架以优秀的活体适应性。

[0131] (III) 第 3 发明的说明

[0132] 第 3 发明的支架的制造方法中所用的支架主体的尺寸、形状、材质与适合于第 1 发明的支架主体是同样的。

[0133] 此外,柔软性聚合物薄膜的材料和厚度以及微细孔、外层用聚合物薄膜的外周面、内层用聚合物薄膜的内周面上所包覆的活体内分解性聚合物及其形成方法、此活体内分解性聚合物中所含有的治疗药、包覆外层用聚合物薄膜的外表面的润滑性物质可以适用与对第 1 发明中的柔软性聚合物层的说明同样的说明。

[0134] 在第 3 发明的支架的制造方法中,如图 14(a)、(b),以不卷入气泡方式把心轴慢慢地浸渍于树脂材料液中后,向铅直上方提起心轴,根据需要,施以干燥或紫外线照射等固化处理而形成如图 14(c) 的内层聚合物薄膜 32。

[0135] 在此树脂材料液为聚合物溶液时,作为固化处理使用干燥是合适的,在树脂材料液为单体液时,作为固化处理使用紫外线照射或加热固化是合适的。

[0136] 在本发明中,在此向上提起之际,通过逐渐减小向上提起速度,使心轴 31 的纵长方向上的内层聚合物薄膜 32 的膜厚分布均等化。此上拉速度,可以像图 14(f) 的实线 a 那样线性地减小,也可以像双点划线那样加速地减小。此外,虽然也可以考虑像虚线 c 那样逐渐减小减速的程度,但是通常最好是实线 a 或双点划线 b 的减速方案。虽然减速最好是连续地进行,但是不排除阶段地减速。

[0137] 接着,如图 14(d),外套于此有上述内层聚合物薄膜 32 的心轴 31 地装设支架主体 33,如图 14(e) 把此支架主体 33 慢慢地浸渍于树脂材料液中后,向铅直上方提起支架本体而形成外层聚合物薄膜。此向上提起速度也是,与前述内层聚合物薄膜 32 的场合同样,取

为逐渐减小的方式。

[0138] 固化处理外层聚合物薄膜后,通过拔出心轴 31,制造支架。再者,由于在所制造的支架中,内层聚合物薄膜和外层聚合物薄膜通常比支架主体 33 的两端要长而伸出,所以切除多余的伸出聚合物薄膜。

[0139] 如上所述,虽然聚合物薄膜形成用树脂材料液,可以是聚合物溶液,也可以是单体的液体,但是聚合物溶液不需要聚合处理,包膜形成简单,是最理想的。

[0140] 在第 3 发明中也与第 2 发明同样,通过在前述活体内分解性聚合物溶液中配合治疗药,包覆此活体内分解性聚合物溶液,可以形成含有治疗药的活体内分解性聚合物的包覆层。通过调整此活体内分解性聚合物的种类、分子量、包覆的厚度等,可以设定治疗药剂向体内放出的时间或期间。

[0141] 在外层聚合物薄膜固化后,在拔出心轴 31 前或拔出心轴 31 后,贯通内层聚合物薄膜 32 和外层聚合物薄膜地设置多个微细孔。此微细孔,最好是通过激光加工穿孔者。

[0142] 在第 3 发明中,在从所形成的支架拉出心轴的场合,与第 1 发明中的说明同样,通过向在支架表面上所形成的聚合物薄膜浸渍于使其略微膨润的、最好是以 10% 以下的体积膨胀率膨润的有机溶剂中而可容易地拉出心轴。虽然因聚合物薄膜的材质而异,但是在例如在聚合物薄膜使用嵌段化聚氨酯树脂的场合较好是把心轴浸渍于低级乙醇、更好是甲醇或乙醇、更好是甲醇中,较好是浸渍 1 ~ 30 小时,更好是浸渍 5 ~ 20 小时。借此,可容易地拉出心轴。

[0143] 在上述实施形态中,虽然如图 14(d),把一个支架主体 33 外套于心轴 31 上,但是也可以把两个或两个以上的支架相互间隔开若干间隔地外套。像这样所制造的支架,在支架主体彼此之间可柔软地弯曲。

[0144] 实施例 4

[0145] 作为支架主体,采用图 2 中所示的直径为 4mm、长度为 20mm、厚度为 0.2mm 的网状的支架主体 10。

[0146] 图 3 是扩张后的金属制支架主体 10' 的侧视图。此金属制支架主体 10' 的直径为 8mm、长度为 20mm、厚度为 0.2mm。

[0147] 制造了在此金属支架主体 10 的内周面和外周面上包覆嵌段化聚氨酯聚合物薄膜而成的支架。具体地说,把直径为 3.8mm 的不锈钢制心轴浸渍于聚氨酯溶液后向上提起,对其进行干燥而把聚氨酯包覆到 30  $\mu\text{m}$ ,在其上强行重合稍微扩张的金属支架主体,进而浸渍于聚氨酯溶液并向上提起,进行干燥而包膜化到 50  $\mu\text{m}$  厚,借此进行两面包覆,再进行激光加工后,切断两端的薄膜,向甲醇浸渍 12 小时并从心轴拔出支架。

[0148] 聚氨酯溶液是在四氢呋喃与二氧杂环乙烷的混合溶液中溶解重量百分比为 10% 的商品名 Capdiomat 的嵌段化聚氨酯 (Kontoron Cardiovascular Inc. 制) 的溶液。

[0149] 心轴的向上提起速度最初为 10mm/分,最后为 5mm/分,其间使向上提起速度线性地减小。用显微镜摄影向径向以高不锈钢切断的断面,测定壁厚的结果,查明浸渍时在相当于心轴的上端的断面上形成 78.6  $\mu\text{m} \pm 4.3 \mu\text{m}$ ,在相当于下端的断面上形成 80.1  $\mu\text{m} \pm 2.4 \mu\text{m}$  均质的薄膜。

[0150] 用受激准分子激光器以 200  $\mu\text{m}$  的间隔在此聚氨酯聚合物薄膜上大致均一地打出直径 100  $\mu\text{m}$  的孔。在长轴方向上穿出一排孔后,每次使支架坯体沿圆周方向旋转 15° 在全



周上穿出 24 排孔。

[0151] 比较例 3

[0152] 除了把心轴的向上提起速度取为恒定的 10mm/分之外,其它与实施例 4 同样地制造了支架。与实施例同样在径向断面上测定壁厚的结果,查明在浸渍时在相当于心轴的上端的断面上形成  $77.1\mu\text{m}\pm 3.1\mu\text{m}$ ,在相当于下端的断面上形成  $89.3\mu\text{m}\pm 4.2\mu\text{m}$  的与上下位置有关的薄膜厚度不同。由此确认到如果用本发明则聚合物薄膜的膜厚是均匀的。

[0153] 第 3 发明的设有聚合物薄膜的金属制支架,可以防止金属引起的抗血栓作用之类给予人体组织的不良影响。特别是,由于在支架主体的内周面和外周面上包覆聚合物薄膜,所以可以赋予支架以优秀的活体适应性。如果用本发明,则可以使此聚合物薄膜的膜厚均匀化。

[0154] (IV) 第 4 发明的说明

[0155] 第 4 发明的支架的制造方法中所用的支架主体的尺寸、形状、材质与适用于第 1 发明的支架主体是同样的。

[0156] 此外,就柔软性聚合物薄膜的材料及其厚度以及微细孔、外层用聚合物薄膜的外周面、内层用聚合物薄膜的内周面上所覆盖的活体内分解性聚合物,及其形成方法、此活体内分解性聚合物中所含有的治疗药剂、进而覆盖外层用聚合物薄膜的外表面的润滑性物质,可以适用与对第 1 发明中的柔软性聚合物层的说明同样的说明。

[0157] 在第 4 发明的支架的制造方法中,首先,在支架主体中内插管状内层用聚合物薄膜,并且外套管状的外层用聚合物薄膜。然后,把各聚合物薄膜熔接于支架主体上。

[0158] 在此溶接之际,给支架主体和聚合物薄膜以热量。作为此给出热量的机构,除了从外部加热的方法、高频感应加热的方法外,在支架主体由金属等导电性材料来构成时,可以采用靠通电电流或高频感应电流引起的焦耳热加热的方法、靠超声波振动产生的摩擦热加热的方法等。

[0159] 在此焊接之际,最好是相互压住地加压支架主体与个聚合物薄膜。为了进行此加压,最好是使心棒(心轴)穿入到管状的内层用聚合物薄膜内,朝缩径方向对外层用聚合物薄膜施加压力。此时,也可以采用由热收缩薄膜加压的方法。

[0160] 在施加压力时,虽然可以用压紧筒状的加压模的方法,但是使液体(例如油、水等)或气体(例如空气、氮气、氩气等)的压力介质的压力作用于聚合物薄膜的内、外周面是合适的。作为此方式,可以举例示出热静水压加压。

[0161] 在把心棒内插于由嵌段化聚氨酯聚合物组成的内层用聚合物薄膜和外层用聚合物薄膜所配合的支架主体中以使热媒体不浸入内层和外层聚合物薄膜的端部使其紧密接合并加热加压的场合,温度  $100\sim 300^{\circ}\text{C}$  左右,压力  $1\sim 20\text{MPa}$  左右,加热加压时间  $0.5\sim 10$  分左右是合适的。

[0162] 如上所述地对使聚合物薄膜包覆于支架主体的内外两周面的支架坯体穿微细孔。

[0163] 在第 4 发明中,在活体内分解性聚合物的包覆层中含有治疗药的场合,最好是此治疗药配合于上述活体内分解性聚合物溶液中。通过调整此活体内分解性聚合物的种类、分子量、覆层的厚度等,可以设定治疗药向体内放出的时间或期间。此外,在形成活体内分解性聚合物或润滑性聚合物的包覆层的场合,在形成此包敷层后进行激光加工而打微细孔。

