

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Juli 2005 (21.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/065576 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61F 2/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/010077

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. September 2004 (07.09.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 61 940.2 24. Dezember 2003 (24.12.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **RESTATE TREUHAND & IMMOBILIEN AG** [CH/CH]; Mühlegasse 18, CH-6340 Baar (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KUTTLER, Marc** [DE/DE]; Basler Strasse 14, 12205 Berlin

(DE). **HARDER, Claus** [DE/DE]; Memelstrasse 7, 91080 Uttenreuth (DE). **MOMMA, Carsten** [DE/DE]; St.-Georg-Strasse 33, 18055 Rostock (DE). **MÜLLER, Heinz** [DE/DE]; Platenstrasse 9, 91054 Erlangen (DE). **LOOTZ, Daniel** [DE/DE]; Fritz-Reuter-Strasse 16, 18119 Rostock-Warnemünde (DE).

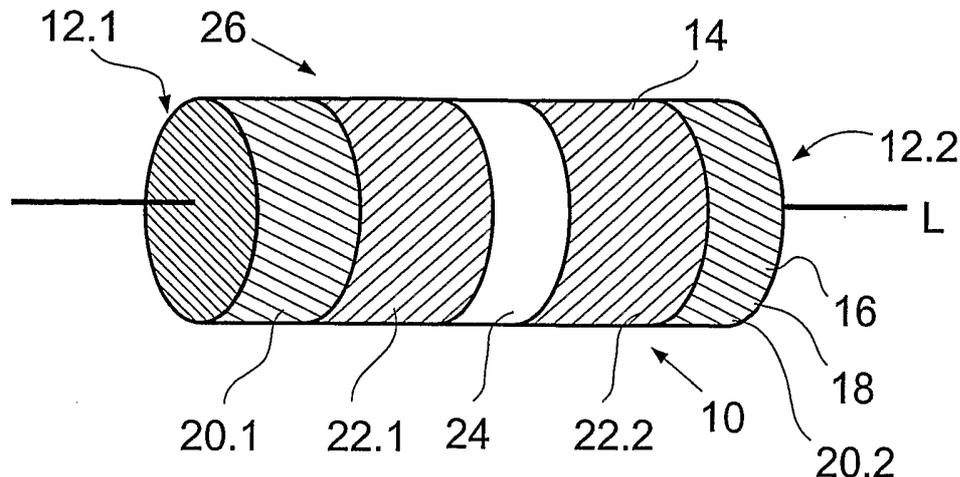
(74) **Anwalt: EISENFÜHR, SPEISER & PARTNER**; Anna-Louisa-Karsch-Str. 2, 10178 Berlin (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** CONTROL OF THE DEGRADATION OF BIODEGRADABLE IMPLANTS USING A COATING

(54) **Bezeichnung:** DEGRADATIONSSTEUERUNG BIODEGRADIERBARER IMPLANTATE DURCH BESCHICHTUNG



(57) **Abstract:** The invention relates to an endovascular implant, which is at least largely biodegradable and whose in vivo degradation can be controlled. To achieve this, the implant comprises a tubular base body, open on its end faces and consisting of at least one biodegradable material, said base body having an in vivo, location-dependent first degradation characteristic $D_1(x)$, in addition to a coating that covers the base body completely or in sections and consists of a biodegradable material, said coating having an in vivo, location-dependent second degradation characteristic $D_2(x)$. According to the invention, a location-dependent cumulative degradation characteristic $D(x)$ in one location (x) is made up of the sum of the respective degradation characteristics $D_1(x)$ and $D_2(x)$ in said location (x) and the location-dependent cumulative degradation characteristic $D(x)$ is predetermined by a variation of the second degradation characteristic $D_2(x)$ in such a way that the degradation in the given location (x) of the implant takes place over a predeterminable time period at a predeterminable degradation rate.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/065576 A1



(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein zumindest weitestgehend biodegradierbares endovaskuläres Implantat, dessen in vivo Degradation steuerbar ist. Dazu umfasst das Implantat einen rohrförmigen, an seinen Stirnseiten offenen Grundkörper aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei der Grundkörper eine in vivo eine ortsabhängige erste Degradationscharakteristik $D_1(x)$ besitzt, sowie eine den Grundkörper vollständig oder gegebenenfalls nur bereichsweise bedeckenden Beschichtung aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei die Beschichtung eine in vivo eine ortsabhängige zweite Degradationscharakteristik $D_2(x)$ besitzt, und wobei sich an einem Ort (x) eine ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik $D(x)$ aus der Summe der jeweils an dem genannten Ort (x) bestehenden Degradationscharakteristika $D_1(x)$ und $D_2(x)$ ergibt und die ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik $D(x)$ so durch Variation der zweiten Degradationscharakteristik $D_2(x)$ vorgegeben ist, dass die Degradation an dem genannten Ort (x) des Implantats in einem vorgebbaren Zeitintervall mit einem vorgebbaren Degradationsverlauf stattfindet.

Degradationssteuerung biodegradierbarer Implantate durch Beschichtung

Die Erfindung betrifft ein zumindest weitestgehend biodegradierbares endovaskuläres Implantat, dessen in vivo Degradation steuerbar ist.

