



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 23 905 T2 2004.07.22**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 804 934 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 23 905.5**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 302 192.6**

(96) Europäischer Anmeldetag: **27.03.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.11.1997**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **06.08.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **22.07.2004**

(51) Int Cl.7: **A61L 31/02**

**A61F 2/06**

(30) Unionspriorität:

**640253                      30.04.1996                      US**

(73) Patentinhaber:

**Schneider (USA) Inc., Plymouth, Minn., US**

(74) Vertreter:

**Hansmann & Vogeser, 81369 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Stinson, Jonathan S., Plymouth, Minnesota 55447,  
US**

(54) Bezeichnung: **Stent aus einer Kobalt-Chrom-Molybdänlegierung und Stent-Transplantat**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## HINTERGRUND DER ERFINDUNG

## Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen implantierbare, radial expandierbare medizinische Prothesen, einschließlich Stents und Stentgrafts. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung einen Stent aus einer Cobalt-Chrom-Molybdän-Legierung und einen Stentgraft.

## Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Als medizinische Prothesen bezeichnete Stents und Stentgrafts sind gut bekannt und handelsüblich erhältlich. Ein Stenttyp, der als selbstexpandierbarer Stenttyp bekannt ist, ist allgemein in dem U.S.-Patent 4,655,771 von Wallsten, dem U.S.-Patent 5,061,275 von Wallsten et al., der internationalen Patentanmeldung Nr. WO 94/24961 und der internationalen Patentanmeldung Nr. WO 94/16646 offenbart. Diese Vorrichtungen werden innerhalb von Körpergefäßen von Menschen und anderen Tieren für eine Vielzahl von medizinischen Anwendungen verwendet, umfassend das Behandeln von Stenosen, das Offenhalten von Harnwegen, Gallenwegen, Speiseröhren und Nierenwegen und als Vena-Cava-Filter, um einer Embolie entgegen zu wirken.

[0003] Selbstexpandierende Stents des in oben genannten Patentveröffentlichungen beschriebenen Typs sind aus einer Anzahl von elastischen Filamenten oder Elementen gebildet, die spiralförmig gewunden und in einer geflechtartigen Anordnung miteinander verflochten sind. Die Stents nehmen im entspannten oder expandierten Zustand, wenn sie nicht äußeren Kräften ausgesetzt sind, eine im Wesentlichen röhrenförmige Form ein. Wenn die Stents nach Innen gerichteten radialen Kräften ausgesetzt werden, nehmen diese einen belasteten oder komprimierten Zustand mit verringertem Radius und vergrößerter Länge ein. Eine Transportvorrichtung, die den Stent in seinem komprimierten Zustand hält, wird verwendet, um den Stent durch Körpergefäße zur Behandlungsstelle zu transportieren. Die flexible Natur und der verringerte Radius des komprimierten Stents ermöglichen den Transport durch verhältnismäßig kleine und gebogene Gefäße. Nachdem der Stent an der Behandlungsstelle positioniert ist, wird die Transportvorrichtung so betätigt, dass der Stent freigegeben wird, wodurch sich der Stent in dem Körpergefäß selbstexpandiert. Die Transportvorrichtung wird dann von dem Stent abgelöst und aus dem Patienten entfernt. Der Stent verbleibt an der Behandlungsstelle in dem Gefäß.

[0004] Materialien, die herkömmlicherweise für selbstexpandierende Stentfilamente verwendet werden, umfassen Elgiloy<sup>®</sup>- und Phynox<sup>®</sup>-Federlegierungen. Die Elgiloy<sup>®</sup>-Legierung ist von der Carpenter

Technology Corporation, Reading, Pennsylvania, erhältlich. Die Phynox<sup>®</sup>-Legierung ist von Metal Imphy, Imphy, Frankreich, erhältlich. Beide Metalle sind auf Cobalt basierende Legierungen, die auch Chrom, Eisen, Nickel und Molybdän enthalten. Andere Materialien, die für selbstexpandierende Stentfilamente verwendet werden, sind Edelstahl 316 und eine MP35N-Legierung, welche von der Carpenter Technology Corporation und der Latrobe Steel Company, Latrobe, Pennsylvania, erhältlich sind und eine superelastische Nitinol Nickel-Titan-Legierung, die von Shape Memory Applications, Santa Clara, California, erhältlich ist.

[0005] Die Streckgrenze und der Elastizitätsmodul der Filamente, die den selbstexpandierenden Stent bilden, sind wichtige Eigenschaften. Die Federeigenschaften einer Legierung und der daraus gebildeten Stents werden in großem Maße durch den Elastizitätsmodul der Legierung bestimmt. Im Allgemeinen muss der Elastizitätsmodul hoch genug sein, dass der Stent mit ausreichender Radialkraft von dem komprimierten in den entspannten Zustand zurückspringen kann, um die Anwendungsanforderungen zu erfüllen, für die der Stent bestimmt ist. Das Material muss auch eine ausreichende Festigkeit aufweisen, so dass es für den Transport komprimiert werden kann, ohne dabei plastisch deformiert oder permanent gebogen zu werden. Elgiloy<sup>®</sup>, Phynox<sup>®</sup>, MP35N und Edelstahl sind alles Metalle mit hoher Festigkeit und hohen Elastizitätsmodulen. Nitinol weist eine relativ gesehen geringere Festigkeit und geringeren Modul auf.

[0006] Elgiloy<sup>®</sup>-, Phynox<sup>®</sup>-, MP35N-, Nitinol- und Edelstahl-Legierungen enthalten alle etwa 10% bis 20% Nickel. Nickel erhöht die Duktilität der Legierungen, wodurch diese leichter in für Stents benötigte Drähte mit relativ dünnen Durchmessern (zwischen etwa 0,025 mm und 0,500 mm) durch ein Verfahren, das als Kaltverformung bekannt ist, mechanisch gezogen oder umgeformt werden können. Die Kaltverformung ist auch darum wünschenswert, da es die Festigkeit des Materials erhöht. Die Streckgrenze, die durch die Kaltverformung von Elgiloy<sup>®</sup>-, Phynox<sup>®</sup>-, MP35N-, Nitinol- und Edelstahl-Legierungen erhalten werden können (z. B. etwa 1738 MPa (252) ksi für eine Elgiloy<sup>®</sup>-Legierung) ist jedoch für viele Stent-Anwendungen im Allgemeinen nicht hoch genug. Folglich werden Stents, die aus kaltverformten Elgiloy<sup>®</sup>- und Phynox<sup>®</sup>-Legierungen (auch als Knetlegierungen bekannt) hergestellt werden, nach der Kaltverformung üblicherweise wärmebehandelt, ein Verfahren, das deren Streckgrenze deutlich erhöht und dadurch die Herstellung von Stents aus Filamenten mit verhältnismäßig geringen Durchmessern ermöglicht. Beispielsweise kann die Streckgrenze der Elgiloy<sup>®</sup>-Legierung durch Wärmebehandeln auf etwa 2861 MPa (415) ksi erhöht werden. Die Festigkeit von Edelstahl-Legierungen und Nitinol kann durch eine Wärmebehandlung nicht signifikant erhöht werden, so dass diese Materialien bei der Konstruktion

von selbstexpandierenden Stents mit hoher Radialfestigkeit üblicherweise nicht verwendet werden.