[0164] 实施例 5

[0165] 作为支架主体,采用图 2 中所示的内径 3.1mm、外径 3.2mm、长度 20mm 的不锈钢制的网状的支架主体 10。

[0166] 图 3 是扩张后的支架主体 10' 的侧视图。此支架主体 10' 的外径为 8mm、长度为 20mm。

[0167] 此外,作为内层用聚合物薄膜采用内径 2.9mm、外径 3.1mm、长度 40mm 的管状的嵌段化聚氨酯聚合物薄膜,作为外层用聚合物薄膜采用内径 3.2mm 外径 3.4mm、长度 40mm 的管状的嵌段化聚氨酯聚合物薄膜。

[0168] 在此支架主体上内插入内层用聚合物薄膜,并且外套外层用聚合物薄膜,进而在此内层用聚合物薄膜中内插直径 2.9mm 的心棒。接着,连同此心棒装设于具有半圆筒形的内孔的下金属模内,在其上盖上具有半圆筒形的内孔的上金属模,在温度 160℃、压力 2MPa 下加热、加压 2 分钟,得到整体成形体。脱模后,进行激光加工而制成支架。

[0169] 作为激光加工,用受激准分子激光器以 200 μm 的间隔大致均一地打出直径 100 μm 的孔。在长轴方向上穿出一排孔后,每次使支架坯体沿圆周方向旋转 15° 而在全周上穿出 24 排孔。

[0170] 实施例 6

[0171] 代替金属模的加压加热,通过热静水压加压由聚合物薄膜加压熔接于支架主体上。也就是说,热媒体不浸入内层、外层薄膜间地热熔接内层、外层端部,把装设了聚合物薄膜的支架主体放进以油为介质的压力容器,在 160℃、10MPa 下进行 3 分钟加温加压,在内周面和外周面上包覆聚合物薄膜。其他与实施例 5 同样,如此来制造支架。

[0172] 把各实施例的支架移植于兔颈动脉,在一个月后进行观察。结果,确认到内膜肥厚很薄,并且可以抑制血栓形成。

[0173] 通过第 4 发明方法所制造的支架,可以防止金属引起的血栓作用之类给予人体组织的不良影响。特别是,由于使聚合物薄膜包覆支架主体的内周面和外周面,所以可以赋予支架优秀的活体适应性。

[0174] (V) 第 5 发明的说明

[0175] 图 15、16 是第 5 发明的支架的说明图。再者,图 15、16 是示意图,特别是对于厚度表示得比实际中显著厚。

[0176] 如图 15、16 中举例表示的,根据第 5 发明的实施形态的支架 41,同轴地排列多个支架主体 10,由聚合物薄膜 42 覆盖内外两周面,而且借助该聚合物薄膜 42 而使支架 41 整体化。

[0177] 第 5 发明的支架中所用的支架主体的尺寸、形状、材质,与适合于第 1 发明的支架主体是同样的。

[0178] 在第 5 发明中,此支架主体是多个,较好是 2 ~ 10 个,最好是 2 ~ 5 个,沿其纵长方向排列,在支架主体彼此之间形成有间隔,该间隔较好是支架主体的直径的 1 ~ 1000% 左右,更好是支架主体的直径的 1 ~ 500%,最好是支架主体的直径的 1 ~ 100% 左右。

[0179] 最好是支架主体彼此相互独立,相互间仅靠包覆聚合物薄膜连接。但是也可以支架主体的端部的圆周方向的一处彼此最好是由与支架主体同材料的线状件连接。即使圆周方向的一处彼此连接,支架的弯曲性也不那么受阻碍。通过由此线状体连接支架主体彼此,

可以提高支架的纵长方向的抗拉强度。但是,通过省略此线状体,支架的弯曲性显著提高。

[0180] 多个支架主体,最好是高精度、同轴地设置成一系列,内外两周面上包覆柔软的聚合物薄膜,成为连续筒状。此聚合物薄膜在支架主体的接缝彼此之间也设置成筒状,支架 41 的内周面和外周面的双方上从一端到另一端连续地设置聚合物薄膜 42。

[0181] 第 5 发明的柔软性聚合物薄膜的材料及其厚度以及微细孔、外层侧聚合物薄膜的外周面及内层侧聚合物薄膜的内周面上所覆盖的活体内分解性聚合物及其形成方法,此活体内分解性聚合物中所含有的治疗药,覆盖外层侧聚合物薄膜的外表面的润滑性物质,可以适用与在第 1 发明中说明的同样的说明。

[0182] 在第 5 发明中也是最好是聚合物薄膜的微细孔在把聚合物薄膜包敷于支架主体的内外周面后,通过激光器等进行打孔。

[0183] 在第 5 发明中,活体内分解性聚合物的包覆层,可以通过把支架浸渍于活体内分解性聚合物溶液中来形成。也可以浸渍于聚合物溶液向上提起后靠紫外线等促进聚合。在通过根据前述第 2 发明的离心成形法形成聚合物薄膜的场合,也可以也通过离心成形法形成活体内分解性聚合物层。如果在上述活体内分解性聚合物溶液中配合上述治疗药剂,则可以形成含有治疗药剂的包覆层。通过调整此活体内分解性聚合物的种类、分子量、包覆的厚度等,可以设定治疗药剂向体内放出的时间或期间。

[0184] 在制造第 5 发明的支架时,按照前述第 3 发明的方法,把心轴浸渍于聚氨酯等聚合物溶液中而圆筒形地包覆聚合物,在其上强行重合稍微扩张的金属支架主体,进而浸渍于聚合物溶液通过包膜化进行两面包覆,接着,进行激光加工后,切断两端的薄膜,拔出支架就可以了。

[0185] 此外,也可以制造一端封闭的筒状的包覆带,把它包覆于支架主体的外周面和内周面上。在把此包覆带包覆于支架主体的外周面和内周面时,把气体送到该包覆带内在该包覆带充分张开的状态下把支架插入该包覆带内,通过停止气体的送风使该包覆带收缩而紧密贴合于支架的外周面上就可以了。为了使包覆带包覆于支架主体的内周面上,把包覆带插入支架主体内,接着把气体供给到包覆带内使之扩径,使其紧密贴合于支架主体的内周面就可以了。最好切除从支架主体伸出的多余的包覆带。

[0186] 第 5 发明的支架,也可以通过根据前述第 2 发明的离心成形法来形成。

[0187] 即,使圆筒状的成形模绕其轴线高速旋转,供给聚合物薄膜用树脂材料液而形成外层用聚合物薄膜。此树脂材料液,可以是聚合物的溶液,也可以是单体等的聚合性的树脂材料液。根据需要,对其进行干燥或紫外线照射的固化处理后,与成形模中的外层用聚合物薄膜成为同心状地插入多个支架主体。接着使成形模高速旋转,向其内供给内层用聚合物薄膜的树脂材料液而形成内层用聚合物薄膜。通过干燥、紫外线照射使此内层用聚合物薄膜固化后,通过脱模,制造支架。

[0188] 实施例 7

[0189] 作为支架主体,采用图 2 中所示的直径 4mm、长度 13mm、厚度 0.2mm 的网状的支架主体 10。

[0190] 图 3 是扩张后的金属制支架主体 10' 的侧视图。此金属制支架主体 10' 的直径为 8mm、长度为 13mm、厚度为 0.2mm。

[0191] 制造了在三个该金属制支架主体 10 的内周面和外周面上包覆嵌段化聚氨酯聚合

物薄膜 42 而成的支架。具体地说,把心轴浸渍于聚氨酯溶液而圆筒形地包覆聚氨酯,在其上在各支架主体间隔开 2mm 的间隔地强行重合稍微扩张的三个金属支架主体,进而通过浸渍于聚氨酯溶液进行包膜化而进行两面包覆,进而进行激光加工在聚合物薄膜上打设微细孔后切断两端的薄膜,浸渍于甲醇而从心轴拔出支架。借此,得到内周面的聚合物薄膜的厚度 30  $\mu\text{m}$ ,外周面的聚合物薄膜的厚度 50  $\mu\text{m}$  的筒状成形体(支架坯体)。

[0192] 聚氨酯溶液是在四氢呋喃与二氧杂环乙烷的混合溶液中溶解重量百分比为 10% 商品名 Capdiomat 的嵌段化聚氨酯(Kontoron Cardiovascular Inc. 制)的溶液。

[0193] 对上述支架坯体,用受激准分子激光器以 200  $\mu\text{m}$  的间隔大致均匀地穿出直径 100  $\mu\text{m}$  的孔。在长轴方向上穿出一排孔后,每次使圆筒状聚合物薄膜沿圆周方向旋转 15° 在全周上穿出 24 排孔。

[0194] 比较例 4

[0195] 除了仅用一个长度 40mm 的支架主体之外,其他与实施例 7 同样地制造了支架。

[0196] 水平地配置这些实施例 7 和比较例 4 的支架,固定其一端,在另一端上加上 5g 的垂直向下的载荷时,在实施例 7 中是 5mm 的位移,与此相对照,比较例 4 的位移止于 0mm。

[0197] 再者,把实施例 7 的支架移植于兔颈动脉,在一个月后进行观察。结果,确认到内膜肥厚很薄,并且血栓形成受到抑制。

[0198] 第 5 发明的在内外两周面上设置聚合物包覆的金属制支架可以柔软地弯曲,并且防止金属引起的抗血栓作用之类给予人体组织的不良影响。

[0199] (VI) 第 6 发明的说明

[0200] 在前述第 5 发明中,如图 15、16 中所示,多个支架主体 10,最好是高精度地同轴地配置成一行,在内外两周面上包覆柔软的聚合物薄膜 42,成为连续筒状。此聚合物薄膜 42 在支架主体的接缝彼此之间也设置成筒状,在支架 41 的内周面和外周面的双方上从一端到另一端连续设置聚合物薄膜 42。

[0201] 如果是这种支架 41,则虽然由多个支架主体 10 来构成,因为在支架主体 10、10 彼此之间的部分处可以柔软地弯曲,故也可以容易地通过弯曲的脉管内,但是存在着以下这种问题。