In der Medizintechnik hat sich in den letzten Jahren die Implantation von endovaskulären Stützsyste-
men als eine der erfolgversprechenden therapeu-
5 tischen Maßnahmen zur Behandlung von Gefäßerkrankungen etabliert. So
hat z.B. in der interventionellen Therapie der stabilen Angina pectoris bei
koronarer Herzkrankheit die Einführung der Stents zu einer deutlichen Re-
duktion der Rate an Restenosen und damit zu besseren Langzeitresultaten
geführt. Ursächlich für den Nutzen der Stent-Implantation ist der höhere pri-
10 märe Lumengewinn. Durch den Einsatz von Stents kann zwar ein für den
Therapieerfolg primär notwendiger optimaler Gefäßquerschnitt erreicht wer-
den, allerdings initiiert die dauerhafte Anwesenheit eines derartigen Fremd-
körpers eine Kaskade von mikrobiologischen Prozessen, die zu einem all-
mählichen Zuwachsen des Stents führen können. Ein Ansatzpunkt zur Lö-

sung der Problematik besteht daher darin, den Stent aus einem biodegradierbaren Werkstoff zu fertigen.

Zur Realisation derartiger biodegradierbarer Implantate stehen dem Medizintechniker verschiedenartigste Werkstoffe zur Verfügung. Neben zahlreichen
5 Polymeren, die häufig zur besseren Biokompatibilität natürlichen Ursprungs oder zumindest an natürliche Verbindungen angelehnt sind, werden in jüngerer Zeit metallische Werkstoffe, mit ihren für die Implantate wesentlichen günstigeren mechanischen Eigenschaften favorisiert. Besondere Beachtung
10 finden in diesem Zusammenhang magnesium-, eisen- und wolframhaltige Werkstoffe. Eines der Probleme, die es bei der praktischen Umsetzung biodegradierbarer Implantate zu lösen gilt, ist das Degradationscharakteristik des Implantats in vivo. So soll zum einen sichergestellt sein, dass die Funktionalität des Implantats mindestens über den für die Therapiezwecke notwendigen Zeitraum aufrecht erhalten wird. Zum anderen sollte die Degradation
15 über das gesamte Implantat möglichst gleichmäßig verlaufen, damit nicht unkontrolliert Fragmente freigesetzt werden, die zu Ausgangspunkt ungewünschter Komplikationen sein können. Bekannte biodegradierbare Stents zeigen keine lokal abgestimmte Degradationscharakteristik.

Ausgehend vom Stand der Technik stellt sich damit die Aufgabe, ein biodegradierbares Implantat bereitzustellen, dessen Degradation ortsabhängig
20 optimiert werden kann.

Diese Aufgabe wird durch das endovaskuläre Implantat mit den in Anspruch 1 genannten Merkmalen gelöst. Dadurch, dass das Implantat

- einen rohrförmigen, an seinen Stirnseiten offenen Grundkörper aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei
25 der Grundkörper eine in vivo eine ortsabhängige erste Degradationscharakteristik $D_1(x)$ besitzt, sowie

- 5 - eine den Grundkörper vollständig oder gegebenenfalls nur bereichsweise bedeckenden Beschichtung aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei die Beschichtung eine in vivo eine ortsabhängige zweite Degradationscharakteristik $D_2(x)$ besitzt, und

- 10 - wobei sich an einem Ort (x) eine ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik $D(x)$ aus der Summe der jeweils an dem genannten Ort (x) bestehenden Degradationscharakteristika $D_1(x)$ und $D_2(x)$ ergibt und die ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik $D(x)$ so durch Variation der zweiten Degradationscharakteristik $D_2(x)$ vorgegeben ist, dass die Degradation an dem genannten Ort (x) des Implantats in einem vorgebbaren Zeitintervall mit einem vorgebbaren Degradationsverlauf stattfindet,

- 15 kann die Degradationscharakteristik des gesamten Stents örtlich in der gewünschten Weise optimiert werden.

Die Erfindung schließt demnach den Gedanken ein, dass die Degradation der Grundkörper des Implantats durch geeignete Beschichtung – im Extremfall aber auch durch Weglassen der Beschichtung – so angepasst wird, dass
20 die an einem Ort bestehende Degradationscharakteristik einen Abbau des Implantats in einem vorgebbaren Zeitintervall und mit einem vorgebbaren Degradationsverlauf ermöglicht.

Unter "Biodegradation" werden hydrolytische, enzymatische und andere stoffwechselbedingte Abbauprozesse im lebendem Organismus verstanden,
25 die zu einer allmählichen Auflösung zumindest großer Teile des Implantats führen. Synonym wird häufig der Begriff Biokorrosion verwendet. Der Begriff Bioresorption umfasst zusätzlich die anschließende Resorption der Abbauprodukte.

Für den Grundkörper geeignete Werkstoffe können beispielsweise polymerer oder metallischer Natur sein. Der Grundkörper kann auch aus mehreren Werkstoffen bestehen. Gemeinsames Merkmal dieser Werkstoffe ist ihre Biodegradierbarkeit. Beispiele für geeignete polymere Verbindungen sind
5 zunächst Polymere aus der Gruppe Cellulose, Kollagen, Albumin, Casein, Polysaccharide (PSAC), Polylactid (PLA) , Poly-L-lactid (PLLA), Polyglykol (PGA), Poly-D,L-lactid-co-glycolid (PDLLA/PGA), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Polyalkylcarbonate, Polyorthoester, Polyethylenterephthalat (PET), Polymalonsäure (PML), Polyanhydride, Polyphosphazene, Polyaminosäuren und deren Copolymere sowie Hyaluronsäure.
10 Die Polymere können je nach den gewünschten Eigenschaften des Beschichtungssystems in Reinform, in derivatisierter Form, in Form von Blends oder als Copolymere vorliegen.

