



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 012 597 T2 2009.04.16**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 689 462 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 012 597.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2004/038843**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 811 546.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/051449**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.11.2004**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.06.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.08.2006**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.03.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.04.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 29/08 (2006.01)**

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 33/06 (2006.01)

A61F 2/06 (2006.01)

A61M 29/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

718976 20.11.2003 US

(73) Patentinhaber:

**Abbott Cardiovascular Systems Inc., Santa Clara,
Calif., US**

(74) Vertreter:

**BEETZ & PARTNER Patentanwälte, 80538
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR**

(72) Erfinder:

**HOSSAINY, Syed F.A., Fremont, CA 94555, US;
TANG, Yiwen, San Jose, CA 95117, US; MICHAL,
Eugene T., San Francisco, CA 94114, US;
GLAUSER, Thierry, Redwood City, CA 94086, US;
PACETTI, Stephen D., San Jose, CA 95130, US;
DESNOYER, Jessica R., San Jose, CA 95129, US**

(54) Bezeichnung: **BESCHICHTUNGEN FÜR IMPLANTIERBARE VORRICHTUNGEN ENTHALTEND BLOCKCOPOLYMEREN AUS MILCHSÄURE UND ETHYLENGLYKOL**

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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Beschichtungen für Medikamentenabgabeeinrichtungen, wie beispielsweise Medikamenten elutierende vaskuläre Stents, und Verfahren zur Herstellung derselben.

Stand der Technik

[0002] Bei der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) handelt es sich um ein Verfahren zur Behandlung einer Herzerkrankung. Ein Katheteraufbau mit einem Ballonabschnitt wird perkutan in das kardiovaskuläre System eines Patienten über die Oberarm- oder Oberschenkelarterie eingeführt. Der Katheteraufbau wird durch das koronare Gefäßsystem vorgeschoben, bis der Ballonabschnitt an der Verschlussläsion positioniert ist. Sobald sich der Ballon einmal an der Läsion in Position befindet, wird er zu einer vorbestimmten Größe aufgeblasen, um radial gegen den atherosklerotischen Plaque der Läsion zu drücken und so die Lumenwand neu zu formen. Der Ballon wird dann auf einen kleineren Querschnitt abgelassen, damit der Katheter aus dem Gefäßsystem des Patienten herausgezogen werden kann.

[0003] Ein Problem, das mit dem obigen Verfahren verbunden ist, umfasst die Bildung von Intimaflaps oder aufgerissenen Arterienauskleidungen, die in sich zusammenfallen und die Leitung nach dem Entleeren des Ballons verschließen können. Außerdem können sich eine Thrombose und Restenose der Arterie über mehrere Monate nach dem Eingriff entwickeln, wodurch eine weitere Angioplastie oder eine chirurgische Bypass-Operation erforderlich werden können. Um den teilweisen oder vollständigen Verschluss der Arterie durch ein Zusammenfallen der Arterienauskleidung zu reduzieren und die Gefahr der Entwicklung einer Thrombose und Restenose zu verringern, wird ein Stent in das Lumen implantiert, um die vaskuläre Durchlässigkeit aufrechtzuerhalten.

[0004] Stents werden nicht nur als mechanische Intervention sondern auch als Träger zum Vorsehen einer biologischen Therapie verwendet. Als mechanische Intervention wirken Stents als Gerüst, die dahingehend funktionieren, dass sie die Wand des Durchgangs physisch offenhalten und, falls gewünscht, erweitern. Typischerweise können Stents zusammengedrückt werden, so dass sie durch kleine Gefäße über Katheter eingeführt und dann auf einen größeren Durchmesser ausgedehnt werden können, sobald sie sich an der gewünschten Stelle befinden. Beispiele in der Patentliteratur, die Stents offenbaren, die in PTCA-Verfahren angewendet wurden, umfassen Stents, die im US-Patent Nr. 4,733,665, das an Palmaz erteilt wurde, US-Patent Nr. 4,800,882, das an Gianturco erteilt wurde, und US-Patent Nr. 4,886,062, das an Wiktor erteilt wurde, veranschaulicht sind.

[0005] Die biologische Therapie kann durch Behandlung der Stents mit einem Medikament erzielt werden. Mit Medikamenten behandelte Stents sehen die lokale Verabreichung einer therapeutischen Substanz an die erkrankte Stelle vor. Um eine wirksame Konzentration an der behandelten Stelle vorzusehen, erzeugt die systemische Verabreichung einer solchen medikamentösen Behandlung oft gegenteilige oder toxische Nebenwirkungen für den Patienten. Die örtliche Abgabe ist ein bevorzugtes Behandlungsverfahren, insofern als im Vergleich zu systemischen Dosen kleinere Gesamtniveaus an Medikation verabreicht werden, die aber an einer bestimmten Stelle konzentriert werden. Die örtliche Abgabe erzeugt daher weniger Nebenwirkungen und erreicht günstigere Ergebnisse. Ein vorgeschlagenes Verfahren zur Behandlung von Stents mit Medikamenten umfasst die Verwendung eines polymeren Trägers, der auf die Oberfläche eines Stents aufgebracht wurde. Eine Lösung, die ein Lösungsmittel, ein im Lösungsmittel gelöstes Polymer und eine therapeutische Substanz, die in der Mischung dispergiert ist, umfasst, wird auf den Stent aufgetragen. Das Lösungsmittel wird verdampfen gelassen und hinterlässt dabei auf der Stentoberfläche einen Überzug aus dem Polymer und der ins Polymer imprägnierten therapeutischen Substanz.

[0006] Die örtliche Verabreichung von therapeutischen Mitteln über Stents hat einige günstige Ergebnisse bei der Reduzierung einer Restenose gezeigt. Allerdings gibt es einen großen Bedarf an besseren und wirksameren Überzügen für die örtliche Medikamentenabgabe. Zum Beispiel ist es wünschenswert, wenn die biologisch absorbierbaren Stentbeschichtungen bzw. -überzüge biologisch günstige Eigenschaften, eine erhöhte Absorptionsrate, eine modulierbare Medikamentenfreisetzungsrates und gute mechanische Eigenschaften aufweisen. Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung offenbaren solche Beschichtungen.