[0202] 也就是说,在第 5 发明的支架中,因为柔软的聚合物薄膜从内周和外周两面完全紧密贴合于支架主体上,故在支架主体的扩张时该聚合物薄膜产生歪扭,存在着起皱或破损等问题。特别是,在排列几何学上变形而向半径方向扩张的支架主体时,各支架主体的变形复杂的场合,或变形的程度很大的场合,此问题是显著的。

[0203] 第 6 发明解决此问题。

[0204] 图 17(a) 是表示第 6 发明的支架的实施形态的透视图,图 17(b) 是沿图 17(a) 的 B-B 线剖视图,图 17(c) 是图 17(b) 的 C 部分的放大图。再者,图 17(b)、(c) 是示意图,特别是将厚度表示的比实际的厚度厚的多。

[0205] 如图 17 中举例示出的,根据第 6 发明的实施形态的支架 51,多个能够扩径的管状的支架主体 10 在其纵长方向上隔开间隔地排列,内外两周面被外侧聚合物薄膜 52 和内侧聚合物薄膜 53 包覆,而且靠该聚合物薄膜 52、53 整体化。

[0206] 第 6 发明的支架中所用的支架主体的尺寸、形状、材质,与适用于第 1 发明的支架主体是同样的。

[0207] 此外,支架主体的配置个数、支架主体彼此之间的间隔与第 5 发明的那些是同样的。

[0208] 此外,就柔软性聚合物薄膜的材料及其厚度以及微细孔、外层用聚合物薄膜的外周面及内层用聚合物薄膜的内周面上所覆盖的活体内分解性聚合物及其形成方法、此活体内分解性聚合物中所含有的治疗药剂、再有,覆盖外层用聚合物薄膜的外表面的润滑性物质,可以适用与就第 1 发明中的柔软性聚合物层的说明同样的说明。

[0209] 第 6 发明的支架,如前所述,在外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜之间支架主体可以错动,因此,其弯曲性、变形追随性优秀,故支架主体没有必要其总体形状一定是直管状,构成支架的多个支架主体中的一个或多个也可以是弯曲成大致 L 字形、大致く字形的弯管形状。也就是说,主刀医生也可以选择适应于将要留置的脉管的形状的总体形状。

[0210] 多个支架主体最好是高精度地同轴地配置成一列,内外两周面上包覆柔软的聚合物薄膜,成为连续筒状。此聚合物薄膜在支架主体的接缝彼此之间也以筒状存在,在支架 51 的内周面和外周面的双方上从一端到另一端连续地存在聚合物薄膜。

[0211] 在图 17 的支架 51 中,外侧聚合物薄膜 52 与内侧聚合物薄膜 53 在支架主体 10 的扩张时,为使聚合物薄膜 52、53 与支架主体 10 能够错动,使外侧聚合物薄膜 52 和内侧聚合物薄膜 53 与支架主体 10 非粘接,仅在支架主体 10、10 彼此之间的部分和支架主体 10 不存在的两端部处将外侧聚合物薄膜 52 与内侧聚合物薄膜 53 相粘接。在图 17 中,54 表示聚合物薄膜 52、53 的粘接部。

[0212] 这样一来,外侧聚合物薄膜 52 和内侧聚合物薄膜 53 与支架主体 10 非粘接,仅在支架主体 10、10 彼此之间与两端部分处外侧聚合物薄膜 52 与内侧聚合物薄膜 53 粘接的支架 1,可以例如应用前述第 4 发明的方法来制造。也就是说,是由两根管状聚合物薄膜夹入多个支架主体,在金属模内仅在支架主体 10、10 彼此之间与两端部分处将外侧聚合物薄膜 52 与内侧聚合物薄膜 53 热熔接的方法。

[0213] 再者,聚合物薄膜的微细孔,可以在通过上述制造方法在支架主体上包覆外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜后,通过激光器等打孔来设置。

[0214] 在这种支架中,支架主体 10 所存在的部分的外侧聚合物薄膜 52 和内侧聚合物薄膜 53 之间的空间 55 可以是单纯的空隙,也可以填充药剂、其他填充剂。在为单纯的空隙的场合,通过此部分被空气膨胀,可以防止聚合物薄膜 52、53 彼此的粘贴。

[0215] 此外,在填充药剂等的场合,作为填充物,可以举出含有肝素、低分子量肝素、水蛭素、阿加曲班、福尔马科林(フォルマコリン、Formacolin)、伐哌前列素、普罗斯塔莫林(プロスタモリン、Prostamolone)、普罗斯塔西林(プロスタキリン、Prostakilin)同源物、右旋糖酐、D-phe-pro-arg 氯甲基酮(ローフェプロールアルグクロロメチルケトン、D-phe-pro-arg chloromethyl ketone)、双嘧达莫、糖蛋白的血小板膜受体抗体、重组型水蛭素、凝血素抑制剂、血管庚炔、血管紧张素转换酶抑制剂、类固醇、纤维芽细胞生长因子拮抗剂、鱼油、 $\Omega$ 3-脂肪酸、组胺、拮抗剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、塞拉敏(セラミン、Seramin)、5-羟色胺拮抗剂、硫蛋白酶抑制剂、三唑并嘧啶(トリマゾールピリデイミン、Triazolopyrimidine)、干扰素、血管内皮增殖因子(VEGF)、纳巴霉素、FK506 等药剂的生理食盐水等水溶液、甘油、乙二醇、乙醇类等亲水性溶剂的溶液,无规(アタクチック)PP, EVA, 低分子量 PE, 硅油, 明胶, 骨胶原, 透明质酸, 茁霉多糖等。这些填充物也可以被赋予从

聚合物薄膜的微细孔慢慢释放出的缓释性。此外,也可以填充放射性物质或磁性粉体等,在此场合,在癌化脉管部位的治疗中,可以由放射线进行癌进展的抑制,由电磁感应发热进行癌的温热疗法。进而,通过填充磁性体,在对狭窄血管的支架留置后的治疗中,通过从体外施加磁力所产生的电磁感应使支架振动而刺激患部,通过将血管平滑筋细胞从合成型转变和或分化诱导成收缩型来抑制平滑肌细胞的过剩增殖。这种电磁感应引起的支架的发热、振动、微弱电流处理全都可以说是低侵袭的预后管理方法。

[0216] 这种填充物,在通过前述一例的方法制造支架之际,靠两根管状的聚合物薄膜夹入支架主体,把填充物注入通过仅在设在一方的最端部的支架主体 10 的最端部侧的端部分处热熔接外侧聚合物薄膜 52 与内侧聚合物薄膜 53 所形成的袋状的囊部分,热熔接邻接的支架主体 10 彼此之间的外侧聚合物薄膜 52 与内侧聚合物薄膜 53,通过逐次反复进行此填充物的注入和热熔接操作,可以填充于外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜之间。也可以是对每个前述袋状的囊改变填充物,从而使用多种填充物。

[0217] 在第 6 发明的支架中,也可以在不妨碍支架主体的扩径时的聚合物薄膜与支架主体的错动的范围内,外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜对支架主体部分地粘接。在此场合,例如,可以举出散点状地设置直径 1 ~ 1000  $\mu\text{m}$  左右的点状的粘接部,通过像这样部分地把聚合物薄膜粘接于支架主体上,可以提高支架的扩张时的内侧聚合物薄膜的扩张追随性。

[0218] 这样一来,在设置点状的粘接部的场合,例如,可以举出在外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜与支架主体之间的粘接预定部填充光固化性树脂,照射把光束直径缩小到与点状的粘接部的直径同等大小的激光等而使光固化性树脂固化进行粘接的方法。

[0219] 此外,也可以在像这样形成的粘接部进一步进行激光打孔。例如,可以在直径 50  $\mu\text{m}$  的点状的粘接部的几乎中央部形成直径 30  $\mu\text{m}$  左右的打孔,通过设置这种打孔,如前所述,可以促进血管内皮细胞的生长固定。

[0220] 此外,在第 6 发明的支架中,也可以在不阻碍支架主体的扩径时的聚合物薄膜与支架主体的错动的范围内,外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜在网状的支架主体的网眼部分处,部分地相互粘接。在此场合,例如,可以举出在网状的支架主体的网眼部分,也就是,支架层部分上点状地设置直径 1 ~ 10000  $\mu\text{m}$  左右的点状的粘接部,这样一来通过在支架缝隙部分处点状地粘接内外的聚合物薄膜间,也可以提高支架主体的扩张时的内侧聚合物薄膜的扩张追随性。

[0221] 这样,在支架缝隙部分设置点状的粘接部的场合也如前所述,可以举出在外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜之间的粘接预定部填充光固化性树脂,照射把光束直径缩小到与点状的粘接部的直径同等大小的激光等而使光固化性树脂固化来进行粘接的方法。此外,也可以采用在外周面上突出设置多个销子的加热辊,把在支架主体上包覆内外聚合物薄膜者装设于心轴(紧轴),用加热辊加热加压心轴上点状地把内外聚合物薄膜在支架缝隙部分处热熔接的方法。

[0222] 此外,也可以在像这样形成的粘接部上进一步进行激光穿孔,例如,可以在直径 50  $\mu\text{m}$  的点状的粘接部的几乎中央部上形成直径 30  $\mu\text{m}$  左右的穿孔,通过设置这种穿孔,如前所述,可以促进血管内皮细胞的生长固定。

[0223] 实施例 8

[0224] 作为支架主体,采用图 2 中所示的直径 4mm、长度 7mm、厚度 0.1mm 的网状的支架主

体 10。图 3 是扩张后的金属制支架主体 10' 的侧视图。此金属制支架主体 10' 的直径为 8mm、长度为 7mm、厚度为 0.1mm。

[0225] 分别用厚度 30 μm 的嵌段化聚氨酯聚合物薄膜包覆三个此金属支架主体 10 的内周面和外周面制造了整体化的支架。

[0226] 具体地说,把外径 3.8mm 的热塑性聚氨酯树脂(日本ミラクトラン制ミラクトラン E980)制的管子套装于交替地无凹凸地配置外径 3.5mm,1mm 长度的 SUS440 部分与 7mm 长度的 PTFE 部分的心轴,保管于 4℃ 的冷藏库中。以大致 1mm 间隔排列三个支架主体 10,把前述套装了树脂管的心轴插过其内侧。