Metallische biodegradierbare Werkstoffe basieren auf Legierungen von
15 Magnesium, Eisen oder Wolfram. Gerade die biodegradierbaren Magnesiumlegierungen zeigen ein ausgesprochen günstiges Degradationsverhalten, lassen sich gut verarbeiten und zeigen keine oder allenfalls geringe Toxizität, sondern scheinen vielmehr sogar den Heilungsprozess positiv zu stimulieren.

20 Der Grundkörper eines Stents setzt sich in der Regel aus einer Vielzahl von in einem bestimmten Muster angeordneten Stützelementen zusammen. Anwendungsbedingt - sei es z.B. bei der Dilatation oder sei es durch die Obstruktion des umgebenden Gewebes - werden die Stützelemente mit unterschiedlichen mechanischen Kräften belastet. Dies kann bei biodegradierbaren
25 Materialien unter anderem da zu führen, dass die unter Stress stehenden oder die zumindest zeitweise hohen mechanischen Belastungen ausgesetzten Bereiche der Stützelemente schneller abgebaut werden, als weniger belastete Bereiche. Unter anderem erlaubt es die vorliegende Erfindung diesem Phänomen entgegen zu wirken.

Auch die Beschichtung kann von den vorgenannten biodegradierbaren Werkstoffen gebildet werden. Selbstverständlich können auch mehrere verschiedene Werkstoffe in einem Implantat Einsatz finden, z.B. an unterschiedlichen Orten oder als Mehrschichtsysteme an einem bestimmten Ort des Implantats.

Unter "ortsabhängiger Degradationscharakteristik" im erfindungsgemäßen Sinne wird der zeitliche Verlauf (Degradationsverlauf) und das Zeitintervall in dem dieser Abbau stattfindet verstanden. Als erster Bezugspunkt für das Zeitintervall dient der Einfachheit halber der Zeitpunkt der Implantation selbst. Natürlich können auch andere Zeitpunkte herangezogen werden. Ein Ende des Zeitintervalls wird im Sinne der Erfindung als der Zeitpunkt verstanden, in dem mindestens 80 Gew.% der biodegradierbaren Implantatsmasse abgebaut sind oder die mechanische Integrität des Implantats nicht mehr besteht, d.h. das Implantat kann seine Stützfunktion nicht mehr wahrnehmen. Der Degradationsverlauf gibt an, mit welcher Geschwindigkeit die Degradation zu bestimmten Zeitpunkten im Zeitintervall abläuft. So kann beispielsweise durch entsprechende erfindungsgemäße Modifikationen erreicht werden, dass die Degradation des Implantats in den ersten beiden Wochen nach der Implantation durch geeignete Beschichtung stark verzögert wird und erst nach Abbau der Beschichtung durch die schnellere Degradation des Grundkörpers zügig voranschreitet. Um die Abbauprozesse geeignet ablaufen zu lassen, ist es daher notwendig, zum einen die Degradationscharakteristik des Grundkörpers an dem bestimmten Ort des Implantats zu kennen und zum anderen durch Aufbringung einer Beschichtung mit einer zweiten Degradationscharakteristik das Gesamtabbauverhalten des Implantats an diesem Ort zu beeinflussen. Die Degradationscharakteristika des Grundkörpers und der Beschichtung lassen sich mit Hilfe von in vitro Untersuchungen vorab abschätzen.

Vorzugsweise wird die Degradationscharakteristik der Beschichtung durch

30 - Variation seiner morphologischen Struktur,

- stoffliche Modifikation des Werkstoffs und/oder
- Anpassung einer Schichtdicke der Beschichtung

erreicht.

5 Durch Anpassung der Schichtdicke der Beschichtung kann die ortsabhängige Degradationscharakteristik des Implantats beeinflusst werden. Auch hier steht im Vordergrund, die Degradation an einem bestimmten Ort zeitlich und in ihrem Umfang zu steuern. So ist es je nach medizinischer notwendig, die Stützfunktion des Implantats über einen bestimmten Zeitraum, gegebenenfalls auch ortabhängig, aufrecht zu erhalten. Mit einer erhöhten Schichtdicke
10 kann der Abbau des Implantats an einem bestimmten Ort verzögert werden.

Unter 'morphologischen Strukturen' im erfindungsgemäßen Sinne wird die Konformation und Aggregation der die Beschichtung bildenden Verbindungen, insbesondere Polymere, verstanden. Dies beinhaltet den Typ der molekularen Ordnungsstruktur, die Porosität, die Oberflächenbeschaffenheit und
15 andere intrinsische Eigenschaften des Trägers, die ein Degradationsverhalten des der Beschichtung zugrunde liegenden biodegradierbaren Werkstoffs beeinflussen. Molekulare Ordnungsstrukturen umfassen amorphe, (teil-)kristalline oder mesomorphe Polymerphasen, die in Abhängigkeit von dem jeweils eingesetzten Herstellungsverfahren, Beschichtungsverfahren und
20 Umweltbedingungen beeinflussbar bzw. erzeugbar sind. Durch gezielte Variation des Herstellungs- und Beschichtungsverfahrens kann die Porosität und die Oberflächenbeschaffenheit der Beschichtung beeinflusst werden. Generell gilt, dass mit zunehmender Porosität der Beschichtung die Degradation schneller abläuft. Amorphe Strukturen zeigen gegenüber (teil-)kristallinen
25 Strukturen ähnliche Effekte.