[0007] Die Kaltverformung ist ein Verfahren, bei dem Metall plastisch in eine bestimmte Form verformt und kaltverformt (kaltverfestigt) wird, um die Festigkeit des Materials zu erhöhen. Verfahren, die zur Kaltverformung durchgeführt werden können, sind Ziehen, Walzen, Extrudieren, Schmieden, Kalthämmern und dergleichen. Das Rohmaterial wird in das Kaltverformungsverfahren in Form von Barren, Stangen, Stäben, Blöcken, Rohlingen oder einer anderen geeigneten Form eingebracht. Die Arbeitsstücke werden gezwungen, durch eine Düse zu gehen, einen Hohlraum zu füllen oder sich der Gestalt einer Düse anzupassen. Das Ergebnis des Kaltverformungsverfahrens ist üblicherweise ein Material mit einer neuen Form und einer höheren Festigkeit und Härte aufgrund der metallurgischen Kaltverfestigung bei der plastischen Deformation. In dem Kaltverformungsverfahren, das in der internationalen Veröffentlichung WO 94/16646 beschrieben ist, wird ein Block, Stab, eine Stange oder ein Draht durch eine Folge von runden Düsen gezogen oder extrudiert, wodurch eine schrittweise Verringerung des Materialdurchmessers erreicht wird, bis der gewünschte Enddrahtdurchmesser für das Flechten des Stents erhalten wird.

[0008] Die Filamente der oben beschriebenen Stents können eine Gitterstruktur bilden, die einen großen Anteil von freien Flächen einschließt. In einigen Fällen lassen diese großen freien Flächen jedoch das Wachstum von Gewebe durch den Stent und den Verschluss von Traktbereichen zu, die durch den Stent geöffnet wurden. Bei Anwendungen, bei denen ein solches Einwachsen von Gewebe unerwünscht ist, wie auch bei Anwendungen, bei denen Teile des behandelten Trakts empfindlich sind oder Lücken aufweisen (z. B. Aneurysmen), ist es allgemein bekannt, bedeckte Stents zu verwenden. Stents oder Stentgrafts können beispielsweise durch porenhaltige Membranen, verflochtene organische Filamente oder dergleichen bedeckt sein. Stents dieses Typs sind manchmal als bedeckte Stents oder Stentgrafts bekannt und sind beispielsweise in Experimental Assessment of Newly Devised Trans-Catheter Stent-Graft for Aortic Dissection, Annual of Thoracic Surgery, M. Kato et al., 59: 908–915 (1995) offenbart. Die in die Stentgrafts inkorporierten Membranen bestehen üblicherweise aus Polymerwerkstoffen. Viele dieser Polymerwerkstoffe können sich jedoch abbauen, wenn sie Temperaturen ausgesetzt werden, die bei der Wärmebehandlung von Legierungen des oben beschriebenen Typs verwendet werden. Das Erfordernis des Wärmebehandelns der Gitterstruktur aus einer Metalllegierung und die Temperaturempfindlichkeit der zur Bildung der Membranen verwendeten Polymere schränken demzufolge die Ausgestaltung der Stentgrafts und deren Anwendung ein.

[0009] Zusätzlich zu den gezogenen länglichen Filamenten für geflochtene Stentelemente des oben

und in dem U.S.-Patent 4,655,771 von Wallsten beschriebenen Typs, werden Metalllegierungsmaterialien zur Herstellung von Stents in andere Formen gezogen oder extrudiert. Das U.S.-Patent 4,733,665 von Palmaz betrifft einen Stent, der aus einem gezogenen oder extrudierten Edelstahlrohr hergestellt ist. Das U.S.-Patent 4,800,882 von Gianturco betrifft einen Stent, der aus einem gezogenen Edelstahlrohr zusammengesetzt ist. Andere bekannte Stents werden aus einem gezogenen, extrudierten oder gewalzten Band aus einer Nickel-Titan-Legierung hergestellt.

[0010] Cobalt-Chrom-Molybdän (Co-Cr-Mo)-Legierungen wurden bei medizinischen Implantaten verwendet. Die chemischen, mechanischen und metallurgischen Anforderungen für bei chirurgischen Implantaten verwendeten Legierungen dieses Typs sind in der ASTM-Standards F 75 und F 799 bekannt gegeben. Eine solche als BioDur Carpenter CCM<sup>®</sup> bekannte Legierung ist handelsüblich von der Carpenter Technology Corporation erhältlich. Diese Chrom-Cobalt-Molybdän-Legierungen sind hochgradig biokompatibel. Da sie jedoch einen verhältnismäßig geringen Nickelgehalt aufweisen (höchstens etwa 1%), weisen Cobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen verhältnismäßig geringe Duktilitäten und hohe Kaltverfestigungsraten auf, welche deren Verformbarkeit einschränken. Aus diesem Grund war die herkömmliche Meinung, dass diese Legierungen nicht auf die dünnen Drahtdurchmessern, die für Stents und Stentgrafts benötigt werden, gezogen werden können.

[0011] Es verbleibt ein stetiger Bedarf für verbesserte Stents und Stentgrafts. Insbesondere besteht ein Bedarf für Stents und Stentgrafts, die aus hochgradig biokompatiblen Legierungen mit hohen Streckgrenzen und hohen Elastizitätsmodulen hergestellt sind. Es besteht auch ein Bedarf an Stents und Stentgrafts, die keine Wärmebehandlung benötigen.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft eine verbesserte implantierbare medizinische Vorrichtung, die eine röhrenförmige und radial expandierbare Struktur umfasst, die wenigstens ein längliches Element enthält, das aus einer weniger als etwa 5 Gew.-% Nickel enthaltenden Cobalt-Chrom-Molybdän (Co-Cr-Mo)-Legierung gebildet ist. Die Cr-Co-Mo-Legierung ist hochgradig biokompatibel und weist eine verhältnismäßig hohe Streckgrenze und einen verhältnismäßig hohen Elastizitätsmodul auf.