[0227] 接着,把外径 4.3mm 的热塑性聚氨酯树脂(日本ミラクトラン制ミラクトラン E980)制的管子套装于外径 4.1mm 的 PTFE 制心轴上,把其端部与前述叠层套装上述三个支架主体与树脂管的心轴的端部对正中心地连接,在甲醇中一边施加超声波一边从心轴滑动外径 4.3mm 的管子,配置于三个支架主体之上。

[0228] 这样一来,从外侧起层叠外径 4.3mm 的树脂管,三个支架主体,外径 3.8mm 的树脂管,交互地成凹凸地配置外径 3.5mm 且 1mm 长度的 SUS440 部分与 7mm 长度的 PTFE 部分而成的心轴,在此状态下在可以压住支架主体 10 与支架主体 10 彼此之间与两端部分的结构金属膜内仅在支架主体 10 与支架主体 10 彼此之间与两端部分处热熔接外侧聚合物薄膜 52 与内侧聚合物薄膜 53,在支架主体的外周面上包覆外侧聚合物薄膜并且在支架主体的内周面上包覆内侧聚合物薄膜。支架主体彼此的间隔取为 1.0mm。

[0229] 比较例 5

[0230] 在实施例 8 中,作为支架主体,采用图 2 中所示的直径 4mm,长度 25mm,厚度 0.1mm 的网状的支架主体 10。使内径 4.1mm 的 PTFE 制成形模绕其轴线以 6000rpm 旋转,一边使注入位置在成形模的轴线方向移动一边向其中供给聚氨酯树脂的 10% THF 溶液,接着在 60℃ 下加热而形成厚度 30 μm 的外层用聚合物薄膜。以 1mm 间隔向其中配置三个支架主体,同样一边使成形模旋转一边供给聚氨酯树脂的 THF 溶液进行包膜化,借此除了全部粘接支架主体存在的外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜以外,其余的与实施例 8 同样地制造支架。内层用聚合物薄膜的厚度为 30 μm。

[0231] 分别扩张了实施例 8 和比较例 5 中制造的支架时,确认虽然实施例 8 的支架因为在聚合物薄膜间支架主体滑动而扩径,故聚合物薄膜中不产生歪扭或起皱,可以毫不费力地使其扩张,但是比较例 8 的支架因为聚合物薄膜与支架主体完全紧密接合,故聚合物薄膜中产生歪扭或起皱,不能承受支架的扩张或大的变形、弯曲。

[0232] 如果用第 6 发明,则在由聚合物薄膜包覆外周面和内周面而降低血栓发生性的支架中,能够柔软地弯曲,可以提供可以柔软地追随任何支架主体的变形、扩张的支架。

[0233] (VII) 第 7 发明的说明

[0234] 图 18(a) 是表示第 7 发明的支架的实施形态的透视图,图 18(b) 是沿图 18(a) 的 B-B 线断面的放大图,图 18(c) 是表示另一个实施形态的剖视图。

[0235] 如图 18 中举例所示,根据本实施形态的支架 61,是由外侧聚合物薄膜 62 和内侧聚合物薄膜 63 覆盖能够扩径的管状的网组成的支架主体 10 的内外两周面的支架。

[0236] 第 7 发明的支架中所用的支架主体的尺寸、形状、材质,与适应于第 1 发明的支架主体是同样的。

[0237] 此外,第7发明的支架,如前所述,在外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜之间处支架主体可以错动,因此,是变形追随性优秀的支架,故支架主体的总体形状没有必要一定是直管状,也可以是弯曲成大致L字形、大致<字形的弯管形状。也就是说,也可以是主刀医生选择适应于将要留置的脉管的形状的总体形状。

[0238] 在图18中,虽然取为用聚合物薄膜62、63仅包覆一个支架主体10,但是也可以是此支架主体有多个,例如2~10个,较好是2~5个,沿其纵长方向将其排列,在支架主体彼此之间形成有间隔,该间隔大小较好是支架主体的直径的0.1~1000%左右,更好是1~500%左右,该支架靠外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜整体化。

[0239] 在图18(a)、(b)的支架61中,外侧聚合物薄膜62和内侧聚合物薄膜63与构成支架主体10的网的支架支柱61A(支架主体10的格子状部)非粘接,在支架缝隙61B、也就是支架主体10的网眼部分处,外侧聚合物薄膜62和内侧聚合物薄膜63相粘接。在图18(a)中在支架缝隙61B部分用虚线表示的小圆表示粘接部64。再者,内侧聚合物薄膜63与外侧聚合物薄膜62在支架61的两端部的不存在支架主体10的部分处以带环状相粘接。

[0240] 形成在支架缝隙61B部分的粘接部64较好是直径5~500 $\mu\text{m}$ 左右,最好是50~300 $\mu\text{m}$ 左右的点状的粘接部。

[0241] 外侧聚合物薄膜62和内侧聚合物薄膜63的柔软性聚合物薄膜的材料及其厚度以及微细孔、外侧聚合物薄膜的外周面及内侧聚合物薄膜的内周面上所覆盖的活体内分解性聚合物及其形成方法、此活体内分解性聚合物中所含有的治疗药剂、再有覆盖外层用聚合物薄膜的外表面的润滑性物质,可以适用与就第1发明中的柔软性聚合物层的说明同样的说明。

[0242] 外侧聚合物薄膜62和内侧聚合物薄膜63与支架主体不粘接,在支架缝隙61B部分处点状地,此外在两端部分处带状地外侧聚合物薄膜62与内侧聚合物薄膜63粘接的支架61,例如,可以应用前述第4发明中所述的方法来制造。

[0243] 也就是说,虽然是由两条管状聚合物薄膜夹入支架主体,在金属模内仅在两端部分处热熔接外侧聚合物薄膜62与内侧聚合物薄膜63的方法,但是此时,在设置点状的粘接部的部分的外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜之间的粘接预定部预先填充光固化性树脂,照射把光束直径缩小到与点状的粘接部的直径同等大小的激光等而使光固化性树脂固化而被粘接。或者,也可以采用在外周面上突出设置多个销子的加热辊,把在支架主体上包覆内外聚合物薄膜者装设于心轴(紧轴),用加热辊加热加压心轴上点状地把内外聚合物薄膜在支架缝隙部分处热熔接的方法。

[0244] 再者,聚合物薄膜的微细孔可以在通过上述制造方法把外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜包覆于支架主体的内外周面后,通过激光器等进行穿孔而设置。

[0245] 在第7发明中,粘接部没有必要设在支架主体的所有的支架缝隙中,也可以仅设在一部分支架缝隙61B中。例如,也可以每隔一个、或每隔两个支架缝隙地设置,以便在邻接的支架缝隙中不形成粘接部。此外,如上所述,也可以在形成的粘接部上再进行激光穿孔,通过设置这种穿孔,如前所述,可以促进血管内皮细胞的生长固定。作为设置这种穿孔的方法,例如,也可以是在直径50 $\mu\text{m}$ 的点状的粘接部的几乎中央部形成直径30 $\mu\text{m}$ 左右的穿孔,或者在设置直径50 $\mu\text{m}$ 的点状的粘接部之际,通过使用缩径到50 $\mu\text{m}$ 的1064nm波长的YAG激光器与缩径到30 $\mu\text{m}$ 的266nm的4倍波YAG激光器的二波长混合激光器,同时进



行粘接与穿孔也是可能的。

[0246] 图 18(c) 示出在支架缝隙 61B 的一部分上设置粘接部 64, 此外, 在粘接部 64 上形成微细孔 65 的支架。

[0247] 在这种支架中, 支架主体 10 的支架缝隙 61B 部分的外侧聚合物薄膜 62 和内侧聚合物薄膜 63 的非粘接部, 可以是单纯的空隙, 也可以填充药剂、或其他填充剂。在作为单纯空隙的场合, 通过此部分被空气膨胀, 可以防止聚合物薄膜 62、63 彼此间的粘贴。

[0248] 此外, 在填充药剂的场合, 可以举出第 6 发明中的填充物, 分别可以得到与第 6 发明中的同样的效果。

[0249] 这种填充物, 在通过前述一例的方法制造支架之际, 把填充物注入通过用两个管状聚合物薄膜夹入支架主体, 仅在一方的端部分处热熔接外侧聚合物薄膜 62 与内侧聚合物薄膜 63 所形成的袋状的囊部分中, 借此可以填充于外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜之间。

[0250] 实施例 9

[0251] 作为支架主体, 采用图 2 中所示的直径 4mm、长度 7mm、厚度 0.1mm 的网状的支架主体 10。图 3 是扩张后的金属制支架主体 10' 的侧视图。此金属制支架主体 10' 直径为 8mm、长度为 7mm、厚度为 0.1mm。

[0252] 分别用厚度 30  $\mu$ m 的嵌段化聚氨酯聚合物薄膜包覆此金属支架主体 10 的内周面和外周面而制造了支架。

[0253] 具体地说, 把外径 3.8mm 的热塑性聚氨酯树脂 (日本ミラクトラン制ミラクトラン E980) 制的管子套装于外径为 3.5mm、在两端有 1mm 长度的 SUS440 部分、在它们之间配置了 7mm 长度的 PTFE 部分的心轴, 保管于 4°C 的冷藏库中。把前述套装了树脂管的心轴插过一个支架主体 10 的内侧。