[0007] Die EP-1,362,603 A2 beschreibt eine Beschichtung auf einen Stent, der Poly(milchsäure), Polyglykolsäure oder ein Copolymer aus Poly(milchsäure) und Glykolsäure aufweisen kann (siehe Absatz [0031]). Die Beschichtung kann auch Poly(ethylenglycol) enthalten (Absatz [78]). Allerdings beschreibt die EP-1,362,603 A2 nicht die Bildung einer Beschichtung, die ein Blockcopolymer aufweist, das mindestens einen Polymilch-

säure)-Block und mindestens einen Poly(ethylenglycol)-Block umfasst.

[0008] Das US-Patent Nr. 6,555,157 beschreibt eine Beschichtung auf eine implantierbare Einrichtung, die Poly(milchsäure), Polyglycolsäure oder Poly(lactid-co-glycolid) enthalten kann (siehe Spalte 5, Zeilen 10 bis 43). Die Beschichtung kann auch Poly(ethylenglycol) oder Polyethylenoxid (PEO) enthalten (siehe Spalte 5, Zeilen 10 bis 43). Allerdings beschreibt das US-Patent 6,555,157 nicht die Bildung einer Beschichtung, die ein Blockcopolymer umfasst, das mindestens einen Polymilchsäure)-Block und mindestens einen Poly(ethylenglycol)-Block umfasst.

[0009] Das US-Patent Nr. 6,783,793 beschreibt eine Beschichtung auf einer implantierbaren Einrichtung, die Poly(milchsäure), Polyglycolsäure oder Poly(lactid-co-glycolid) aufweisen kann (siehe Spalte 5, Zeile 64 bis Spalte 6, Zeile 31). Die Beschichtung kann auch Poly(ethylenglycol) oder Polyethylenoxid (PEO) enthalten (siehe Spalte 5, Zeile 64 bis Spalte 6, Zeile 31). Allerdings beschreibt das US-Patent 6,783,793 nicht die Bildung einer Beschichtung, die ein Blockcopolymer enthält, das mindestens einen Poly(milchsäure)-Block und mindestens einen Polymilchsäure)-Block und mindestens einen Poly(ethylenglycol)-Block enthält.

[0010] Das US-Patent Nr. 5,824,048 beschreibt ein Verfahren zur Abgabe einer therapeutischen Substanz an ein Körperlumen unter Verwendung einer Beschichtung auf einer implantierbaren Einrichtung, die Poly(milchsäure), Polyglycolsäure oder Poly(lactid-co-glycolid) aufweisen kann (siehe Spalte 5, Zeilen 13 bis 53). Allerdings beschreibt das US-Patent 5,824,048 nicht die Abgabe einer therapeutischen Substanz aus einem Überzug, der ein Blockcopolymer aufweist, das mindestens einen Poly(milchsäure)-Block und mindestens einen Poly(ethylenglycol)-Block enthält.

[0011] Das US-Patent Nr. 6,753,071 beschreibt ein Verfahren zur Freisetzung eines Mittels aus einem Überzug auf eine implantierbare Einrichtung, die Poly(milchsäure), Polyglycolsäure oder Poly(lactid-co-glycolid) aufweisen kann (siehe Spalte 4, Zeilen 6 bis 60). Allerdings beschreibt das US-Patent 6,753,071 nicht die Freisetzung eines Mittels aus einem Überzug, der ein Blockcopolymer aufweist, das mindestens einen Polymilchsäure)-Block und mindestens einen Poly(ethylenglycol)-Block umfasst.

ZUSAMMENFASSUNG

[0012] Gemäß einem ersten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung einen medizinischen Artikel zur Verfügung, der ein implantierbares Substrat mit einer Beschichtung aufweist, wobei die Beschichtung ein Diblockcopolymer oder ein Triblockcopolymer aufweist, das mindestens einen Polymilchsäure)-Block und mindestens einen Poly(ethylenglycol)-Block umfasst. Die Blockpolymere weisen Diblockcopolymere, Triblockcopolymere oder Gemische davon auf.

[0013] Gemäß einem weiteren Aspekt sieht die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines medizinischen Artikels vor, wobei das Verfahren die Ablagerung einer Beschichtung auf mindestens einem Teil eines implantierbaren Substrats aufweist, wobei die Beschichtung ein Diblockcopolymer oder ein Triblockcopolymer enthält, das mindestens einen Polymilchsäure)-Block und mindestens einen Poly(ethylenglycol)-Block umfasst.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG

1. Begriffe und Definitionen

[0014] Die folgenden Definitionen gelten:

Die Begriffe „biologisch abbaubare“, „biologisch erodierbare“, „biologisch absorbierbare“ und „biologisch resorbierbare“ Überzüge und/oder Polymere, die austauschbar verwendet werden, werden als Überzüge und/oder Polymere definiert, die im Verlauf der Zeit vollständig abgebaut, gelöst und/oder erodiert werden können, wenn sie Körperflüssigkeiten, wie beispielsweise dem Blut ausgesetzt sind, und allmählich vom Körper resorbiert, absorbiert und/oder eliminiert werden können. Die Verfahren des Abbauens und der anschließenden Absorption und Eliminierung des Überzugs und/oder Polymers können zum Beispiel durch Hydrolyse, metabolische Prozesse, Tiefen- oder Oberflächenerosion hervorgerufen werden.

[0015] Wann immer auf „biologisch abbaubare“, „biologisch erodierbare“, „biologisch absorbierbare“ und „biologisch resorbierbare“ Stentüberzüge und/oder Polymere, die solche Stentüberzüge bilden, Bezug genommen wird, wird davon ausgegangen, dass nach dem Abschluss des Abbau-, Erosions-, Absorptions- und/oder Resorptionsvorgangs auf dem Stent keine Beschichtung verbleibt. Wann immer die Begriffe „abbaubar“, „bio-

abbaubar" oder „biologisch abbaubar" in der vorliegenden Anmeldung verwendet werden, sollen sie in weiter Auslegung biologisch abbaubare, biologisch erodierbare, biologisch absorbierbare und biologisch resorbierbare Überzüge und/oder Polymere umfassen.