Unter 'stofflicher Modifizierung' im Sinne der Erfindung wird sowohl eine Derivatisierung des biodegradierbaren Werkstoffs, insbesondere der Polymere, als auch die Zugabe von Füll- und Zusatzstoffen (Additiven) zum Zwecke der

Beeinflussung der Degradationscharakteristik verstanden. Die Derivatisierung umfasst beispielsweise Maßnahmen wie eine Vernetzung oder ein Ersetzen von reaktiven Funktionalitäten in diesen Werkstoffen. So ist beispielsweise hinlänglich bekannt, dass mit Erhöhung eines Vernetzungsgrades polymere Werkstoffe wie Hyaluronsäure langsamer abgebaut werden.
5 Auch diese Maßnahmen müssen durch etablierte in vitro Untersuchungen zunächst quantitativ erfasst werden, um eine Abschätzung der Degradationscharakteristik für das in vivo Verhalten abgeben zu können.

Die ortabhängige Degradationscharakteristik des Implantats wird vorzugsweise in Abhängigkeit von den in der Applikation zu erwartenden pathophysiologischen und/oder rheologischen Verhältnissen vorgegeben. Die pathophysiologischen Aspekte tragen dem Umstand Rechnung, dass in der Regel der Stent derart im Gefäß platziert wird, dass er mittig an der Läsion anliegt, d. h. das anliegende Gewebe an den Enden und im mittleren Bereich
15 des Stents unterschiedlicher Beschaffenheit ist und damit die Stützfunktion des Implantats zur Optimierung des Heilprozesses unterschiedlich lange aufrecht erhalten werden braucht. Weiterhin sind die auf das Implantat wirkenden Gewebswiderstände aufgrund der pathophysiologischen Veränderung ungleich, was dazu führen kann, dass an Orten stärkeren Widerstands
20 eine durch den resultierenden mechanischen Stress beschleunigter Abbau stattfinden würde.

Rheologische Aspekte tragen wiederum dem Umstand Rechnung, dass die Strömungsverhältnisse, insbesondere im Bereich der Enden und in mittleren Abschnitten des Stents unterschiedlich sind. So kann es an den Enden des
25 Stents zur einem beschleunigten Abbau des Implantats aufgrund der stärkeren Strömung kommen. Rheologische Parameter können insbesondere durch Vorgabe des Stentdesigns stark variieren und müssen im Einzelfall bestimmt werden. Durch Berücksichtigung der beiden genannten Parameter kann eine für die angestrebte Therapie optimale Degradation über die gesamte Dimension des Stents sicher gestellt werden.
30

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen und in der zugehörigen Zeichnung näher erläutert. Es zeigen:

5 Fig. 1 einen Stent mit einem rohrförmigen, an seinen Stirnseiten offenen Grundkörper, dessen Umlaufswandung mit einem Beschichtungssystem bedeckt ist;

Fig. 2a,2b einen schematischen Querschnitt entlang einer Längsachse eines Stents zur Illustration der Beschichtung nach einer ersten Variante und

10 Fig. 3a,3b einen schematischen Querschnitt entlang einer Längsachse eines Stents zur Illustration der Beschichtung nach einer zweiten Variante.

Die Fig. 1 zeigt stark schematisiert eine perspektivische Seitenansicht auf einen Stent 10 mit einem rohrförmigen, an seinen Enden 12.1, 12.2 offenen Grundkörper 14. Eine sich radial um eine Längsachse L erstreckende Umlaufswandung 16 des Grundkörpers 14 besteht aus in axialer Richtung nebeneinander angeordneten Segmenten, die sich wiederum aus einer Vielzahl von in einem bestimmten Muster angeordneten Stützelementen zusammensetzen. Die einzelnen Segmente werden über Verbindungsstege miteinander verbunden und ergeben zusammengefasst den Grundkörper 14. In der Fig. 1 wurde bewusst auf die Darstellung eines bestimmten Stentdesigns verzichtet, da dies zu Zwecken der Darstellung der Erfindung nicht notwendig ist und zudem für jedes Stentdesign eine individuelle Anpassung auch einer Beschichtung an die jeweils gegebenen geometrischen Faktoren und anderen Parameter notwendig ist. Stentdesigns unterschiedlichster Ausbildung sind in sehr großer Vielfalt aus dem Stand der Technik bekannt und werden hier nicht näher erläutert. Festzuhalten bleibt lediglich, dass alle gängigen Stents 10 ein wie auch immer geartetes rohrförmiges Grundgerüst 14 aufweisen, das eine umlaufende Umlaufswandung 16 umfasst. Im folgenden wird daher eine äußere Mantelfläche 18 der Umlaufswandung 16 mit der sich

ggf. aus einer Vielzahl von vorhandenen Stützelementen gebildeten äußeren Umlauffläche dieser Stützelemente gleichgesetzt.

Beispielhaft kann der Stent 10 aus einer biodegradierbaren Magnesiumlegierung, insbesondere WE43, geformt sein. Infolge des Übergangs und seinem nicht expandierte Zustand in seinen expandierten Zustand während der Dilatation des Stents 10 im Körper werden die einzelnen Stützelemente, insbesondere an ihren Gelenkpunkten unterschiedlich stark mechanisch beansprucht. Dies kann dazu führen, dass sich das metallische Gefüge z. B. aufgrund von Mikrorissbildungen verändert. In der Regel wird an Punkten, an denen ein besonders hoher mechanischer Stress auftritt, eine besonders rasche Degradation erfolgen. Weiterhin sind die einzelnen Stützelemente in ihren Abmessungen je nach vorliegendem Stentdesign unterschiedlich dimensioniert. Es versteht sich von selbst, dass Stützelemente mit einem größeren Umfang langsamer abgebaut werden, als entsprechend filigrane Strukturen im Grundgerüst. Zielsetzung für ein zufriedenstellendes Abbauverhalten des Implantats sollte daher sein, eine Art Faktbildung aufgrund dieser unterschiedlichen Degradationscharakteristik entgegen zu wirken. Die ortsabhängige Degradationscharakteristik des Grundkörpers wird im folgenden mit dem Kürzel $D_1(x)$ ausgedrückt.