[0013] Eine Ausführungsform der Erfindung ist ein radial selbstexpandierbarer Stent, der mehrere längliche Filamente aus einer Co-Cr-Mo-Legierung beinhaltet, die in geflechtartiger Anordnung miteinander verflochten sind. Die Legierung enthält vorzugsweise wenigstens etwa 50 Gew.-% Cobalt, zwischen etwa 26 bis 31 Gew.-% Chrom, zwischen etwa 4 bis 8

Gew.-% Molybdän und weniger als etwa 2 Gew.-% Nickel.

[0014] Die in der Vorrichtung verwendete Legierung kann zwischen etwa 0 und 0,25 Gew.-% Stickstoff (N) und zwischen 0 und etwa 0,35 Gew.-% Kohlenstoff (C), insbesondere zwischen 0,15 und 0,2 Gew.-% Stickstoff (N) und zwischen etwa 0,01 und etwa 0,1 Gew.-% Kohlenstoff (C), enthalten.

#### KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0015] **Fig. 1** ist eine perspektivische Ansicht einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, die einen Stent mit einer geflochtenen Anordnung von Filamenten darstellt.

[0016] **Fig. 2** ist eine partielle Querschnittsansicht in Längsrichtung des in **Fig. 1** gezeigten Stents.

[0017] **Fig. 3** ist eine Querschnittsansicht eines der Filamente des in **Fig. 1** gezeigten Stents.

[0018] **Fig. 4** ist eine Querschnittsansicht eines Verbundfilaments gemäß einer anderen Ausführungsform der Erfindung.

[0019] **Fig. 5** ist eine fotografische Aufnahme eines erfindungsgemäßen Stentgrafts.

[0020] **Fig. 6** ist eine schematische Darstellung von mehreren getrennten Schichten, die gebildet werden können, indem mehrere Stränge auf dreidimensionale Art geflochten und in das in **Fig. 5** gezeigte Stentgraft eingearbeitet werden.

[0021] **Fig. 7 bis 9** zeigen schematisch ein Verfahren zur Herstellung des in **Fig. 5** gezeigten Stentgrafts.

[0022] **Fig. 10** zeigt schematisch ein alternatives Verfahren zur Herstellung des in **Fig. 5** gezeigten Stentgrafts.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0023] Eine erfindungsgemäße implantierbare Prothese oder ein erfindungsgemäßer implantierbarer Stent **10** ist in den **Fig. 1** und **2** auf allgemeine Art und Weise gezeigt. Der Stent **10** ist eine röhrenförmige Vorrichtung, die aus zwei Sätzen von gegenläufigen, parallelen, von einander getrennt liegenden und spiralförmig gewundenen länglichen Elementen oder Filamenten **12** gebildet ist. Die Filamentsätze **12** sind in einer darüber und darunter liegenden verflochtenen Anordnung verflochten und überkreuzen sich an Punkten wie **14**, um eine offene Gitterstruktur zu bilden. Die Erfindung beruht auf der Entdeckung, dass im Gegensatz zu der herkömmlichen Auffassung gewisse Cobalt-Chrom-Molybdän (Co-Cr-Mo)-Legierungen, die weniger als etwa 5 Gew.-% Nickel enthalten, durch Ziehen oder andernfalls durch Kaltverformen in bearbeitete Elemente, wie Filamente **12**, die für Stent **10** geeignet sind, geformt werden können. Beispiele für Kaltverformungsverfahren, die verwendet werden können, um solche Co-Cr-Mo-Legierungselemente zu bilden, beinhalten Drahtziehen,

Röhrenziehen und dergleichen, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Wenigstens ein Filament und in einer bevorzugten Ausführungsform alle Filamente **12** sind aus einer handelsüblich erhältlichen Co-Cr-Mo-Legierung gebildet, die weniger als 2 Gew.-% Nickel enthält. Verfahren zur Herstellung von Stents **10** sind allgemein bekannt und beispielsweise in dem U.S.-Patent 4,655,771 von Wallsten, dem U.S.-Patent 5,061,275 von Wallsten et al. und den internationalen Anmeldungen mit den Veröffentlichungsnummern WO94/24961 und WO 94/16646 offenbart.

[0024] Der Stent **10** ist in den **Fig. 1** und **2** in seinem expandierten oder entspannten Zustand gezeigt, d. h. in einer Anordnung, die dieser annimmt, wenn er keinen äußeren mechanischen Beanspruchungen oder Spannungen ausgesetzt ist. Die Filamente **12** sind elastisch, wodurch das radiale Komprimieren des Stents **10** in eine Anordnung oder einen Zustand mit verringertem Radius und vergrößerter Länge möglich wird, welcher) für den Transport zu der gewünschten Einbringungs- oder Behandlungsstelle durch ein Körpergefäß (d. h. transluminal) geeignet ist. Der Stent **10** ist ausgehend von dem komprimierten Zustand auch selbstexpandierbar und axial flexibel.

[0025] Anders gesagt ist der Stent **10** ein radial und axial flexibler röhrenförmiger Körper, der einen vorbestimmten Durchmesser aufweist, der bei der axialen Bewegung der Körperenden relativ zueinander variabel ist. Der Stent **10** besteht aus mehreren jeweils steifen jedoch flexiblen und elastischen Strangelementen oder Filamenten **12**, die sich alle in einer spiralförmigen Anordnung entlang einer Mittelachse in Längsrichtung des Körpers als gemeinsame Achse erstrecken. Wenigstens ein Filament und in einer bevorzugten Ausführungsform alle Filamente **12** sind aus einer Co-Cr-Mo-Legierung gebildet, die weniger als etwa 5 Gew.-% Nickel enthält. Die Filamente **12** definieren einen radial selbstexpandierenden Körper. Der Körper wird bereitgestellt durch eine erste Anzahl von Filamenten **12**, die eine gemeinsame Wicklungsrichtung aufweisen, jedoch in Bezug zueinander axial versetzt sind und eine zweite Anzahl von Filamenten **12** überkreuzen, die in Bezug zueinander ebenfalls axial versetzt sind, jedoch eine gegenläufige Wicklungsrichtung aufweisen.