[0016] „Biologische Abbaubarkeit", „biologische Erodierbarkeit", „biologische Absorbierbarkeit" und „biologische Resorbierbarkeit" sind als inhärente Eigenschaften des Überzugs und/oder Polymers definiert, die dem Überzug und/oder Polymer biologische Abbaubarkeit, biologische Erodierbarkeit oder biologische Absorbierbarkeit und biologische Resorbierbarkeit verleihen.

[0017] „Schnelle Freisetzung" ist als die in vivo Freisetzung von im Wesentlichen der ganzen Medikamentenmenge vom Stentüberzug in weniger als 15 Tagen, zum Beispiel innerhalb von 7 bis 14 Tagen, definiert. „Langsame Freisetzung" ist als die in vivo Freisetzung von im Wesentlichen der ganzen Medikamentenmenge vom Stentüberzug in 15 Tagen oder länger, zum Beispiel innerhalb von 15 bis 56 Tagen, definiert.

[0018] Die Begriffe „Blockcopolymer" und „Pfropfcopolymer" sind in Übereinstimmung mit der durch die Internationale Union für reine und angewandte Chemie (IUPAC) verwendeten Terminologie definiert. „Blockcopolymer" bezieht sich auf ein Copolymer, das eine lineare Anordnung von Blöcken enthält. Der Block ist als Teil eines Polymermoleküls definiert, bei dem die monomeren Einheiten mindestens ein grundlegendes oder strukturmäßiges Merkmal besitzen, das den benachbarten Teilen fehlt. „Pfropfcopolymer" bezieht sich auf ein Polymer, das aus Makromolekülen mit einer oder mehr Blockarten besteht, die mit der Hauptkette als Seitenketten verbunden sind, wobei die Seitenketten grundlegende oder strukturmäßige Merkmale aufweisen, die sich von denen in der Hauptkette unterscheiden.

[0019] Der Begriff „AB-Blockcopolymer" wird als Blockcopolymer mit den Teilen A und B definiert, die gemäß der allgemeinen Formel $-[A-]_m-[B-]_n-$ angeordnet sind, wobei „m", „n" und „x" jeweils eine positive ganze Zahl ist und $m \geq 2$ und $n \geq 2$ ist.

[0020] Der Begriff "ABA Blockcopolymer" ist als Blockcopolymer mit den Teilen A und B definiert, die gemäß der allgemeinen Formel $-[A-]_m-[B-]_n-[A]_p-$ angeordnet sind, wobei „m", „n", „p" und „x" jeweils eine positive ganze Zahl ist und $m \geq 2$ und $n \geq 2$ und $p \geq 2$ ist.

[0021] Die Blöcke der ABA und AB Blockcopolymer brauchen an den Enden nicht verknüpft zu werden, da die Werte der ganzen Zahlen, die die Zahl der Blöcke A und B bestimmen, derart sind, dass sichergestellt ist, dass die einzelnen Blöcke gewöhnlich lang genug sind, um selbst als Polymere angesehen zu werden. Demgemäß kann das ABA Blockcopolymer als poly-A-Block-co-poly-B-Block-co-poly-A-Block-Copolymer bezeichnet werden und das AB-Blockcopolymer kann als Poly-A-Block-co-poly-B-Block-Copolymer bezeichnet werden. Die Blöcke „A" und „B", die typischerweise größer als die Dreiblockgröße sind, können sich abwechseln oder willkürlich vorliegen.

2. Ausführungsformen der Erfindung

[0022] Ein Überzug für eine implantierbare medizinische Einrichtung, wie beispielsweise ein Stent, kann gemäß den Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ein Mehrschichtaufbau sein, der jede der folgenden vier Schichten oder eine Kombination davon umfassen kann:

- (a) eine Grundierungsschicht;
- (b) eine Medikamenten-Polymer-Schicht (die auch als „Reservoir" oder „Reservoirschicht" bezeichnet wird) oder alternativ eine polymerfreie Medikamentenschicht;
- (c) eine Deckschicht; und/oder
- (d) eine abschließende Überzugsschicht.

[0023] Jede Schicht des Stentüberzugs kann auf dem Stent durch Lösen des Polymers oder einer Polymermischung in einem Lösungsmittel oder eines Lösungsmittelgemischs und Auftragen der sich ergebenden Polymerlösung auf dem Stent durch Aufsprühen oder Eintauchen des Stents in die Lösung gebildet werden. Nachdem die Lösung auf dem Stent aufgetragen wurde, wird die Beschichtung getrocknet, indem man das Lösungsmittel verdampfen lässt. Das Trocknungsverfahren kann beschleunigt werden, wenn die Trocknung bei erhöhter Temperatur durchgeführt wird. Die vollständige Stentbeschichtung kann wahlweise bei einer Temperatur zwischen etwa 40°C und etwa 150°C für einen Zeitraum von etwa 5 Minuten und etwa 60 Minuten, falls gewünscht, aushärten, um die thermodynamische Stabilität der Beschichtung zu verbessern.

[0024] Um ein Medikament in die Reservoirschicht einzuarbeiten, kann das Medikament mit der Polymerlö-

sung, die auf den Stent wie oben beschrieben aufgetragen wird, kombiniert werden. Alternativ kann, wenn die Stentbeschichtung mit der schnellen Medikamentenfreisetzungsrates gewünscht ist, ein polymerfreies Reservoir hergestellt werden. Um ein polymerfreies Reservoir zu erzeugen, kann das Medikament in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch gelöst werden und die sich ergebende Medikamentenlösung kann auf den Stent durch Aufsprühen oder Eintauchen des Stents in die Medikamentenlösung aufgetragen werden.

[0025] Anstatt das Medikament als Lösung einzuführen, kann das Medikament als kolloidales System, wie beispielsweise eine Suspension in einer geeigneten Lösungsmittelphase eingearbeitet werden. Um die Suspension herzustellen, kann das Medikament in der Lösungsmittelphase mittels herkömmlicher Verfahren, die in der Kolloidchemie verwendet werden, dispergiert werden. Abhängig von einer Vielzahl von Faktoren, z. B. der Beschaffenheit des Medikaments, kann der Durchschnittsfachmann das Lösungsmittel zur Bildung der Lösungsmittelphase der Suspension sowie die Menge an zu in der Lösungsmittelphase zu dispergierendem Medikament auswählen. Die Suspension kann mit einer Polymerlösung gemischt und das Gemisch kann auf den Stent wie oben beschrieben aufgetragen werden. Alternativ kann die Medikamentensuspension auf den Stent aufgetragen werden, ohne mit der Polymerlösung gemischt zu werden.