Der Stent 10 der Fig. 1 zeigt in stark schematisierter Weise ein Beschichtung 26, bei der mehrere Abschnitte 20.1, 20.2, 22.1, 22.2, 24 der äußeren Mantelfläche 18 der Umlaufswandung 16 aus in ihrer Degradationscharakteristik $D_2(x)$ divergierenden biodegradierbaren Werkstoffen geformt sind. Beispielhaft für einen geeigneten Werkstoff für die Beschichtung 26 wird hier ein Polymer auf Basis von Hyaluronsäure angegeben. Hyaluronsäure zeigt nicht nur ein günstiges Abbauverhalten, sondern lässt sich auch besonders einfach verarbeiten und besitzt zusätzlich positive physiologische Effekte. Die Degradationscharakteristik $D_2(x)$ lässt sich beispielsweise derart beeinflussen, dass ein bestimmter Vernetzungsgrad durch Umsetzung mit Glutaraldehyd vorgegeben wird. Je höher der Vernetzungsgrad ist, umso langsamer wird sich die Hyaluronsäure zersetzen.

Zur Aufbringung einer Beschichtung auf den Stent sind zahlreiche Verfahren entwickelt worden, wie beispielsweise Rotationszerstäubungsverfahren, Tauchverfahren und Sprühverfahren. Die Beschichtung bedeckt zumindest bereichsweise die Wandung bzw. die einzelnen die Stützstruktur ausbildenden Streben des Stents.

In den einzelnen Abschnitten 20.1, 20.1, 20.2, 22.1, 22.2, 24 unterscheidet sich die Degradationscharakteristik $D_2(x)$. So kann - wie im einzelnen noch näher erläutert wird - vorgesehen sein, dass die Abschnitte 20.1 und 20.2 an den Enden 12.1, 12.2 des Stents 10 eine beschleunigte Degradationscharakteristik $D_2(x)$ zeigen, wohingegen die mehr in der Mitte angeordneten Abschnitten 22.1, 22.2 und 24 langsamer degradieren. Dies hat wiederum zur Folge, dass bei vorausgesetzter gleicher Degradationscharakteristik $D_1(x)$ des Grundkörpers ein Abbau an den Ende des Stents 10 schneller abläuft. Dies ist insofern sinnvoll, als dass die zu behandelnde Läsion bei richtiger Applikation des Stents 10 mittig gegenüber von den Abschnitten 22.1, 22.2 und 24 liegen sollte. Demnach addieren sich die Degenerationscharakteristika $D_1(x)$ und $D_2(x)$ zu einer kumulierten ortsabhängigen Degenerationscharakteristik für das Implantat.

Die Fig. 2a, 2b, 3a, 3b, 4 und 5 zeigen - in jeweils stark schematisierter Weise - einen Schnitt entlang der Längsachse L des Stents 10 und zwar jeweils nur einen der sich dabei ergebenden zwei Schnitte durch die Umlaufswandung 16. Zuvor wird jedoch kurz auf die zugrundeliegenden Prinzipien bei der Ausgestaltung der Beschichtung eingegangen.

Eine Degradationscharakteristik $D_2(x)$ einer Beschichtung an einem bestimmten Ort (x) hängt im wesentlichen von Faktoren wie

- einer Schichtdicke der Beschichtung,
- einer morphologischen Struktur der Beschichtung und

- einer stofflichen Modifizierung der Beschichtung.

Eine Erhöhung der Schichtdicke der Beschichtung verlängert die Dauer der Degradation. Es bestehen fundierte theoretische als auch praktische Modellsysteme, die eine Abschätzung des späteren in vivo Verhaltens ermöglichen.

- 5 Schließlic häng die lokale Degradationscharakteristik $D_2(x)$ von der morphologischen Struktur und stofflichen Modifikationen der Beschichtung ab. So kann insbesondere die Porosität der Beschichtung variiert werden, wobei eine erhöhte Porosität zu einer beschleunigten Degradation führt. Zur stofflichen Modifikation kann beispielsweise vorgesehen sein, Additive den Trägern beizumengen, die den enzymatischen Abbau verzögern. Ebenso kann
10 eine Verzögerung des Abbaus bei Beschichtungen auf Polysaccharidbasis durch Erhöhung eines Vernetzungsgrades erfolgen.

- Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass durch geeignete Vorgabe der Degradationscharakteristik $D_2(x)$ der Beschichtung 26 die kumulierte
15 Degradationscharakteristik $D(x)$ vorgebbar ist, sofern die Degradationscharakteristik $D_1(x)$ des Grundkörpers bekannt ist.

Eine Anpassung der einzelnen Abschnitte der Beschichtung des Stents wird dabei auch in Abhängigkeit von den in der Applikation zu erwartenden pathophysiologischen und rheologischen Verhältnissen durchgeführt.

- 20 Unter den pathophysiologischen Verhältnissen wird hier die durch Krankheit in dem gestenteten Gefäßbereich veränderte Gewebsstruktur verstanden. In der Regel wird der Stent so platziert, dass die Läsion, d. h. bei koronaren Applikationen in der Regel die fibroatheromatöse Plaque, etwa im mittleren Bereich des Stents liegt. Mit anderen Worten, die anliegenden Gewebsstrukturen divergieren in axialer Richtung über die Länge des Stents und damit ist
25 auch unter Umständen lokal eine andere Therapie indiziert.