[0026] Der röhrenförmige und selbstexpandierbare Körper oder die röhrenförmige und selbstexpandierbare Struktur, der/die durch die miteinander verflochtenen Filamente **12** gebildet wird, ist ein Stent **10** mit einer im Wesentlichen funktionellen Prothese-Struktur, und aus diesem Grunde kann die Vorrichtung so betrachtet werden, dass diese im Wesentlichen aus dieser Struktur besteht und keine anderen Strukturen einschließt. Es ist jedoch bekannt, dass andere Strukturen und Eigenschaften in Stents mit eingeschlossen werden können, insbesondere Eigenschaften, die die röhrenförmige und selbstexpandierbare Struktur verbessern oder mit dieser zusammen-

wirken oder die das Implantieren der Struktur erleichtern. Ein Beispiel ist die Einbeziehung von radiopaqen Markern auf der Struktur, die verwendet werden, um während dem Implantieren durch Fluoroskopie die Position des Stents zu visualisieren. Andere Beispiele beinhalten kollabierende Bänder oder andere Strukturen, um das Neupositionieren und Entfernen des Stents zu erleichtern. Stents dieses Typs bestehen nichtsdestoweniger im Wesentlichen immer noch aus der in **Fig. 1** und **2** gezeigten röhrenförmigen und selbstexpandierbaren Struktur, die durch die miteinander verflochtenen Filamente **12** gebildet ist. Des Weiteren liegen viele der wünschenswerten Eigenschaften und Merkmale des Stents **10** vor, wenn einige, jedoch nicht alle, der Filamente **12** aus der Co-Cr-Mo-Legierung bestehen.

[0027] **Fig. 3** ist eine Querschnittsansicht einer Ausführungsform der Filamente **12** aus einer Co-Cr-Mo-Legierung. Wie gezeigt, sind die Filamente **12** über dem Querschnitt im Wesentlichen homogen. Handelsüblich erhältliche Legierungen können hinsichtlich der Konzentration der Bestandteile geringfügig variieren, wobei sie im Wesentlichen homogen bleiben. Die Zusammensetzung der Filamente **12** kann auch in Längsrichtung homogen sein.

[0028] **Fig. 4** ist eine Querschnittsansicht eines Verbundfilaments **22**, das einen zentralen Kern **24** und einen den Kern umgebenden Mantel **26** beinhaltet. Die Filamente **22** können verwendet werden, um Stents, wie **12**, herzustellen und sind ausführlicher in der internationalen Anmeldung WO 94/16646 beschrieben. Der Kern **24** oder der Mantel **26** können aus der hierin beschriebenen Co-Cr-Mo-Knetlegierung gebildet sein. Eine bevorzugte Ausführungsform eines Stents, wie **12**, ist aus Verbundfilamenten **24** gebildet, die Mäntel **26** aus der Co-Cr-Mo-Knetlegierung aufweisen.

[0029] Die Filamente **12** können aus einer Vielzahl von Co-Cr-Mo-Legierungen gebildet sein, die weniger als etwa 5 Gew.-% Nickel, vorzugsweise weniger als etwa 2 Gew.-% Nickel und insbesondere nicht mehr als etwa 1 Gew.-% Nickel, enthalten. Die Legierungen können Stickstoff (N) in einer Menge zwischen etwa 0,00 Gew.-% und etwa 0,25 Gew.-% und Kohlenstoff (C) in einer Menge zwischen etwa 0,00 Gew.-% und etwa 0,35 Gew.-% enthalten. Die Menge an Cr in der Legierung kann bis höchstens etwa 31,0 Gew.-% betragen und ist vorzugsweise in einer Menge zwischen etwa 26,0 Gew.-% und 30,0 Gew.-% enthalten. Die Menge an Mo in der Legierung kann bis höchstens etwa 8,0 Gew.-% betragen und ist vorzugsweise in einer Menge zwischen etwa 5,0 Gew.-% und etwa 7,0 Gew.-% enthalten. Andere Elemente, die in der Co-Cr-Mo-Legierung enthalten sein können, vorzugsweise Mengen von nicht mehr als etwa 0,1 Gew.-%, sind Eisen (Fe), Silicium (Si), Mangan (Mn), Kupfer (Cu), Phosphor (P), Schwefel (S) und Wolfram (W). Die Restmenge der Legierungszusammensetzung kann Co sein, das vorzugsweise in einer Menge von wenigstens 60,0 Gew.-% enthalten

ist. Die Legierung der Vorrichtung kann wenigstens etwa 50,0 Gew.-% Cobalt, zwischen etwa 25 bis 31 Gew.-% Chrom, zwischen etwa 4 bis 8 Gew.-% Molybdän, zwischen etwa 0,15 bis 0,26 Gew.-% Stickstoff und zwischen etwa 0,01 bis 0,10 Gew.-% Kohlenstoff enthalten.

[0030] Ein beliebig bekanntes oder sonstiges herkömmliches Kaltverformungsverfahren kann zur Bildung der Filamente **12** und **22** verwendet werden. Beispiele hierfür beinhalten Ziehen, Walzen, Extrudieren, Schmieden, Tiefziehen und dergleichen, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Die Co-Cr-Mo-Legierung kann in das Kaltverformungsverfahren in Form von Barren, Stangen, Stäben, Blöcken, Rohlingen oder einer anderen geeigneten Form eingebracht werden.

[0031] Die Beispielfilamente **12** wurden aus einer BioDur Carpenter CCM<sup>®</sup>-Legierung kaltgezogen, die von der Carpenter Technology Corporation, Reading, Pennsylvania, handelsüblich erhältlich ist. Die veröffentlichte Zusammensetzung dieser Legierung ist Co, 26 Cr, 6 Mo, 1 Si, 1 Fe, 1 Mn, 1 Ni, 0,5 W, 0,5 Cu, 0,18 N, 0,05 C, 0,015 P, 0,015 S. Die Filamente **12** wurden aus Draht dieser Legierung mit einem Durchmesser von etwa 0,0039 Inch (0,1 mm) hergestellt, der abschließend bis auf eine 50%-ige bis 80%-ige Verringerung des Querschnitts durch die Fort Wayne Metals Research Products Corporation, Fort Wayne, Indiana, kaltgezogen wurde. Die Reißfestigkeit dieses gezogenen Drahts wurde gemessen und mit etwa 2889 MPa (419 ksi) bestimmt. Die gemessene Streckgrenze der Proben aus dem gezogenen Draht betrug 2489 MPa (361 ksi). Die gemessene Dehnung der Proben aus dem gezogenen Draht betrug 2,4%. Der gemessene Elastizitätsmodul der Proben betrug 168,238 MPa (24,4 msi). Der gemessene mittlere Biegemodul der gezogenen Proben betrug 157,896 MPa (22,9 msi). Der gemessene Schubmodul der gezogenen Proben betrug 85,884 MPa (12,5 msi).