[0026] Die Medikamenten-Polymerschicht kann zumindest auf einen Teil der Stentoberfläche direkt aufgetragen werden, um als Reservoir für mindestens einen Wirkstoff oder ein Medikament zu dienen, der bzw. das in die Reservoirschicht eingearbeitet ist. Die wahlweise Grundierungsschicht kann zwischen dem Stent und dem Reservoir zur Verbesserung der Adhäsion der Medikamenten-Polymerschicht am Stent aufgetragen werden. Die wahlweise Deckschicht kann zumindest über einen Teil der Reservoirschicht aufgetragen werden und dient als ratenbegrenzende Membran, die hilft, die Freisetzungsrates für das Medikament zu steuern. In einer Ausführungsform kann die Deckschicht weitgehend frei von allen Wirkstoffen oder Medikamenten sein. Wenn die Deckschicht verwendet wird, kann die wahlweise abschließende Überzugsschicht zur weiteren Steuerung der Medikamentenfreisetzungsrates und zur Verbesserung der biologischen Verträglichkeit der Beschichtung zumindest über einen Teil der Deckschicht aufgetragen werden. Ohne die Deckschicht kann die abschließende Überzugsschicht direkt auf die Reservoirschicht abgeschieden werden.

[0027] Das Verfahren zur Freisetzung des Medikaments aus einer Beschichtung, die sowohl eine Deckschicht als auch eine abschließende Überzugsschicht aufweist, umfasst mindestens drei Schritte. Zuerst wird das Medikament vom Polymer der Deckschicht an der Grenzfläche zwischen der Medikamenten-Polymerschicht und der Deckschicht absorbiert. Als Nächstes diffundiert das Medikament durch die Deckschicht unter Ausnutzung von leeren Räumen zwischen den Makromolekülen des Polymers in der Deckschicht als Diffusionswege. Dann gelangt das Medikament zur Grenzfläche der Deckschicht und der abschließenden Schicht. Schließlich diffundiert das Medikament durch die abschließende Überzugsschicht in ähnlicher Weise, erreicht die Außenfläche der abschließenden Überzugsschicht und desorbiert von der Außenfläche. Jetzt wird das Medikament an den Blutstrom abgegeben. Folglich kann eine Kombination aus Deckschicht und abschließender Überzugsschicht, falls verwendet, als ratenbegrenzende Barriere dienen. Das Medikament kann durch den Abbau, die Lösung und/oder Erosion der Schicht freigesetzt werden.

[0028] In einer Ausführungsform können ein oder alle Schichten der Stentbeschichtung aus einem biologisch abbaubaren, erodierbaren, absorbierbaren und/oder resorbierbaren Polymer hergestellt werden. In einer anderen Ausführungsform kann die äußerste Schicht der Beschichtung auf ein solches Polymer beschränkt sein.

[0029] Zur ausführlicheren Veranschaulichung ist in der Stentbeschichtung, die alle vier oben beschriebenen Schichten (d. h. die Grundierung, die Reservoirschicht, die Deckschicht und die abschließende Überzugsschicht) aufweist, die am weitesten außen liegende Schicht die abschließende Überzugsschicht, die aus einem Polymer besteht, das biologisch abbaubar, erodierbar, absorbierbar und/oder resorbierbar ist. In diesem Fall können die übrigen Schichten (d. h. die Grundierung, die Reservoirschicht, die Deckschicht) wahlweise auch aus einem biologisch abbaubaren Polymer hergestellt werden; und das Polymer kann in jeder Schicht gleich oder unterschiedlich sein.

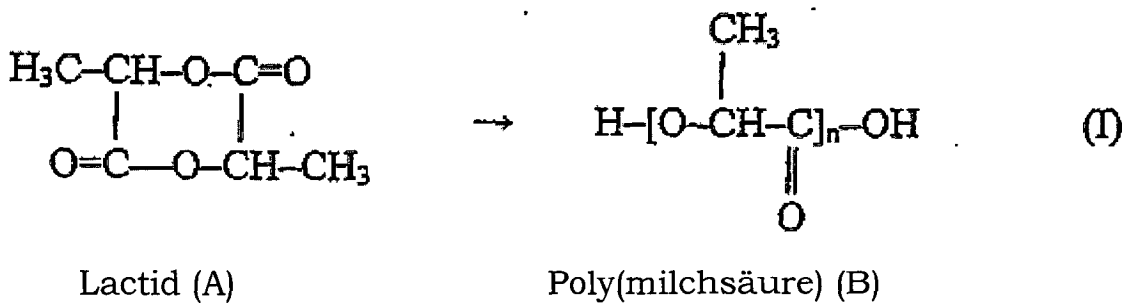
[0030] Wenn die abschließende Überzugsschicht nicht verwendet wird, kann die Deckschicht die am weitesten außen liegende Schicht sein, die aus einem biologisch abbaubaren Polymer hergestellt ist. In diesem Fall können die übrigen Schichten (d. h. die Grundierung und die Reservoirschicht) wahlweise auch aus einem biologisch abbaubaren Polymer hergestellt werden; und das Polymer kann in jeder der drei Schichten gleich oder verschieden sein.

[0031] Wenn weder die abschließende Überzugsschicht noch die Deckschicht verwendet wird, kann die

Stentbeschichtung nur aus zwei Schichten bestehen, der Grundierung und dem Reservoir. Das Reservoir ist in diesem Fall die am weitesten außen liegende Schicht der Stentbeschichtung, die aus einem biologisch abbaubaren Polymer hergestellt ist. Wahlweise kann die Grundierung auch aus einem biologisch abbaubaren Polymer hergestellt werden. Die beiden Schichten können aus demselben oder aus unterschiedlichen Materialien bestehen.