Unter den rheologischen Verhältnissen werden die Strömungsverhältnisse verstanden, wie sie sich nach Implantation des Stents in den einzelnen Längsabschnitten des Stents einstellen. Erfahrungsgemäß hat sich gezeigt, dass die Enden des Stents stärker als die mittleren Bereiche des Stents umströmt werden. Dies kann zur Folge haben, dass eine Degradation des Trägers in den Endbereichen erhöht ist.

Eine zu schnelle Degradation kann den Heilungsprozess nicht unterstützen. Durch gezielte Vorgabe des Zeitintervalls, in dem an einem bestimmten Ort (x) der Abbau erfolgen soll, kann einer solchen Fehlentwicklung vorgebeugt werden.

Als biodegradierbare Werkstoffe für die Beschichtung können u.a. alle polymeren Matrices synthetischer Natur oder natürlichem Ursprungs im erfindungsgemäßen Sinne eingesetzt werden, die aufgrund enzymatischer oder hydrolytischer Prozesse im lebenden Organismus abgebaut werden. Insbesondere können dazu Polymere aus der Gruppe Cellulose, Kollagen, Albumin, Casein, Polysaccharide (PSAC), Polylactid (PLA), Poly-L-lactid (PLLA), Polyglykol (PGA), Poly-D,L-lactid-co-glycolid (PDLLA/PGA), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Polyalkylcarbonate, Polyorthoester, Polyethylenterephthalat (PET), Polymalonsäure (PML), Polyanhydride, Polyphosphazene, Polyaminosäuren und deren Copolymere sowie Hyaluronsäure eingesetzt werden. Die Polymere können je nach den gewünschten Eigenschaften des Beschichtungssystems in Reinform, in derivatisierter Form, in Form von Blends oder als Copolymere aufgebracht werden.

Sofern gewünscht können pharmakologisch wirksame Substanzen, die insbesondere zur Behandlung der Folgen perkutaner koronarer Interventionen dienen, der Beschichtung beigemischt sein.

Die Fig. 2a zeigt in einer stark schematisierten und vereinfachten Schnittansicht die Umlaufwandung 16, mit ihrer auf der äußeren Mantelfläche 18 aufgetragenen Beschichtung 26. Die Beschichtung 26 besteht aus zwei End-

abschnitten 28.1 und 28.2 sowie einem mittleren Abschnitt 30. Im vorliegenden Falle wird die gesamte Beschichtung 26 von einem in gleichmäßiger Schichtdicke aufgetragenen biodegradierbaren Werkstoff gebildet.

Die Abschnitte 28.1, 28.2, 30 unterscheiden sich dadurch, dass sich die endseitigen Abschnitte 28.1, 28.2 langsamer abbauen als der mittlere Abschnitt 30. Dies wird in dem vorliegende beispielhaften Fall zur Kompensation reologisch bedingter Beschleunigungen des Abbauprozesses an den Stentenden genutzt, d. h. der in Fig. 2a dargestellte schematische Stent wird ein weitestgehend homogenes Abbauverhalten über die gesamte Länge des Stents zeigen.

Die Fig. 2b offenbart eine zweite Variante der Beschichtung 26. Die Abschnitte 28.1, 28.2 entsprechen denen der Fig. 2a. Der Abschnitt 30 ist dagegen in seiner Schichtdicke deutlich reduziert. Dies hat zur Folge, dass der Abschnitt 30 sehr viel schneller abgebaut wird als die Abschnitte 28.1 und 28.2. Ein solches Abbauverhalten des Implantats kann dann sinnvoll sein, wenn möglichst schnell ein Abbau der künstlichen Struktur in dem Bereich der Läsion stattfinden soll, um jeden Ausgangspunkt für mögliche Komplikationen möglichst frühzeitig in diesem Bereich zu beseitigen.

Der Fig. 3a ist ein Beschichtungssystem 26 zu entnehmen, bei der zwei verschiedene Werkstoffe, mit einem unterschiedlichen Degradationsverhalten in den Abschnitten 28.1, 28.2, 30 des Stents 10 aufgebracht sind. Ebenso verhält es sich bei der Variation des Systems nach Fig. 3b.

Gemäß der Ausführung nach Fig. 3a werden die Abschnitte 28.1, 28.2 von einem Werkstoff mit einem verzögerten Degradationsverhalten gegenüber dem Werkstoff, der im mittleren Abschnitt 30 Einsatz findet, bedeckt. Dementsprechend wird die ortabhängige Degradationscharakteristik $D(x)$ beeinflusst, d. h. in der Regel endseitig verzögert. Eine solche Ausführung ist immer dann sinnvoll, wenn die Stützstruktur an den Enden über einen längeren

Zeitraum aufrecht erhalten werden soll und die rheologischen Verhältnisse ansonsten einen beschleunigten Abbau erwarten lassen.

Fig. 3b zeigt in den Abschnitten 28.1 und 28.2 ein in radialer Richtung mehrschichtigen Aufbau der Beschichtung 26. In einem ersten Teilabschnitt 32 ist wiederum der Werkstoff mit dem verzögerten Degradationsverhalten aufgetragen, während sich radial nach außen ein Teilabschnitt 34 mit dem schneller degradierbaren Werkstoff befindet.