[0032] Eine Anzahl der CCM<sup>®</sup>-Legierungsproben wurden auch in Argon wärmebehandelt. Eine für etwa 30 min bei 500°C wärmebehandelte Drahtprobe wurde untersucht und eine Reißfestigkeit von etwa 3185 MPa (462 ksi), eine Streckgrenze von etwa 3068 MPa (445 ksi), eine Dehnung von etwa 2% und ein Elastizitätsmodul von etwa 195,750 MPa (28,1 msi) gefunden. Eine für etwa 30 min bei 600°C wärmebehandelte Probe wurde getestet und eine Reißfestigkeit von etwa 3172 MPa (460 ksi), eine Streckgrenze von etwa 2992 MPa (434 ksi), eine Dehnung von etwa 2%, ein Elastizitätsmodul von etwa 204,092 MPa (29,6 msi), ein mittlerer Biegemodul von etwa 170,609 MPa (24,7 msi) und ein mittlerer Schubmodul von etwa 96,627 MPa (14,0 msi) gefunden. Eine weitere Drahtprobe, die für etwa 30 min bei 700°C wärmebehandelt wurde, wurde untersucht und eine Reißfestigkeit von etwa 2965 MPa (430 ksi), eine Streckgrenze von etwa 2710 MPa (393 ksi), eine Dehnung von etwa 2% und ein Elastizitätsmodul von etwa 207,540 MPa (30,1 msi) gefunden.

[0033] Die Streckgrenze und der Elastizitätsmodul der aus einem Draht aus einer CCM<sup>®</sup>-Legierung gezogenen Probe sind im Allgemeinen ähnlich zu denjenigen eines wärmebehandelten Drahtes aus einer Elgiloy<sup>®</sup>-Legierung mit ähnlichem Durchmesser. Die mit dem Draht aus einer CCM<sup>®</sup>-Legierung hergestellten Stents können daher Federeigenschaften, Radialdruck und Drahtfestigkeit und -spannung (d. h. Eigenschaften) aufweisen, die ähnlich zu denjenigen von Stents ähnlicher Größe sind, die aus einem Draht aus einer Elgiloy<sup>®</sup>-Legierung hergestellt sind. Dadurch können gleichwertige physikalische Stenteigenschaften eines Stent erhalten werden, der einen verhältnismäßig geringen Nickelgehalt aufweist. Des Weiteren wurden verhältnismäßig hohe Festigkeiten erreicht, indem die Legierung lediglich kaltverformt wurde. Deshalb müssen Stents, die aus einem Draht aus einer CCM<sup>®</sup>-Legierung hergestellt sind, nicht wärmebehandelt werden, um die für bestimmte Anwendungen erforderliche Festigkeit zu erreichen.

[0034] Eine andere wünschenswerte Eigenschaft des Drahtes aus einer CCM<sup>®</sup>-Legierung ist, dass dieser eine hohe Oberflächenhärte und eine glatte Oberflächenbeschaffenheit aufweist. In dem gezogenen Zustand waren die gemessenen Härtewerte der Proben aus dem Draht aus einer CCM<sup>®</sup>-Legierung zwischen etwa 46,2 und etwa 48,7 auf der Rockwell-Skala C und im Durchschnitt etwa 47,3 auf der Rockwell-Skala C. Die wärmebehandelten Proben aus dem Draht aus einer CCM<sup>®</sup>-Legierung wiesen gemessene Härtewerte zwischen etwa 55,2 und 57,8 auf der Rockwell-Skala C und im Durchschnitt etwa 56,6 auf der Rockwell-Skala C auf. Diese Härtewerte sind verhältnismäßig hoch verglichen mit Edelstahl (gezogen etwa 34 bis 40 auf der Rockwell-Skala C) und der Elgiloy<sup>®</sup>-Legierung (gezogen etwa 42,244 auf der Rockwell-Skala C und gealtert etwa 53,7 bis 55,4 auf der Rockwell-Skala C). Diese verhältnismäßig hohen Oberflächenhärteeigenschaften sind vorteilhaft bei selbstexpandierenden Stents, da diese die Verschleißbeständigkeit der Filamente **12** erhöhen und die Reibung an den Punkten **14**, an denen sich die Filamente in dem Stent **10** überkreuzen, verringern.

[0035] **Fig. 5** ist eine Darstellung eines Stentgrafts oder einer Prothese **30**, der (die) Strukturfilamente oder Strukturstränge **32** aus einer Co-Cr-Mo-Legierung des in den Stent **10** inkorporierten Typs, der oben beschrieben ist (z. B. Filamente **12**), beinhaltet. Wie gezeigt, sind die Strukturstränge **32** aus einer Co-Cr-Mo-Legierung mit Schichten aus dichter gewebten Textilsträngen **42** verflochten, welche die Permeabilität verringern. Die Strukturstränge **32** werden vor deren Verflechtung mit den Textilsträngen **42** gezielt geformt, entweder durch ein Wärmegerät oder durch selektive plastische Deformation, und sind in jedem Fall so geformt, dass die Textilstränge nicht negativ beeinflusst werden. Eine plastische Deformation der Strukturstränge **32** durch Kaltverformen ist vorteilhaft für ein kontinuierliches Kaltver-

fahrensverfahren, gefolgt von dem Verflechten. Das Ergebnis ist eine geflochtene Prothese, welche die Festigkeit, Federkraft und den Bereich der mit den selbstexpandierenden Stents assoziierten Radien vereint ohne der Notwendigkeit einer Aushärtungswärmebehandlung und der Impermeabilität, die mit vaskulären Transplantaten assoziiert ist.

[0036] Die **Fig. 6** zeigt schematisch die Art, mit der mehrere Strukturstränge **32** und mehrere Textilstränge **42** miteinander verflochten sind, um mehrere getrennte Schichten der Prothese **30** zu bilden. Diese beinhaltet eine innere (radial innen liegende) Schicht **44**, die im Wesentlichen aus Textilsträngen **42**, einer Außenschicht **46**, die ebenfalls hauptsächlich aus den Textilsträngen besteht, und einer Mittelschicht **48**, welche die Strukturstränge **32** aufnimmt, besteht. Die Schichten **44** bis **48** werden gleichzeitig in einem einzigen Flechtvorgang gebildet, der die Schichten auch insofern verzahnt, dass wenigstens einer der Stränge von jeder Schicht mit einer der anderen Schichten verflochten ist. Bei einer bevorzugten Vorgehensweise sind die Innenschicht **44** und die Außenschicht **46** im Wesentlichen komplett aus Textilsträngen **42** gebildet, während die Mittelschicht **48** eine verflochtene Kombination der Textilstränge **42** und der Strukturstränge **32** ist, z. B. in einem Eins-zu-Zwei-zu-Eins-Verhältnis oder einem Zwei-zu-Eins-Verhältnis zugunsten der Textilstränge. Die Innenschicht **44** beinhaltet einen ersten Satz Textilstränge, welche sich in die Mittelschicht erstrecken, und einen zweiten Satz Textilstränge, welche sich durch die Mittelschicht in die Außenschicht und dann zurück in die Innenschicht erstrecken. Diese Sets zusammen können einen verhältnismäßig geringen Prozentsatz der Textilstränge der Schicht **44** umfassen. Die Mittelschicht **48** und die Außenschicht **46** weisen auf ähnliche Art und Weise Sätze von Textilsträngen auf, die sich in die anderen Schichten erstrecken. Somit besteht eine erhebliche Durchmischung unter den Strängen der verschiedenen Schichten zur wirksamen Verzahnung, obwohl die Schichten von ihrer Natur her getrennt voneinander bleiben.