[0032] Es wird davon ausgegangen, dass die biologische Zersetzung, Erosion, Absorption und/oder Resorption eines biologisch abbaubaren, erodierbaren, absorbierbaren und/oder resorbierbaren Polymers aufgrund des allmählichen Verschwindens des Polymers, das das Reservoir oder die Deckschicht oder beides bildet, den Anstieg der Freisetzungsrates des Medikaments bewirkt. Durch Auswahl eines geeigneten abbaubaren Polymers kann die Stentbeschichtung so ausgeführt werden, dass je nach Wunsch entweder eine schnelle oder eine langsame Freisetzung des Medikaments vorgesehen wird. Der Durchschnittsfachmann kann bestimmen, ob eine Stentbeschichtung mit einer langsamen oder schnellen Freisetzungsrates für ein bestimmtes Medikament ratsam ist. Zum Beispiel kann eine schnelle Freisetzung für Stentbeschichtungen empfohlen sein, die mit migrationshemmenden Medikamenten, die oft innerhalb von 1 bis 2 Wochen freigesetzt werden müssen, beladen sind. Für proliferationshemmende Medikamente kann eine langsame Freisetzung (bis zu 30 Tage Freisetzungszeit) notwendig sein.

[0033] Biologisch abbaubare, erodierbare, absorbierbare und/oder resorbierbare Polymere, die zur Herstellung einer Stentüberzugsschicht verwendet werden können, umfassen mindestens ein Element aus Poly(milchsäuren), d. h. Poly(D,L-milchsäure) (DLPLA), Poly(D-milchsäure) oder Poly(L-milchsäure) oder eine Kombination davon. Polymilchsäure hat die Formel $\text{H}[\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})]_n-\text{OH}$ und kann durch eine Ringöffnungspolymerisation von Lactid (einem zyklischen Milchsäuredimer) erhalten werden, wie schematisch in der Reaktion (I) gezeigt, in der Lactid die Verbindung (A) und Polymilchsäure die Verbindung (B) ist:



[0034] Das Molekulargewicht von Poly(milchsäure) kann zwischen etwa 30.000 und etwa 300.000 Dalton liegen, was dem Wert der ganzen Zahl n in der Verbindung (B) zwischen etwa 416 und etwa 4.166 entspricht. Der Durchschnittsfachmann kann die Bedingungen festlegen, unter denen die Transformation von Lactid zu Poly(milchsäure), die in der Reaktion (I) veranschaulicht ist, durchgeführt werden kann.

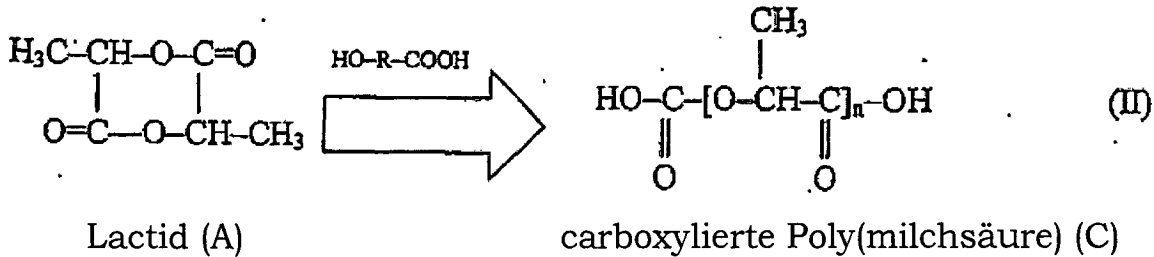
[0035] Alternativ können Polymere, die von Polymilchsäure) stammende Anteile enthalten, auch zusätzlich zu oder anstelle von Polymilchsäure) verwendet werden, um eine der Stentüberzugsschichten herzustellen. Eine alternative Polymerart, die auf Polymilchsäure) beruht, umfasst Derivate von Poly(milchsäure), zum Beispiel hydrolysierte oder carboxylierte Polymilchsäure) oder eine Mischung davon. Es wird davon ausgegangen, dass die Verwendung der hydrolysierten oder carboxylierten Poly(milchsäure) zu einer erhöhten Abbaurates der Beschichtung und damit zu einer erhöhten Freisetzungsrates des Medikaments führt.

[0036] Die hydrolysierte Polymilchsäure) ist ein polymeres Produkt, das ein Gemisch aus der ursprünglichen (nicht hydrolysierten) Poly(milchsäure) (B) und den oligomeren und/oder polymeren Produkten der Hydrolyse davon umfasst. Die Hydrolyseprodukte können ein komplexes Gemisch aus Milchsäureoligomeren, einer etwas monomeren Milchsäure und anderen Produkten, die hydroxylierte Spezies aufweisen können, umfassen. Das Gemisch kann zwischen etwa 1 Gew.-% und etwa 20 Gew.-% ursprüngliche Polymilchsäure) (B) mit dem oben angegebenen Molekulargewicht enthalten, wobei der Rest die Hydrolyseprodukte davon sind. Die oligomeren und/oder polymeren Hydrolyseprodukte von Poly(milchsäure) können ein durchschnittliches Molekulargewicht zwischen etwa 1.000 und etwa 20.000 Dalton haben.

[0037] Um die hydrolysierte Polymilchsäure) zu erhalten, kann die Polymilchsäure) unter den Bedingungen, die vom Durchschnittsfachmann ausgewählt werden können, hydrolysiert werden. Das Hydrolyseverfahren ist eine polymeranaloge Transformation, die durchgeführt werden kann, bis das Gemisch aus Polymilchsäure) und den Hydrolyseprodukten davon erhalten wird, wobei das Gemisch ein gewünschtes Verhältnis von Poly-

milchsäure) zu den Hydrolyseprodukten davon aufweist. Das gewünschte Verhältnis kann auch vom Durchschnittsfachmann bestimmt werden.

[0038] Die carboxylierte Polymilchsäure) umfasst Poly(milchsäure), die mit einer Carboxylgruppe terminiert ist und durch Ringöffnungspolymerisation von Lactid (A) erhalten werden kann, und zwar in Gegenwart einer Hydroxysäure HO-R-OOH, die als Ringöffnungskatalysator dient, wie schematisch in der Reaktion (II) gezeigt ist, in der die carboxylierte Polymilchsäure) die Verbindung (C) ist:



[0039] Die Hydroxysäure HO-R-OOH, der Ringöffnungskatalysator, in der Reaktion (II) kann jede geeignete Hydroxysäure sein, die vom Durchschnittsfachmann ausgewählt werden kann. Ein Beispiel für die Hydroxysäure, die verwendet werden kann, ist Hydroacetic(glycol)säure.