[0254] 接着, 把外径 4.3mm 的热塑性聚氨酯树脂 (日本ミラクトラン制ミラクトラン E980) 制的管子套装于外径 4.1mm 的 PTFE 制心轴上, 把其端部与前述层叠套装支架主体与树脂管的心轴的端部对正中心地连接, 在甲醇中一边施加超声波一边从心轴滑动外径 4.3mm 的管子, 配置于支架主体之上。

[0255] 这样一来, 从外侧起层叠外径 4.3mm 的树脂管、支架主体、外径 3.8mm 的树脂管、外径 3.5mm 的心轴, 在此状态下在可以压住两端部分的结构金属膜内仅在两端部分处热熔接外侧聚合物薄膜与内侧聚合物薄膜。

[0256] 接着, 用在外周面上突出设置多个销子的加热辊, 加热加压装设了此在支架主体上包覆内外聚合物薄膜的支架的心轴而在支架缝隙部分处热熔接内外聚合物薄膜。此热熔接部的直径为大约 50  $\mu$ m, 热熔接部在支架主体的所有的支架缝隙部分形成。

[0257] 比较例 6

[0258] 在实施例 9 中, 作为支架主体, 采用图 2 中所示的直径 4mm, 长度 25mm, 厚度 0.1mm 的网状的支架主体 10。使内径 4.1mm 的 PTFE 制成形模绕其轴线以 6000rpm 旋转, 一边使注入位置在成形模的轴线方向移动一边向其中供给聚氨酯树脂的 10% THF 溶液, 接着在 60°C 下加热而形成厚度 30  $\mu$ m 的外层用聚合物薄膜。向其中配置支架主体, 同样一边使成形模旋转一边供给聚氨酯树脂的 THF 溶液进行包膜化, 借此相对于支架主体整体粘接外侧聚合物薄膜和内侧聚合物薄膜, 除此以外, 其余与实施例 9 同样地制造支架。内层用聚合物薄膜

的厚度为 30  $\mu\text{m}$ 。

[0259] 分别扩张实施例 9 和比较例 6 中制造的支架时,确认到虽然实施例 9 的支架因为在聚合物薄膜间支架主体滑动地扩径,故聚合物薄膜中不产生歪扭或起皱,可以不过度地使其扩张,但是比较例 6 的支架因为聚合物薄膜与支架主体完全紧密贴合,故聚合物薄膜中产生歪扭或起皱,不能耐受支架的扩张或大的变形、弯曲中。

[0260] 如果用第 7 发明,则在靠聚合物薄膜包覆外周面和内周面而降低血栓发生性的支架中,可以提供可柔软追随任何支架主体的变形、扩张的支架。

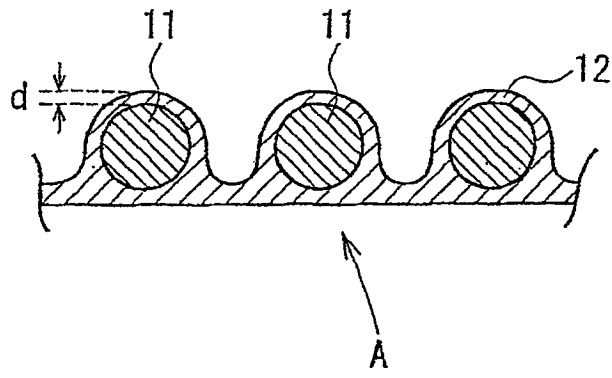


图 1

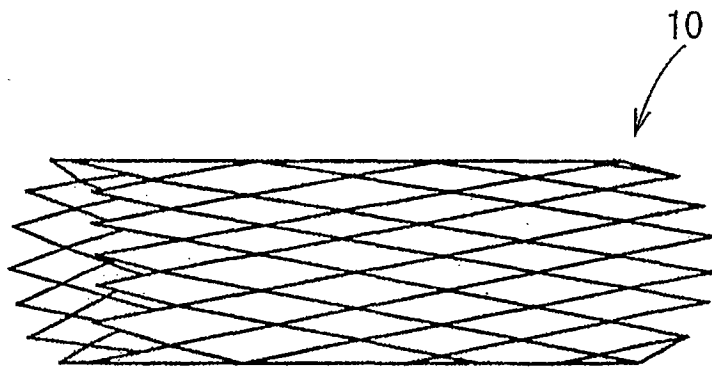


图 2

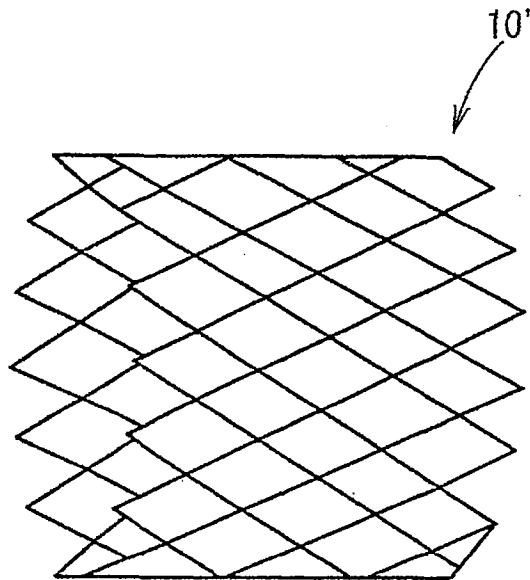


图 3

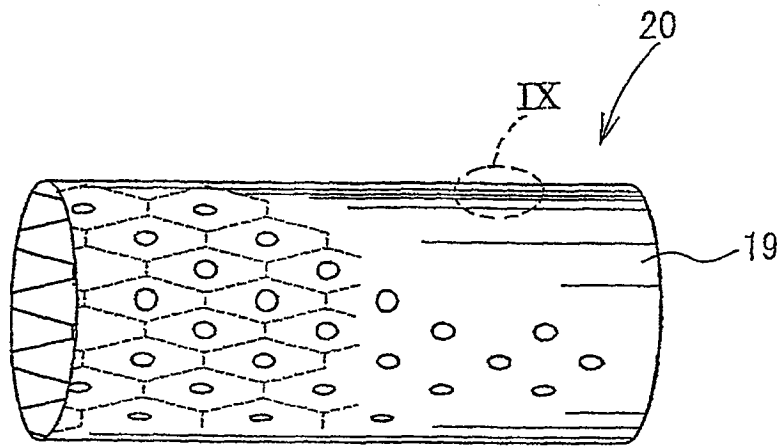


图 4

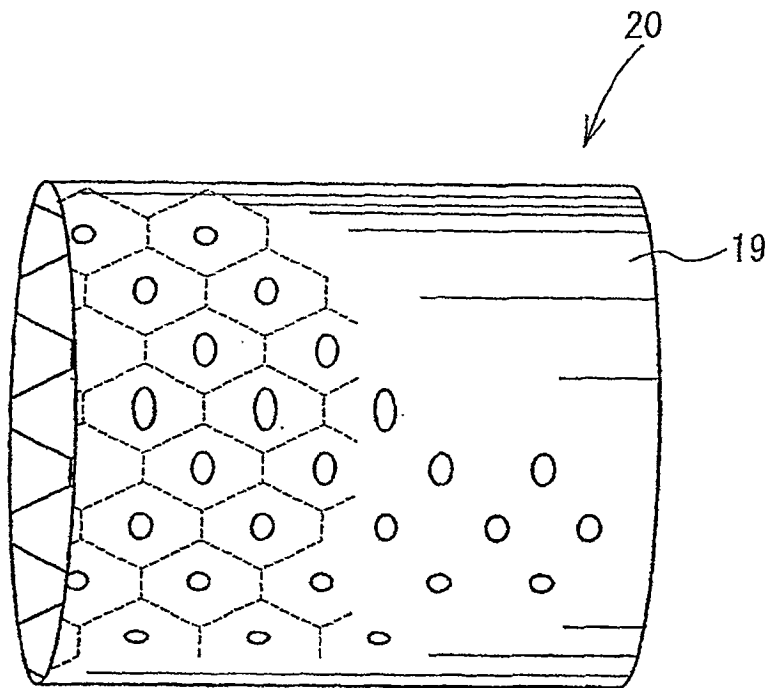


图 5

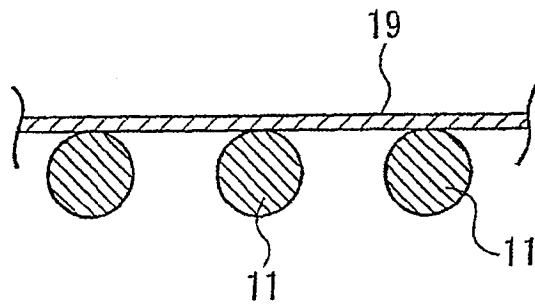


图 6

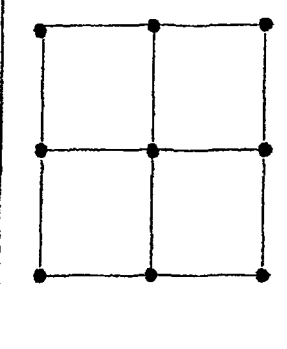
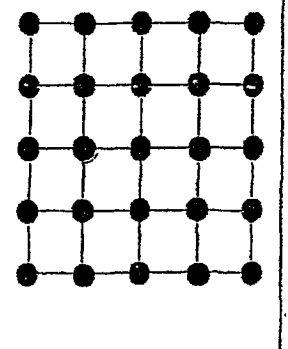
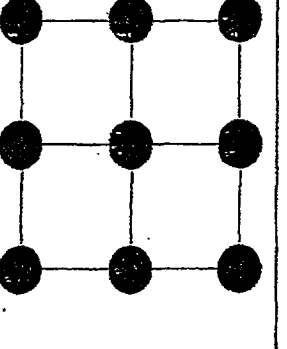
	图形	图形	图形
			