[0037] Die Textilstränge **42** sind vorzugsweise Multifilamentgarne, obwohl sie Monofilamente sein können. In jedem Fall sind die Textilstränge viel feiner als die Strukturstränge **32** und reichen von etwa 10 bis 400 denier. Einzelne Filamente der Multifilamentgarne können im Bereich von etwa 0,25 bis etwa 10 denier liegen. Die Multifilamentgarne weisen im Allgemeinen einen hohen Komplianzgrad auf, der gegebenenfalls Elastizität beinhaltet. Geeignete Materialien beinhalten PET, Polypropylen, Polyurethan, Polycarbonaturethan, HDPE, Polyethen, Silikon, PTFE, ePTFE und Polyolefin. Ein geeignetes Polyethylen mit hohem Molekulargewicht wird unter dem Markennamen "Spectra" verkauft. Die feinen Textilstränge sind in den Schichten **44**, **46** und **48** eng verwoben und können so betrachtet werden, dass sie in jeder Schicht ein Textilschichtgefüge oder ein Gewebe bil-

den.

[0038] Aufgrund der Feinheit der Textilstränge **42** und einer engen oder festen Webebindung können die Textilschichtgefüge mikroporenhaltig und dennoch im Wesentlichen undurchlässig gegenüber Körperflüssigkeiten sein. Zudem weisen die Textilschichtgefüge eine hohe Komplianz auf und passen sich an die Veränderung der Form des durch die Strukturstränge **32** gebildeten Gittererzeugnisses an, wenn die Prothese **30** sich entweder radial selbstexpandiert oder radial komprimiert. Die Form des Gittererzeugnisses bestimmt somit die Form der Prothese **30**.

[0039] Eine besonders bevorzugte Struktur für eine Prothese **30** weist eine Mittelschicht **48** auf, die durch Verflechten von Metallstruktursträngen **32** mit Dacron-(Polyester)-Multifilamentgarnen als Textilstränge **42** gebildet wird. Die Metallstrukturstränge weisen eine hohe Festigkeit in Bezug auf die Elastizitätsmoduli auf. Im Gegensatz dazu weist beispielsweise Polyethylen einen Elastizitätsmodul im Bereich von etwa 1961 bis 5400 MPa ( $0,02$  bis  $0,055 \times 10^6$  psi) auf und andere Polymerwerkstoffe weisen Elastizitätsmoduli dieser Größenordnung auf. Demzufolge wird ein Gittererzeugnis aus Metallsträngen für einen gegebenen Strangdurchmesser, Schraubendurchmesser und Schraubengang als widerstandsfähiger gegenüber radialer Kompression betrachtet und stellt eine größere Restkraft für die akute Fixierung bereit. Das Dacron-Polyester-Multifilamentgarn weist eine hohe elastische Rückstellung und Dehnung (bis zu 36% für die Polyesterfaser) und einen geringen Elastizitätsmodul auf, wodurch sichergestellt wird, dass sich das Textilschichtgefüge **40** dem Gittererzeugnis anpasst.

[0040] Um die günstigen Eigenschaften der Stents und Grafts zu erzielen, kann die Prothese **30** gemäß mehreren in den **Fig. 7** bis **9** dargestellten Schritten hergestellt werden. **Fig. 7** zeigt zwei Strukturstränge (Metallmonofilamente) **32a** und **32b**; einen von jedem Satz der gegenläufig ausgerichteten Strukturstränge, gewunden um einen Dorn **60** und gehalten durch die entsprechenden Spulen **62** und **64**. Obwohl nur die Stränge **32a** und **32b** der Einfachheit halber dargestellt sind, werden alle Strukturstränge um den Dorn gewunden und zur Formbildung zusammengehalten. Es sind jedoch nur Strukturstränge vorhanden, da die Formbildung vor dem Verflechten mit den Textilsträngen erfolgt.

[0041] Das Aushärten erfolgt in einem Ofen **66** im Vakuum oder unter einer Schutzatmosphäre. Die Temperaturen liegen im Bereich von etwa 350 bis 1000°C, wobei die spezifische Temperatur von dem Strukturmaterial abhängt. Die Filamente liegen übereinander, um mehrere Überkreuzungen zu bilden, von denen eine mit **68** gekennzeichnet ist. Spulen, umfassend **62** und **64**, sind ausgelegt, um deren jeweiligen Stränge während des Aushärtens unter Spannung zu halten. Die geeignete Zeitdauer für das Aushärten hängt von den Materialien und deren Ab-

messungen ab, reicht jedoch von einer so kurzen Zeitdauer wie 30 Sekunden bis etwa 5 Stunden.

[0042] Nach dem Aushärten werden die Strukturstränge abgekühlt, wonach jeder Strukturstrang die Spiralförmigkeit als Nennform behält. Im Zusammenhang mit elastischen Materialien bezeichnet "Nennform" die Form im relaxierten Zustand, d. h. unter keiner Außenspannung. Die ausgehärteten Metallmonofilamente sind hoch elastisch, d. h. unter Außenspannung deformierbar, bei Abwesenheit einer Außenspannung jedoch elastisch in die Nennform zurückkehrend.

[0043] Das Verflechten der Strukturstränge **32** und der Textilstränge **42** erfolgt nach der gezielten Formbildung. Die **Fig. 8** zeigt schematisch eine Flechtvorrichtung **70**, umfassend eine zylindrische Trägeranordnung **72**, die mehrere ringförmige Spulenreihen beinhaltet, wobei zwei der Spulen durch **80a** und **80b** gekennzeichnet sind. Die Vorrichtung beinhaltet des Weiteren einen Dorn **78**, der sich in der Mitte der zylindrischen Anordnung befindet und wie durch den Pfeil angezeigt, in Bezug auf die Anordnung in Längsrichtung beweglich ist.

[0044] Die **Fig. 9** stellt einen Teil der Trägeranordnung **72** genauer dar und zeigt fünf ringförmige Reihen oder Sätze von mit **80**, **82**, **84**, **86** und **88** gekennzeichneten Trägerspulen. Die Sätze sind coaxial und axial voneinander getrennt angeordnet, wobei jeder Satz **48** Spulen umfasst, 24 Spulen für die jeweiligen Wicklungen um den Dorn **78** im Uhrzeiger- und Gegenurzeigersinn. Obwohl die Fachleute mit dem Umgang von Flechtmaschinen vertraut sind, wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Flechtvorrichtung **70** wie in der oben erwähnten internationalen Patentveröffentlichung WO 91/10766 beschrieben aufgebaut ist. Eine geeignete Flechtmaschine ist von der Albany International Research Company, Mansfield, Massachusetts, erhältlich.