Die vorgenannten Beispiele der Fig. 2a, 2b und 3a, 3b, 4 und 5 stellen nur stark schematisierte Ausführungsbeispiele der Erfindung dar. Sie können in vielfältiger Weise untereinander kombiniert werden. So ist es beispielsweise denkbar ein komplexe Beschichtung zu entwerfen, die in einzelnen Abschnitten aus jeweils mehreren Werkstoffen besteht. Primäres Ziel ist es dabei immer die lokale Degradation des Implantats zu optimieren.

Patentansprüche

1. Endovaskuläres Implantat mit

- 5 - einem rohrförmigen, an seinen Stirnseiten offenen Grundkörper aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei der Grundkörper eine in vivo eine ortsabhängige erste Degradationscharakteristik $D_1(x)$ besitzt, sowie
- 10 - einer den Grundkörper vollständig oder gegebenenfalls nur bereichsweise bedeckenden Beschichtung aus zumindest einem biodegradierbaren Werkstoff, wobei die Beschichtung eine in vivo eine ortsabhängige zweite Degradationscharakteristik $D_2(x)$ besitzt, und
- 15 - wobei sich an einem Ort (x) eine ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik $D(x)$ aus der Summe der jeweils an dem genannten Ort (x) bestehenden Degradationscharakteristika $D_1(x)$ und $D_2(x)$ ergibt und die ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik $D(x)$ so durch Variation der zweiten Degradationscharakteristik $D_2(x)$ vorgegeben ist, dass die Degradation an dem genannten Ort (x) des Implantats in einem vorgebbaren Zeitintervall mit einem vorgebbaren Degradationsverlauf stattfindet.
- 20

2. Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Degradationscharakteristik $D_2(x)$ der Beschichtung durch

- Variation seiner morphologischen Struktur,
- stoffliche Modifikation des Werkstoffs und/oder
- 25 - Anpassung einer Schichtdicke der Beschichtung

gegeben ist.

3. Implantat nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Degradationscharakteristik $D_2(x)$ der Beschichtung in Abhängigkeit von den in der Applikation zu erwartenden pathophysiologischen Verhältnissen vorgegeben ist.
- 5
4. Implantat nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Degradationscharakteristik $D_2(x)$ der Beschichtung in Abhängigkeit von den in der Applikation zu erwartenden rheologischen Verhältnissen vorgegeben ist.