孔直径 (um)	30	50	100
配置间隔 (um)	250	125	250
孔密度 (%)	1.1	12.6	12.6

图 7

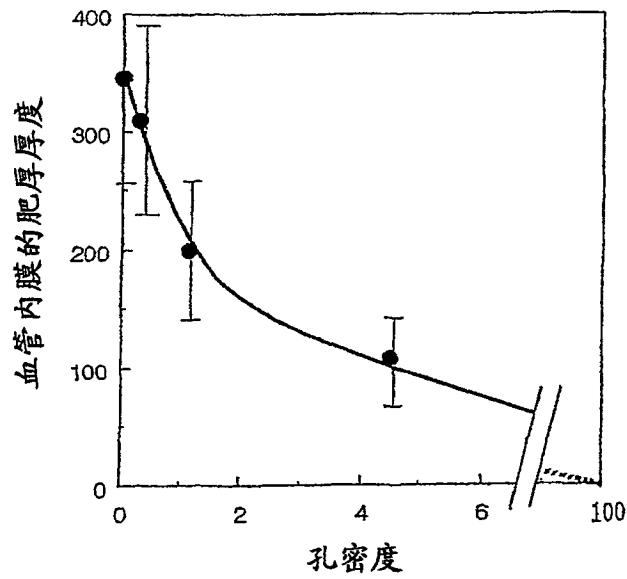


图 8

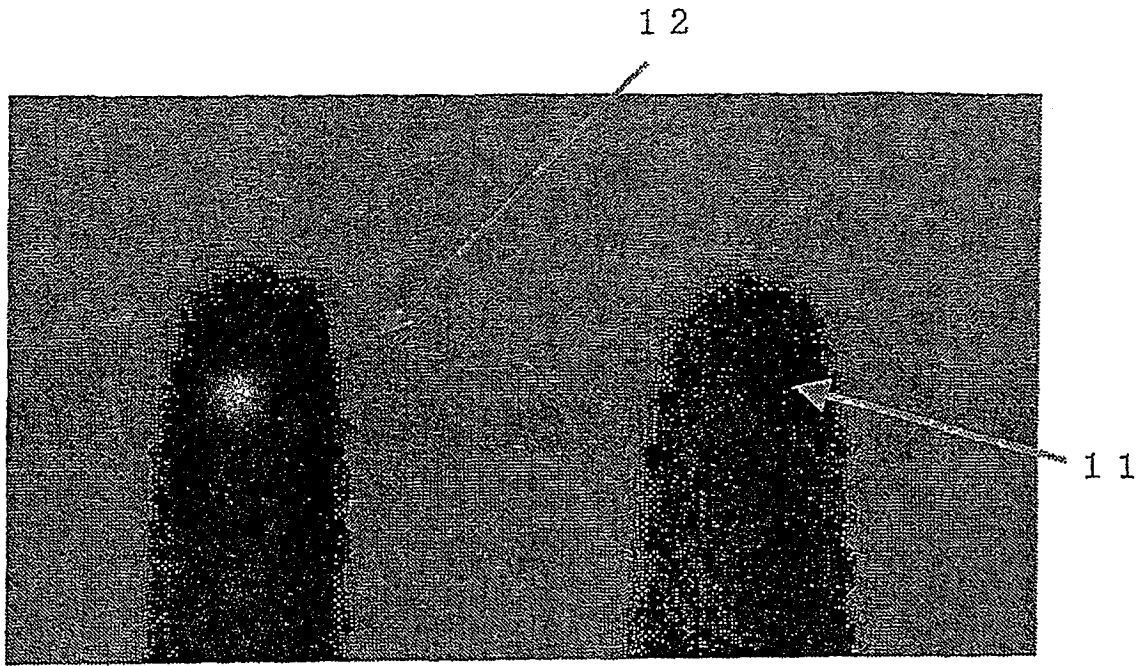


图 9

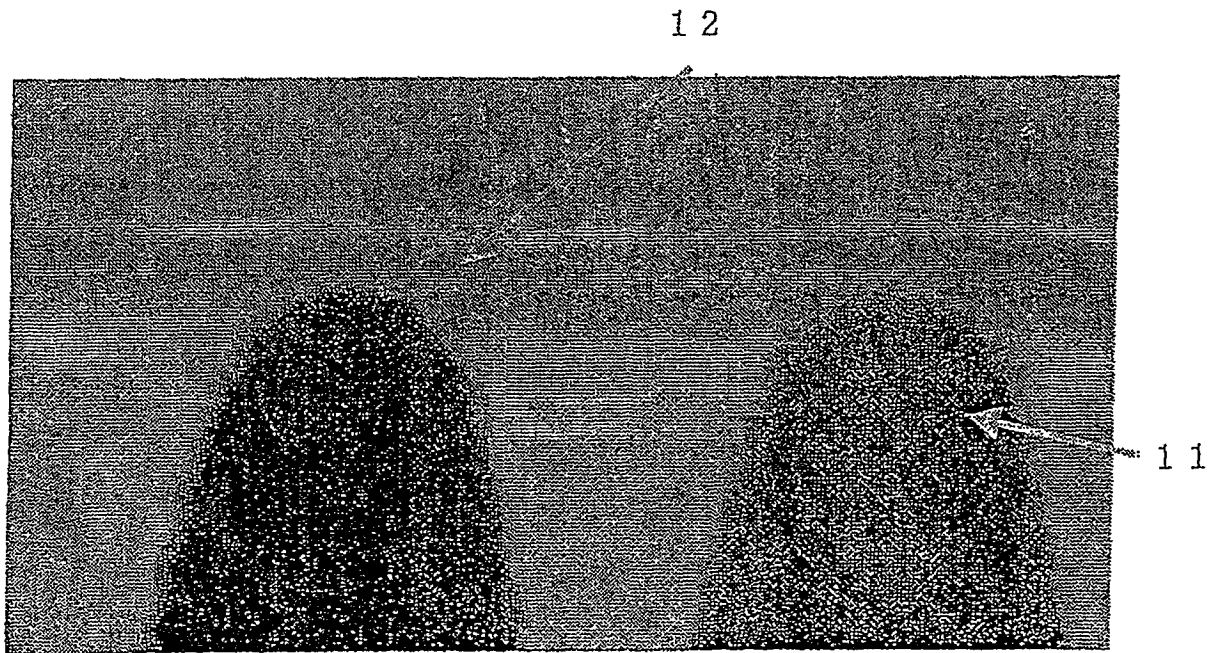