[0045] Die **Fig. 10** zeigt schematisch eine alternative dreidimensionale Flechtvorrichtung **92**, bei der die Strukturstränge einzeln durch Kaltverformen geformt werden. Insbesondere ist eine zylindrische Trägeranordnung **94** konzentrisch auf einem in Längsrichtung beweglichen Dorn **96** montiert. Wie zuvor trägt die Trägeranordnung mehrere Spulenreihen, umfassend mehrere konzentrische ringförmige Sätze von Spulen, wobei zwei der Spulen mit **98** und **100** gekennzeichnet sind. Ein Strukturstrang **32** ist um die Spule **98** gewunden, während die Spule **100** einen Textilstrang **42** trägt. Der Strukturstrang wird vor dem Flechten nicht warmgeformt und weist demzufolge zunächst eine geradlinige Nennform auf.

[0046] Der Strukturstrang **32** wird während der Bewegung von der Spule **98** zu dem Dorn durch Kaltverformung plastisch deformiert. Eine Formungsrolle **102** mit einem geringen Durchmesser und eine Spannrolle **104** mit einem großen Durchmesser sind entlang des von Strang **32** durchlaufenen Weges angeordnet. Obwohl die Rollen **102** und **104** in der **Fig. 10** in Seitenansicht gezeigt sind, sollte beachtet

werden, dass sich die Rolle **102** in der tatsächlichen Flechtvorrichtung rechtwinklig zu der Rolle **104** befindet, um dem Strang **32** die gewählte Form zu verleihen. Die Formungsrolle **102** übt eine Biegespannung auf den sich bewegenden Strukturstrang, der um diese Rolle gezogen wird, aus, insbesondere auf die radialen äußeren Bereiche des Stranges. Die Spule **98** wird auf einem Träger gehalten, der eine Kupplung (nicht gezeigt) beinhaltet, die eingestellt werden kann, um die an den Strang angelegte Spannung einzustellen, wodurch das Ausmaß der Biegespannung eingestellt werden kann.

[0047] Die Spannung wird so kontrolliert, dass die Biegespannung, wenigstens entlang der radialen äußeren Bereiche des Strangs entlang der Rolle **102**, die Streckspannung des Materials übersteigt. Das geeignete Spannungsmaß liegt im Bereich von etwa 200 bis 1000 g, abhängig von solchen Faktoren wie dem Material, dem Durchmesser des Monofilaments und dem Biegeradius um die Rolle **102**. Das Ergebnis ist eine plastische Kaltverformungsdeformation. Der plastische Fluss ist kontinuierlich und verändert die Nennform des Strukturstrangs von geradlinig zu spiralförmig. Des Weiteren beachte man in diesem Zusammenhang, dass die Rolle **102** dem Strukturstrang in jedem Falle eine gebogene Nennform verleihen würde und dass die spiralförmige Nennform mit der gewünschten Ganghöhe durch eine geeignete Orientierung der Rolle im Bezug auf die Trägeranordnung erhalten wird, während die gewünschte Spannung in dem Strang aufrechterhalten wird. Nach dem Flechten ist keine Aushärtungswärmebehandlung notwendig, wenn Metallstrukturfilamente mit einer ausreichend hohen Streckgrenze und einem ausreichenden hohen Modul, wie das hierin beschriebene Co-Cr-Mo-Legierungsfilament, verwendet werden.

[0048] Der Fachmann erkennt, dass insbesondere Ballon-expandierbare und andere gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellte Stents mit Elementen, die aus einer Co-Cr-Mo-Legierung gebildet sind, die weniger als etwa 5 Gew.-% Nickel enthält; auch wichtige Vorteile bereitstellt.

### Patentansprüche

1. Implantierbare medizinische Vorrichtung, die eine röhrenförmige und radial expandierbare Struktur umfasst, die wenigstens ein längliches Element enthält, das aus einer weniger als etwa 5 Gew.-% Nickel enthaltenden Cobalt-Chrom-Molybdän (Co-Cr-Mo)-Legierung gebildet ist.

2. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung des Weiteren aus einer Gitterstruktur besteht, die wenigstens ein längliches Element enthält, das aus einer Co-Cr-Mo-Legierung gebildet ist.

3. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Vor-

richtung des Weiteren aus einer radial selbstexpandierenden Struktur besteht, die wenigstens ein längliches Element enthält, das aus einer Co-Cr-Mo-Legierung gebildet ist.

4. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung des Weiteren eine axial flexible Struktur umfasst, die mehrere der länglichen Elemente enthält, die aus einer Co-Cr-Mo-Legierung gebildet sind und in einer geflechtartigen Anordnung miteinander verflochten sind.

5. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Co-Cr-Mo-Legierung weniger als etwa 2 Gew.-% Nickel enthält.

6. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Co-Cr-Mo-Legierung höchstens etwa 1 Gew.-% Nickel enthält.

7. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Co-Cr-Mo-Legierung zwischen etwa 0 und etwa 0,25 Gew.-% Stickstoff (N) und zwischen etwa 0 und etwa 0,35 Gew.-% Kohlenstoff (C) enthält.

8. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Co-Cr-Mo-Legierung zwischen etwa 0,15 und etwa 0,20 Gew.-% Stickstoff (N) und zwischen etwa 0,01 und etwa 0,10 Gew.-% Kohlenstoff (C) enthält.

9. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Struktur im Wesentlichen aus dem wenigstens einen Filament aus einer Co-Cr-Mo-Legierung besteht.

10. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass jedes längliche Co-Cr-Mo-Element aus einem Filament mit einem um wenigstens 50% verringerten Durchmesser gebildet ist.

11. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass jedes Co-Cr-Mo-Element durch eine Härte im gezogenen Zustand von wenigstens 45,5 auf der Rockwell-Skala C gekennzeichnet ist.

12. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass jedes Co-Cr-Mo-Filament von einer auf das Ziehen folgenden Wärmebehandlung frei ist.

13. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 6 und 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Co-Cr-Mo-Legierung wenigstens etwa 50

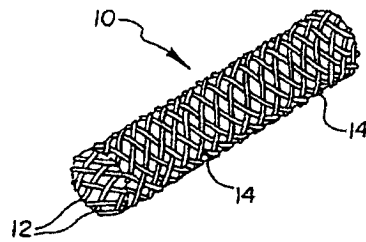
Gew.-% Cobalt, zwischen etwa 25 bis 31 Gew.-% Chrom, zwischen etwa 4 bis 8 Gew.-% Molybdän, zwischen etwa 0,15 bis 0,20 Gew.-% Stickstoff und zwischen etwa 0,01 bis 0,10 Gew.-% Kohlenstoff enthält.

14. Medizinische Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung des Weiteren eine Membran aus einem porenhaltigen Material enthält, das zusammen mit wenigstens einem Teil der Länge der expandierbaren Struktur ausdehnbar ist.

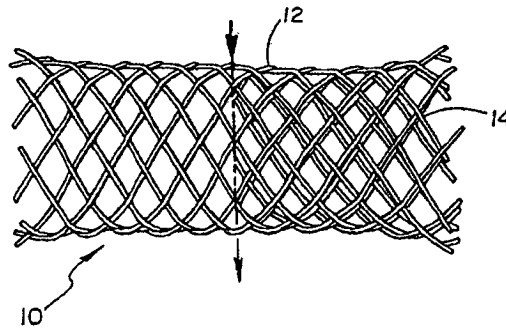
15. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Membran aus einem Polymerwerkstoff gebildet ist.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

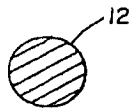
*Fig. 1*



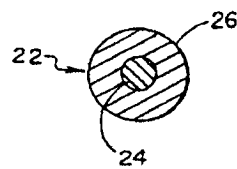
*Fig. 2*



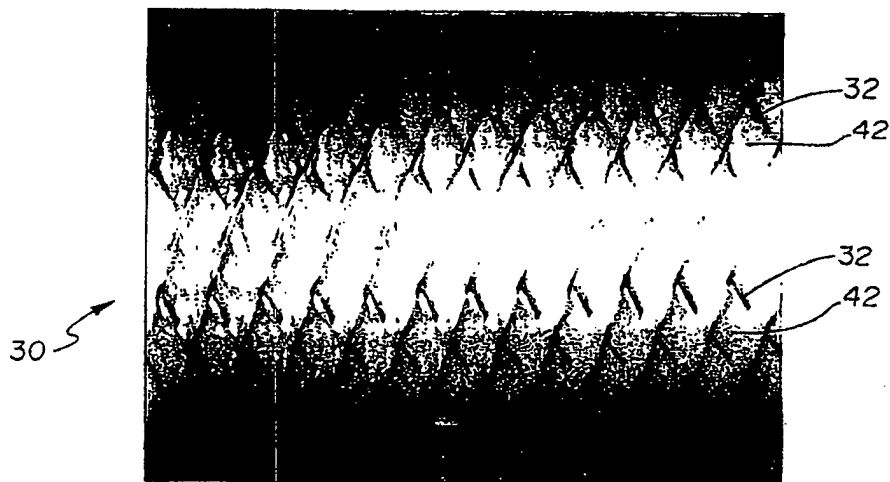
*Fig. 3*

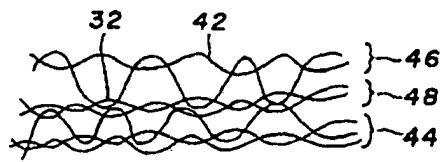


*Fig. 4*

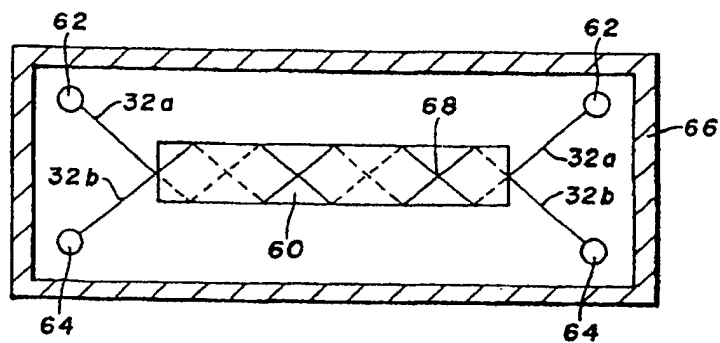


**Fig. 5**

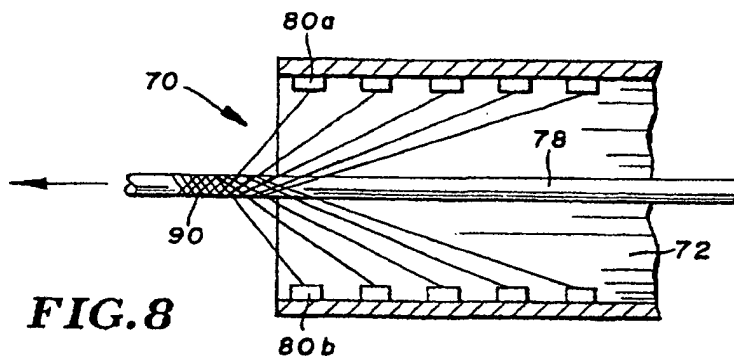




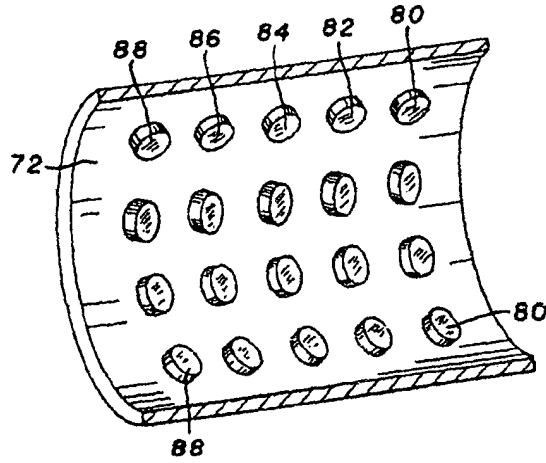
**FIG. 6**



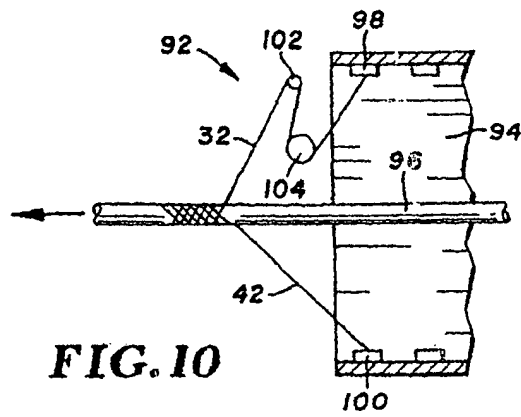
**FIG. 7**



**FIG. 8**



**FIG. 9**



**FIG. 10**