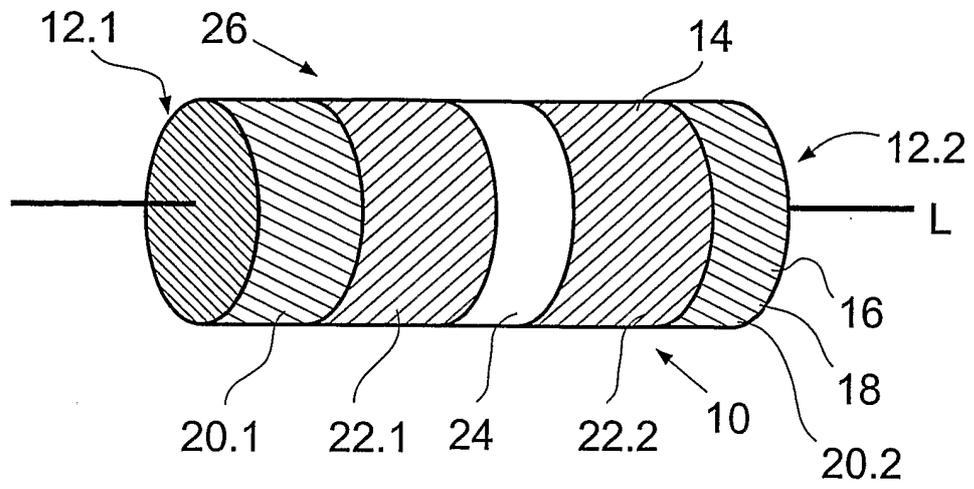


Fig. 1

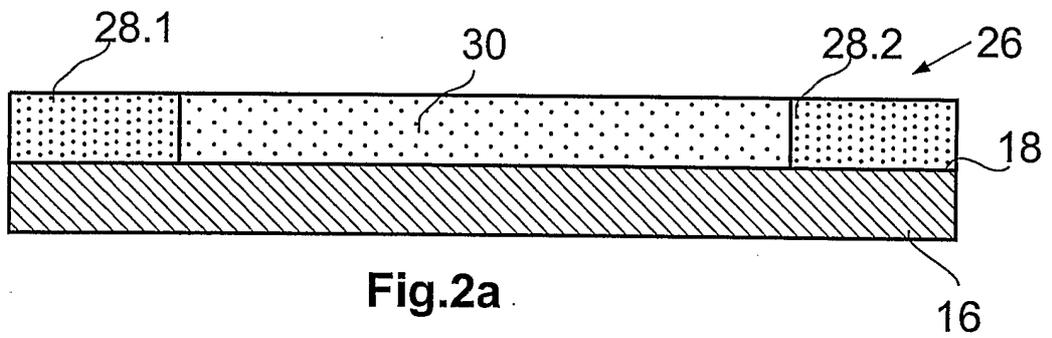


Fig. 2a

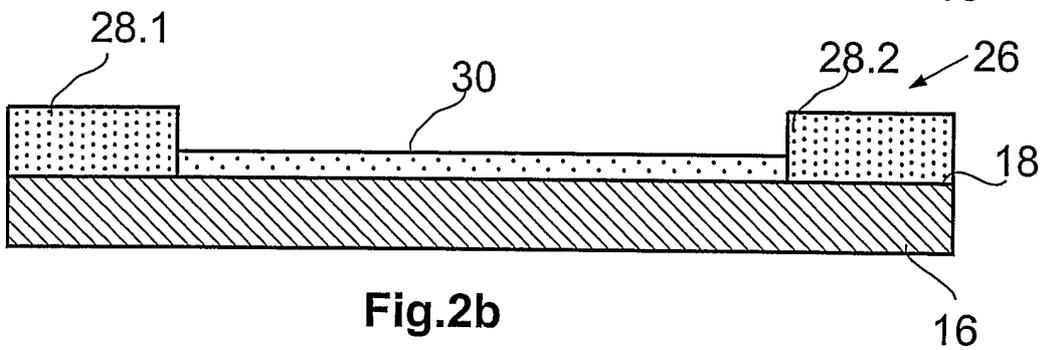


Fig. 2b

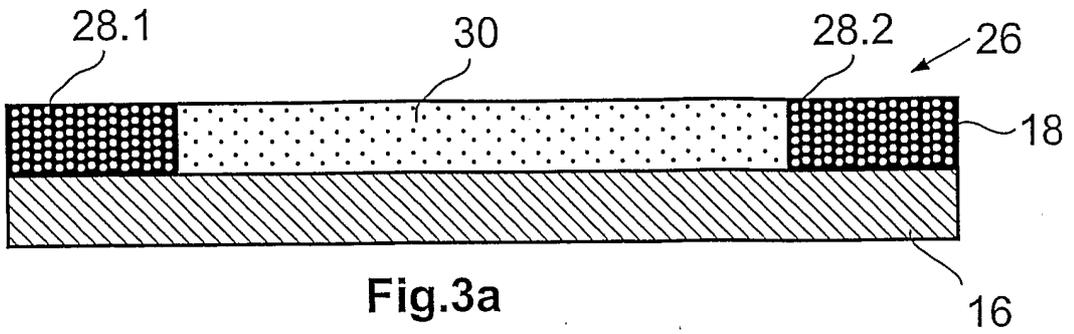


Fig.3a

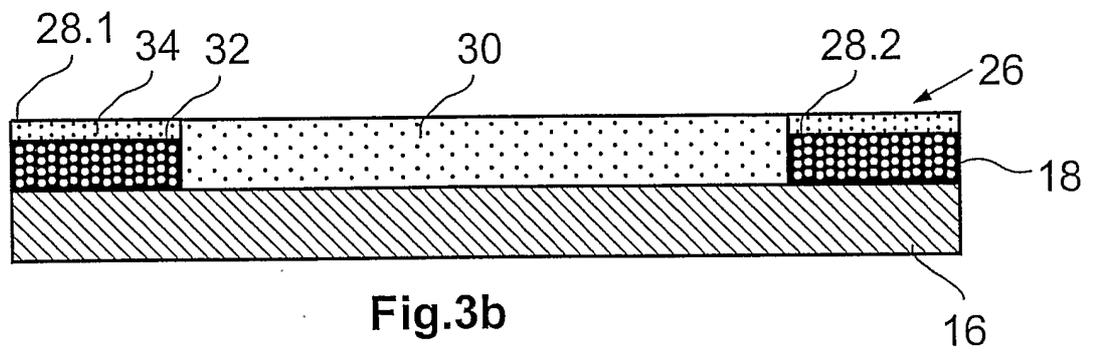


Fig.3b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/010077

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61F2/06

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

B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61F

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/11724 A (TOERMAELAE PERTTI ; BIOCON OY (FI); VAELIMAA TERO (FI)) 3 April 1997 (1997-04-03) the whole document	1-4
A	WO 02/069848 A (ATHANASIOU KYRIACOS A ; AGRAWAL C MAULI (US); FELDMAN MARC D (US); UNI) 12 September 2002 (2002-09-12) the whole document	1-4

 Further documents are listed in the continuation of box C.

 Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 December 2004

Date of mailing of the international search report

30/12/2004

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skorovs, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No PCT/EP2004/010077
--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9711724	A	03-04-1997	AU 7086996 A 17-04-1997
			CA 2244958 A1 03-04-1997
			EP 1462131 A1 29-09-2004
			EP 0861097 A1 02-09-1998
			WO 9711724 A1 03-04-1997
			JP 11511039 T 28-09-1999
			US 6228111 B1 08-05-2001
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			
WO 02069848	A	12-09-2002	WO 02069848 A2 12-09-2002
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte: les Aktenzeichen
PCT/EP2004/010077

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61F2/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97/11724 A (TOERMAELAE PERTTI ; BIOCON OY (FI); VAELIMAA TERO (FI)) 3. April 1997 (1997-04-03) das ganze Dokument	1-4
A	WO 02/069848 A (ATHANASIOU KYRIACOS A ; AGRAWAL C MAULI (US); FELDMAN MARC D (US); UNI) 12. September 2002 (2002-09-12) das ganze Dokument	1-4
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist		
X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden		
Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist		
& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
20. Dezember 2004		30/12/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Skorovs, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internes Aktenzeichen

PCT/EP2004/010077

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9711724 A	03-04-1997	AU 7086996 A	17-04-1997
		CA 2244958 A1	03-04-1997
		EP 1462131 A1	29-09-2004
		EP 0861097 A1	02-09-1998
		WO 9711724 A1	03-04-1997
		JP 11511039 T	28-09-1999
		US 6228111 B1	08-05-2001
-----	-----	-----	-----
WO 02069848 A	12-09-2002	WO 02069848 A2	12-09-2002
-----	-----	-----	-----