图 10

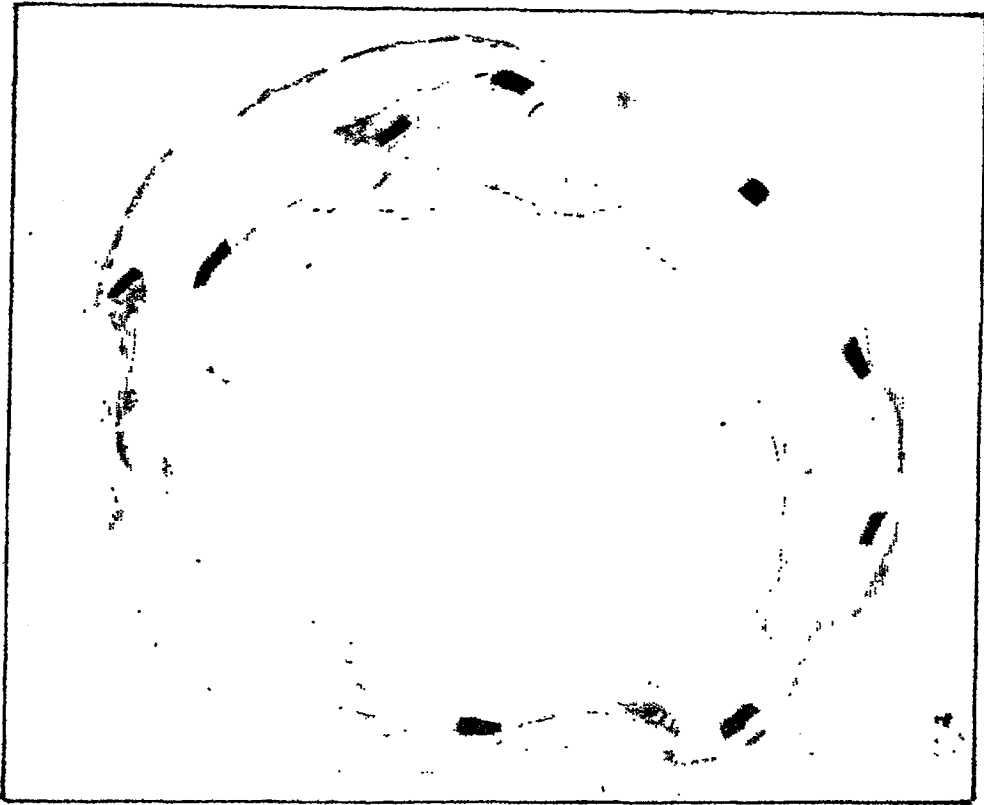


图 11a

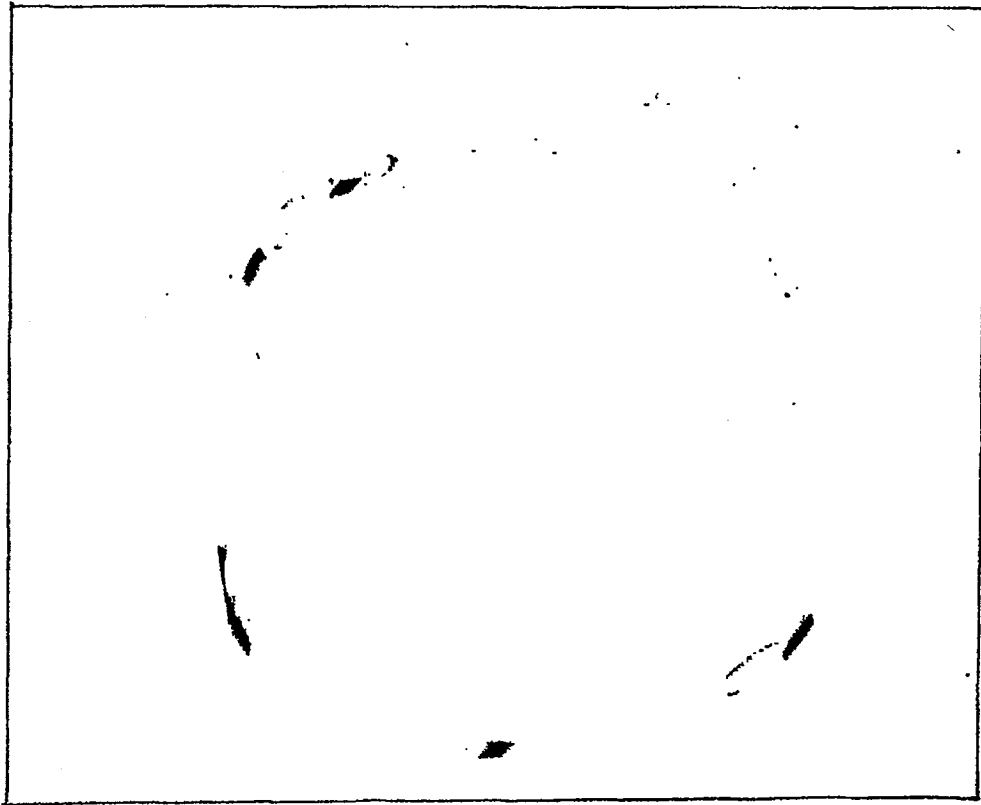


图 11b



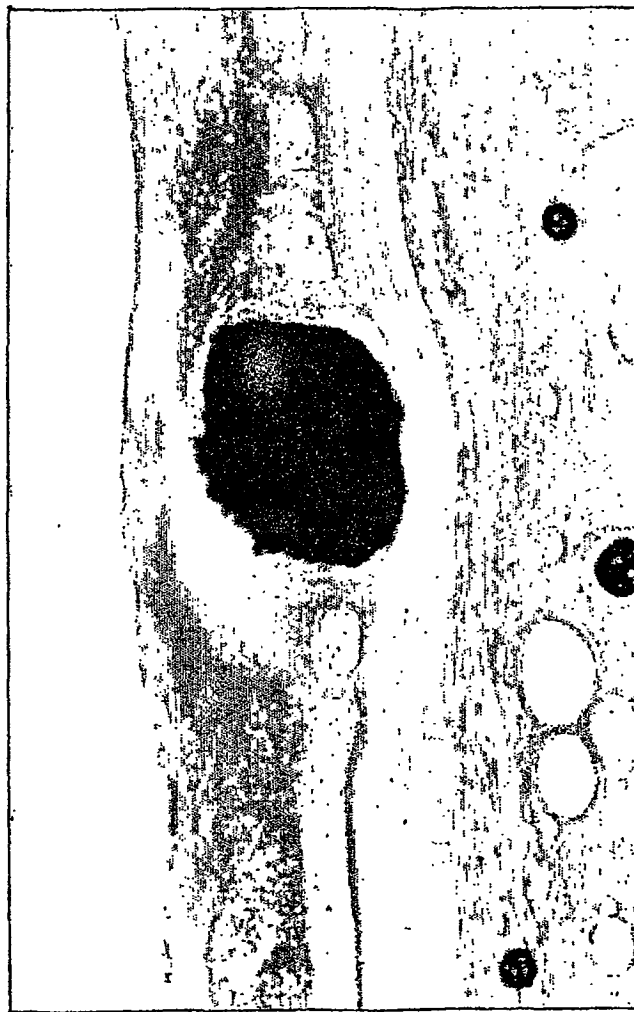
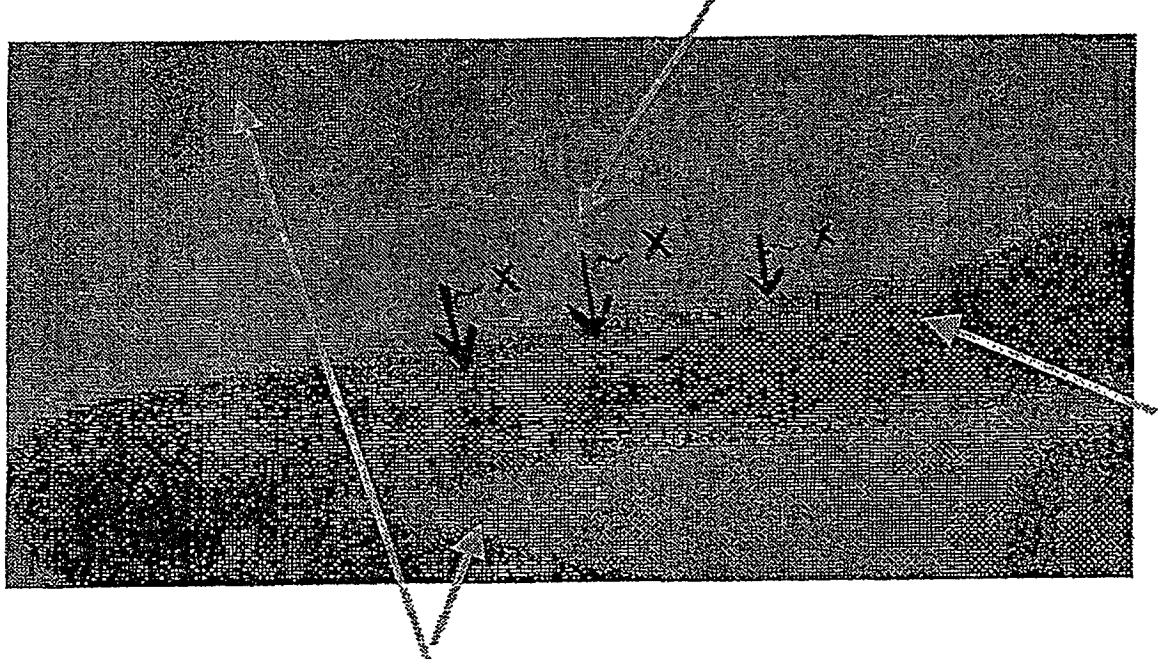