[0040] Die carboxylierte Polymilchsäure) kann eine vollständig carboxylierte Polymilchsäure) sein, d. h. kann zu 100% das Produkt (C) sein. Das Molekulargewicht der vollständig carboxylierten Polymilchsäure) kann zwischen etwa 1.000 und etwa 20.000 Dalton liegen. Die vollständig carboxylierte Polymilchsäure) kann von Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, Alabama, erhalten werden.

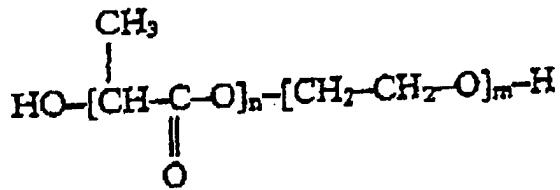
[0041] Die carboxylierte Polymilchsäure) kann auch im Gemisch mit ursprünglicher Polymilchsäure) (B) vorliegen. Das Gemisch kann zwischen etwa 1 Gew.-% und etwa 20 Gew.-% ursprüngliche Polymilchsäure) (B) mit dem oben angegebenen Molekulargewicht enthalten, wobei der Rest die carboxylierte Polymilchsäure) (C) ist.

[0042] Die auf Polymilchsäure) beruhenden Polymere, die verwendet werden können, umfassen Blockcopolymere, wie beispielsweise AB Blockcopolymere („Diblockcopolymere“) oder ABA Blockcopolymere („Triblockcopolymere“) oder Gemische davon. Das Molekulargewicht der Blöcke A kann zwischen etwa 300 und etwa 40.000 Dalton, mehr eingegrenzt zwischen etwa 8.000 und etwa 30.000 Dalton, zum Beispiel etwa 15.000 Dalton, aufweisen. Das Molekulargewicht der Blöcke B kann zwischen etwa 50.000 und etwa 250.000 Dalton, mehr eingegrenzt zwischen etwa 80.000 und etwa 200.000 Dalton, zum Beispiel etwa 100.000 Dalton, haben.

[0043] Sowohl ABA als auch AB Blockcopolymere, die verwendet werden können, enthalten den Block bzw. die Blöcke von Polymilchsäure) und den Block bzw. die Blöcke eines biologisch verträglichen Anteils, wobei das AB oder ABA Blockcopolymer mit Blutverträglichkeit („ein biologisch verträglicher Anteil“) ausgestattet wird. Zur Veranschaulichung ist in einer Ausführungsform der Teil A Polymilchsäure) und der Teil B ist der biologisch verträgliche Teil. In einer anderen Ausführungsform ist der Teil B Polymilchsäure) und der Teil A ist der biologisch verträgliche Teil. In einer Ausführungsform werden die biologisch verträglichen Teile derart ausgewählt, dass die ganzen ABA und AB Blockcopolymere biologisch abbaubar sind.

[0044] Der biologisch verträgliche Teil ist Poly(ethylenglycol) (PEG). Ein Molekulargewicht eines geeigneten biologisch verträglichen polymeren Teils kann, um die Nierenclearance der Verbindung sicherzustellen, unter 40.000 Dalton, zum Beispiel zwischen etwa 300 und etwa 40.000 Dalton, besonders beschränkt zwischen etwa 8.000 und etwa 30.000 Dalton, zum Beispiel etwa 15.000 Dalton, aufweisen. Die oben erwähnten Lactone und Lactide können auch einen Teil oder das ganze DLPLA im Blockcopolymer ersetzen, falls das gewünscht ist.

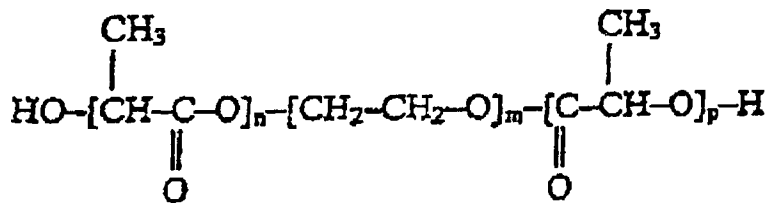
[0045] Demgemäß ist ein Beispiel für das AB Blockcopolymer, das verwendet werden kann, Poly(D,L-milchsäure)-block-poly(ethylenglycol) DLPLA-PEG). Ein möglicher Aufbau des DLPLA-PEG Blockcopolymers ist in der Formel (III) gezeigt:



(III)

[0046] Das DLPLA-PEG Blockcopolymer, das in der Formel (III) gezeigt ist, kann ein Gesamtmolekulargewicht zwischen etwa 30.000 und etwa 300.000 Dalton, zum Beispiel etwa 60.000 Dalton, haben, wie mit dem Gelpermeationschromatographie (GPC)-Verfahren in Tetrahydrofuran gemessen. Das Molekulargewicht der PEG-Blöcke kann zwischen etwa 1.500 und etwa 30.000 Dalton, zum Beispiel 550 Dalton, haben und das Molekulargewicht der DLPLA Blöcke kann zwischen etwa 1.500 und etwa 20.000 Dalton, zum Beispiel etwa 1.900 Dalton, aufweisen. Demgemäß ist in der Formel (III) „n“ eine ganze Zahl, die einen Wert zwischen etwa 21 und etwa 278 haben kann, und „m“ ist eine ganze Zahl, die einen Wert zwischen etwa 11 und etwa 682 aufweisen kann.

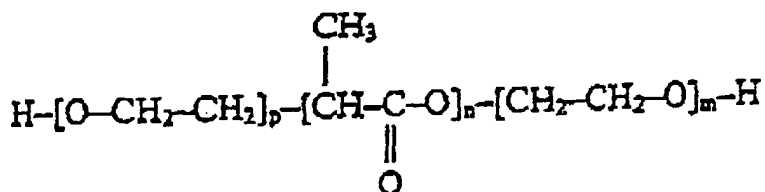
[0047] Ein Beispiel für das ABA Blockcopolymer, das verwendet werden kann, ist Poly(D,L-milchsäure)-block-poly(ethylenglycol)-block-poly(D,L-milchsäure) (DLPLA-PEG-DLPLA). Ein möglicher Aufbau für das DLPLA-PEG-DLPLA Blockcopolymer ist in der Formel (IV) gezeigt:



(IV)

[0048] Das DLPLA-PEG-DLPLA Blockcopolymer, das in der Formel (IV) gezeigt ist, kann ein Gesamtmolekulargewicht zwischen etwa 30.000 und etwa 300.000 Dalton, zum Beispiel etwa 60.000 Dalton, haben, wie durch das GPC-Verfahren in Tetrahydrofuran gemessen. Das Molekulargewicht der PEG Blöcke kann zwischen etwa 500 und etwa 30.000 Dalton, zum Beispiel etwa 7.500 Dalton, haben und das Molekulargewicht der DLPLA Blöcke kann zwischen etwa 1.500 und etwa 20.000 Dalton haben, zum Beispiel kann ein terminaler DLPLA Block ein Molekulargewicht von etwa 3.400 Dalton aufweisen und der andere terminale DLPLA Block kann ein Molekulargewicht von etwa 10.000 Dalton haben. Demgemäß ist in der Formel (IV) „n“ eine ganze Zahl, die einen Wert zwischen etwa 21 und etwa 278 haben kann, „m“ ist eine ganze Zahl, die einen Wert zwischen etwa 11 und etwa 682 haben kann, und „p“ ist eine ganze Zahl, die einen Wert zwischen etwa 21 und etwa 278 haben kann.

[0049] Falls gewünscht, können die Positionen der Teile gewechselt werden, um so ein BAB Blockcopolymer, Poly(ethylenglycol)-block-poly(D,L-milchsäure)-block-poly(ethylenglycol) (PEG-DLPLA-PEG) zu erhalten. Ein möglicher Aufbau für das PEG-DLPLA-PEG Blockcopolymer ist in der Formel (V) gezeigt:



(V)

[0050] Das PEG-DLPLA-PEG Blockcopolymer, das in der Formel (V) gezeigt ist, kann ein Gesamtmolekular-

gewicht zwischen etwa 30.000 und etwa 300.000 Dalton, zum Beispiel etwa 60.000 Dalton, haben, wie durch das GPC Verfahren in Tetrahydrofuran gemessen. Das Molekulargewicht der PEG Blöcke kann zwischen etwa 500 und etwa 30.000 Dalton, zum Beispiel etwa 7.500 Dalton, aufweisen, und das Molekulargewicht der DLPLA Blöcke kann zwischen etwa 1.500 und etwa 20.000 Dalton sein. Demgemäß ist in der Formel (V) „n“ eine ganze Zahl, die einen Wert zwischen etwa 21 und etwa 278 haben kann, „m“ ist eine ganze Zahl, die einen Wert zwischen etwa 11 und etwa 682 haben kann, und „p“ ist eine ganze Zahl, die einen Wert zwischen etwa 11 und etwa 682 haben kann.

[0051] Blockcopolymeren, die in den Formeln (III–V) gezeigt sind, können durch Standardverfahren, die dem Durchschnittsfachmann bekannt sind, zum Beispiel durch Kopolykondensation von PEG mit DLPLA, synthetisiert werden. Das Kopolykondensationsverfahren kann durch eine Säure oder eine Base, sollte dies notwendig sein, katalysiert werden.

[0052] Gemäß einer Ausführungsform können hydrolysierte Blockcopolymeren von PEG und DPLA zur Herstellung der Stentbeschichtungen verwendet werden. Sowohl die oben erörterten AB als auch ABA und BAB Blockcopolymeren können verwendet werden, um die hydrolysierten Blockcopolymeren von PEG und DPLA zu erhalten. Die hydrolysierten Blockcopolymeren von PEG und DPLA sind polymere Produkte, die ein Gemisch aus Blockcopolymeren von PEG und DPLA umfassen, sowie Produkte der teilweisen Hydrolyse davon. Das Gemisch kann zwischen etwa 1 Gew.-% und etwa 20 Gew.-% unhydrolysierte Blockcopolymeren von PEG und DPLA enthalten und der Rest sind Hydrolyseprodukte davon.

[0053] Um die hydrolysierten Blockcopolymeren von PEG und DPLA zu erhalten, können die Blockcopolymeren unter den Bedingungen hydrolysiert werden, die vom Durchschnittsfachmann ausgewählt werden können. Das Hydrolyseverfahren kann durchgeführt werden, bis das Gemisch aus Blockcopolymer und den Produkten der teilweisen Hydrolyse davon erhalten wird, wobei das Gemisch ein gewünschtes Verhältnis zwischen dem Blockcopolymer und den Produkten der teilweisen Hydrolyse davon hat. Das gewünschte Verhältnis kann auch vom Durchschnittsfachmann bestimmt werden.

[0054] Gemäß anderen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung können zusätzlich zu oder anstelle von den Polymeren, die auf Poly(milch)säure beruhen, andere biologisch absorbierbare Polymere zur Herstellung von Stentbeschichtungen verwendet werden. Einige Beispiele für solche Polymere umfassen:

- (a) Poly(hydroxybutyrat) (PHB);
- (b) Poly(hydroxyvalerat) (PHV);
- (c) Poly(hydroxybutyrat-co-valerat) (PHB-HV);
- (d) Poly(caprolacton) (PCL);
- (e) Poly(lactid-co-glycolid) (PLGA);
- (f) und AB und ABA Blockcopolymeren von PEG mit Poly(butylterephthalat) (PBT), z. B. Poly(ethylenglycol)-block-poly(butylterephthalat) (PEG-PBT), Poly(ethylenglycol)-block-poly(butylterephthalat)-block-poly(ethylenglycol) (PEG-PBT-PEG) oder Poly(butylterephthalat)-block-poly(ethylenglycol)-block-poly(butylterephthalat) (PBT-PEG-PBT); und
- (f) AB und ABA Blockcopolymeren von PEG mit PCL, z. B. Poly(ethylenglycol)-block-poly(caprolacton) (PEG-PCL), Poly(ethylenglycol)-block-poly(caprolacton)-block-poly(ethylenglycol) (PEG-PCL-PEG) oder Poly(caprolacton)-block-poly(ethylenglycol)-block-poly(caprolacton) PCL-PEG-PCL).