图 12

由于支架的扩张而露出的、在扩张前位于支架骨架里侧并未包覆的聚合物薄膜



被包覆着的聚合物薄膜（被包覆着部分是由银粉末而导致的X线透过性低的部分，反差大地被摄影）

图 13

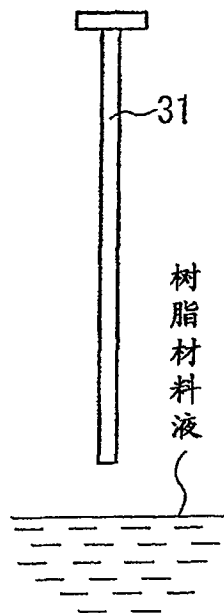


图 14a

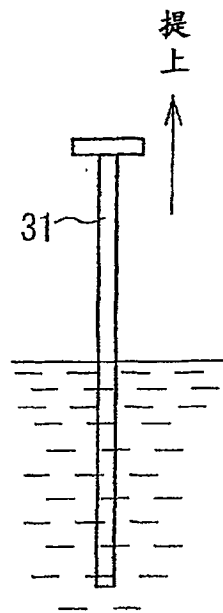


图 14b

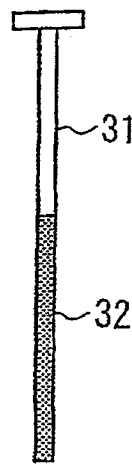


图 14c

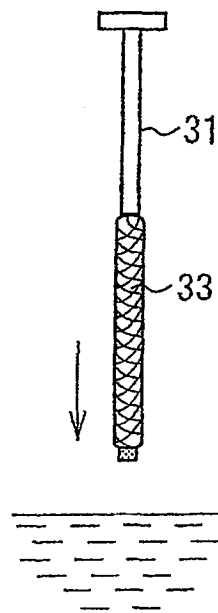


图 14d

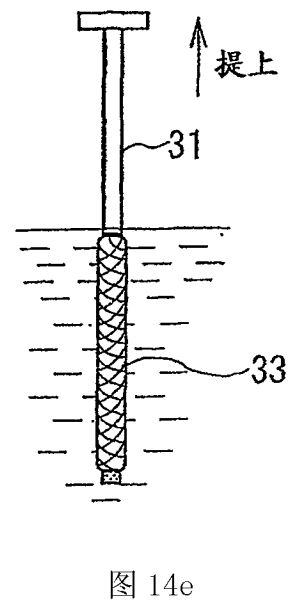


图 14e

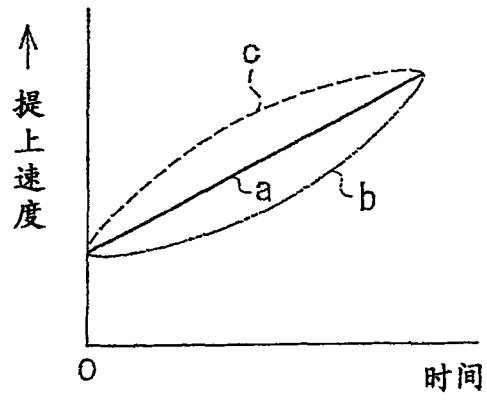


图 14f

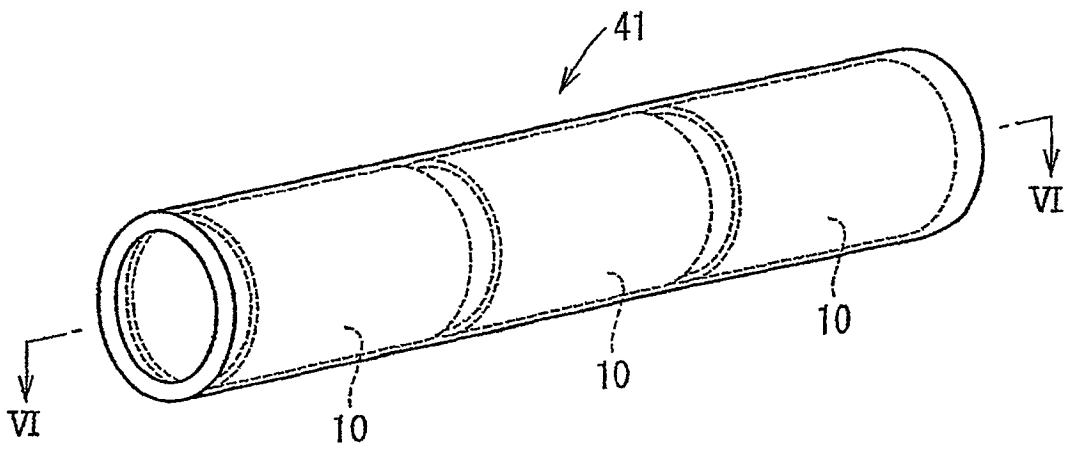


图 15

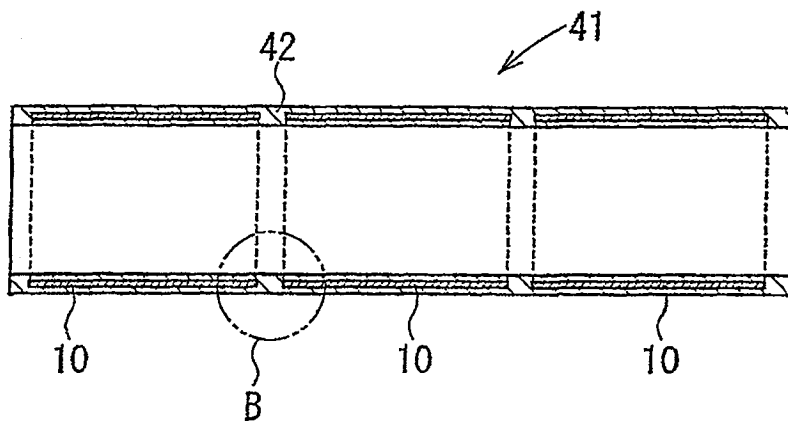


图 16a

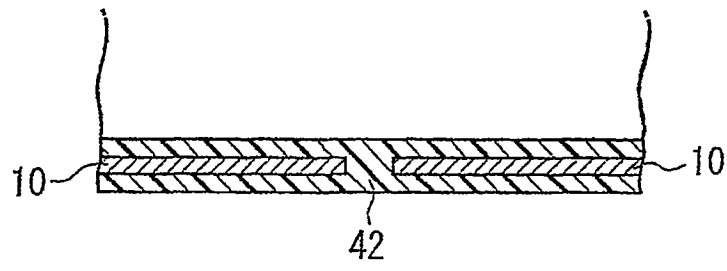


图 16b

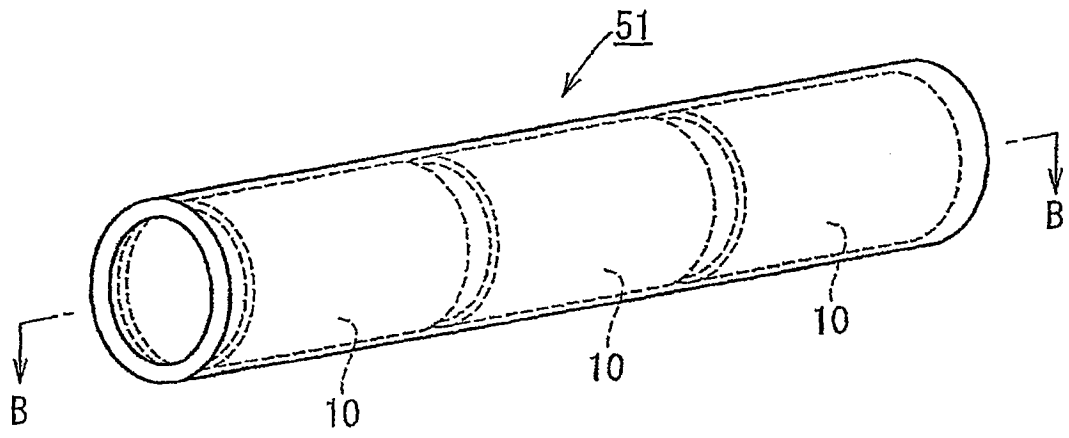


图 17a

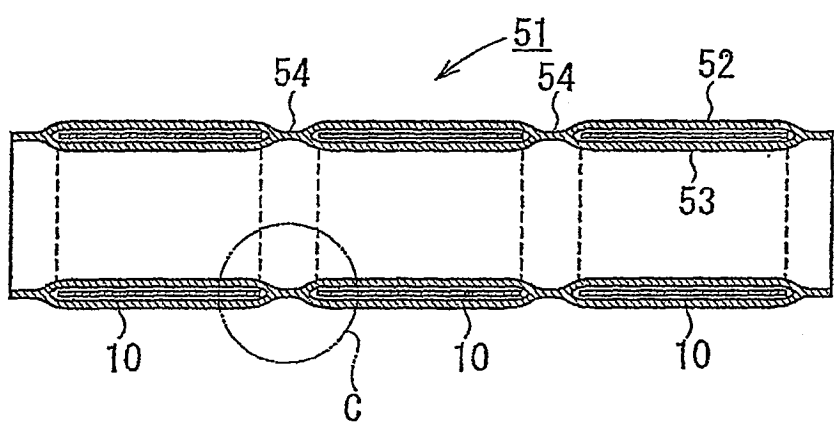


图 17b

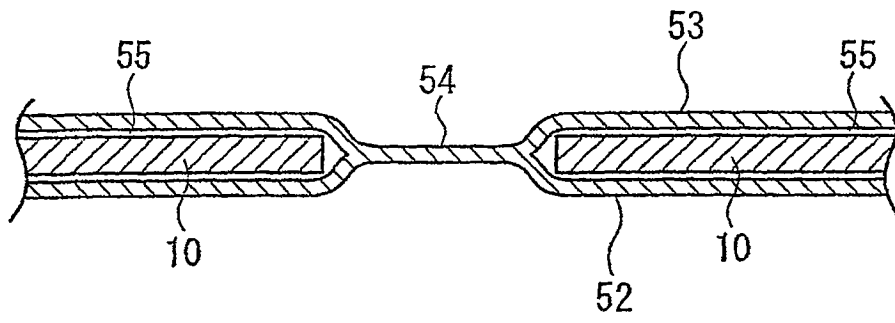


图 17c

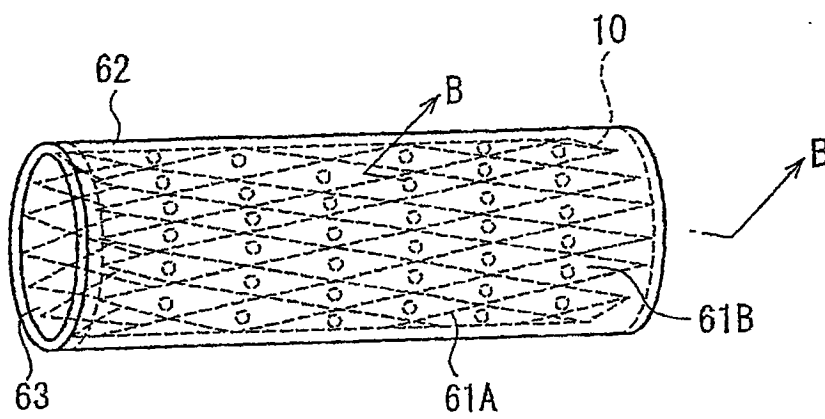


图 18a

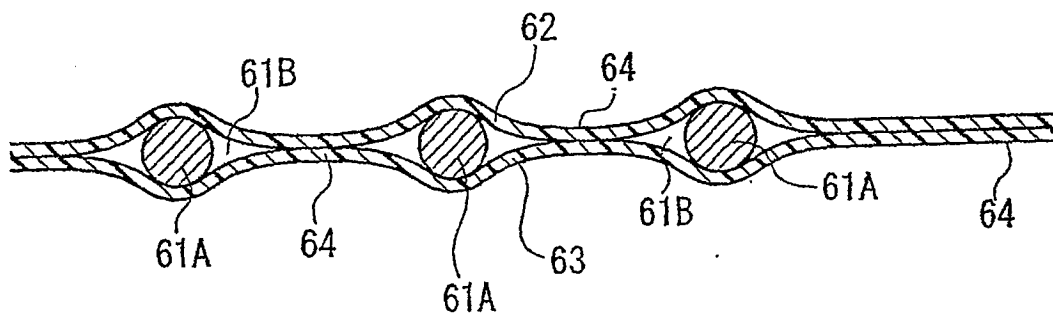


图 18b

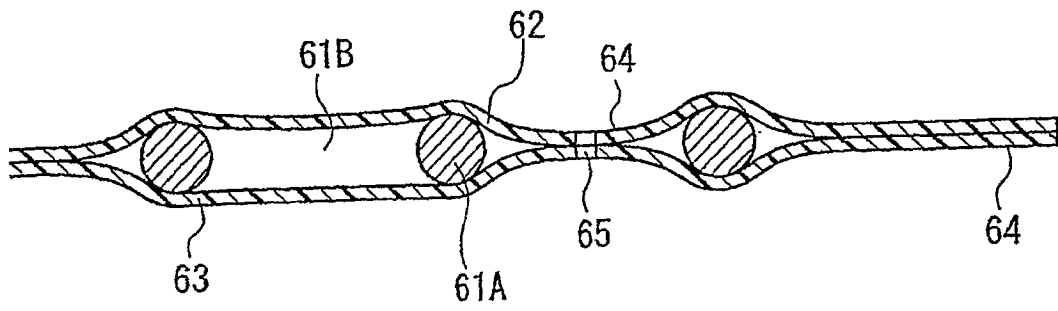


图 18c