[0055] Es kann auch jedes Gemisch aus Verbindungen der oben beschriebenen Gruppen (a)–(f) verwendet werden. PEG-PBT und PEG-PBT-PEG Blockcopolymeren sind unter dem Handelsnamen POLYACTIVE™ bekannt und von IsoTis Copr., Holland erhältlich. Diese Polymere können zum Beispiel durch Transveresterung von Dibutylterephthalat mit PEG erhalten werden. In POLYACTIVE™ kann das Verhältnis zwischen den von Ethylenglycol stammenden Einheiten und den von Butylterephthalat stammenden Einheiten zwischen etwa 0,67:1 und etwa 9:1 liegen. Das Molekulargewicht der von Ethylenglycol stammenden Einheiten kann zwischen etwa 300 und etwa 4.000 Dalton liegen und das Molekulargewicht der von Butylterephthalat stammenden Einheiten kann zwischen etwa 50.000 und etwa 250.000, zum Beispiel bei etwa 100.000 Dalton, liegen.

[0056] DLPLA-PEG-DLPLA, PEG-DLPLA-PEG, PEG-PBT, PEG-PBT-PEG, PBT-PEG-PBT, PEG-PCL, PEG-PCL-PEG und PCL-PEG-PCL Blockcopolymeren enthalten Fragmente mit Esterbindungen. Esterbindungen sind bekanntermaßen Bindungen, die in Wasser instabil sind. Bei Kontakt mit leicht alkalischem Blut unterliegen Esterbindungen einer katalysierten Hydrolyse, so dass die biologische Abbaubarkeit des Blockcopolymeren sichergestellt ist. Es wird davon ausgegangen, dass ein Abbauprodukt von jedem Blockpolymer, das der Gruppe DLPLA-PEG-DLPLA, PEG-DLPLA-PEG, PEG-PBT, PEG-PBT-PEG, PBT-PEG-PBT, PEG-PCL,

PEG-PCL-PEG und PCL-PEG-PCL angehört, PEG ist, das eine hohe biologische Verträglichkeit besitzt.

[0057] Jede Schicht der Stentbeschichtung kann eine Menge an oben beschriebenen, biologisch absorbierbaren Polymer(en) oder eine Mischung aus mehr als einem dieser Polymere enthalten. Wenn weniger als 100% der Schicht aus den oben beschriebenen, biologisch abbaubaren Polymer(en) bestehen, können andere alternative Polymere den Rest bilden. Beispiele für die alternativen Polymere, die verwendet werden können, umfassen Polyacrylate, wie beispielsweise Poly(butylmethacrylat), Poly(ethylmethacrylat), Poly(ethylmethacrylatco-butylmethacrylat), Poly(acrylnitril), Polyethylen-co-methylmethacrylat), Poly(acrylnitril-co-styrol) und Poly(cyanacrylate); fluorierte Polymere und/oder Copolymere, wie beispielsweise Poly(vinylidenfluorid) und Poly(vinylidenfluorid-co-hexafluoropropen); Poly(N-vinylpyrrolidon); Polydioxanon; Polyorthoester; Poly-anhydrid; Poly(glycolsäure); Poly(glycolsäure-co-trimethylencarbonat); Polyphosphoester; Polyphosphoester-urethan; Poly(aminosäuren); Poly(trimethylencarbonat); Poly(iminocarbonat); Copoly(ether-ester); Polyalkylenoxalate; Polyphosphazene; Biomoleküle, wie beispielsweise Fibrin, Fibrinogen, Cellulose, Stärke, Kollagen und Hyaluronsäure; Polyurethane; Silikone; Polyester; Polyolefine; Polyisobutylene und Ethylen-alphaolefin-copolymere; Vinylhalogenidpolymere und-copolymere, wie beispielsweise Polyvinylchlorid; Polyvinylether, wie beispielsweise Polyvinylmethylether; Polyvinylidenchlorid; Polyvinylketone; polyvinylaromatische Verbindungen, wie beispielsweise Polystyrol; Polyvinylester, wie beispielsweise Polyvinylacetat; Copolymere von Vinylmonomeren miteinander und Olefinen, z. B. Poly(ethylen-co-vinylalkohol) (EVAL); ABS-Harze; und Poly(ethylen-co-vinylacetat); Polyamide, wie beispielsweise Nylon 66 und Polycaprolactam; Alkydharze; Polycarbonate; Polyoxymethylene; Polyimide; Polyether, Epoxyharze; Polyurethane; Rayon; Rayon-Triacetat; Cellulose; Celluloseacetat; Cellulosebutyrat; Celluloseacetatbutyrat; Cellophan; Cellulosenitrat; Cellulosepropionat; Celluloseether; und Carboxymethylcellulose.

[0058] Repräsentative Beispiele für einige Lösungsmittel, die zur Herstellung der Stentbeschichtungen geeignet sind, umfassen N,N-Dimethylacetamid (DMAC), N,N-Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Cyclohexanon, Xylol, Toluol, Aceton, i-Propanol, Methylethylketon, Propylenglycolmonomethylether, Methylbutylketon, Ethylacetat, n-Butylacetat und Dioxan. Einige Lösungsmittelgemische können auch verwendet werden. Repräsentative Beispiele für die Gemische umfassen:

- (1) DMAC und Methanol (z. B. ein Gemisch von 50:50, bezogen auf das Gewicht);
- (2) Wasser, i-Propanol und DMAC (z. B. ein Gemisch von 10:3:87, bezogen auf das Gewicht);
- (3) i-Propanol und DMAC (z. B. Gemische von 80:20, 50:50 oder 20:80, bezogen auf das Gewicht);
- (4) Aceton und Cyclohexanon (z. B. Gemische von 80:20, 50:50 oder 20:80, bezogen auf das Gewicht)
- (5) Aceton und Xylol (z. B. ein Gemisch von 50:50, bezogen auf das Gewicht);
- (6) Aceton, FLUR REMOVER AMS und Xylol (z. B. ein Gemisch von 10:50:40, bezogen auf das Gewicht); und
- (7) 1,1,2-Trichlorethan und Chloroform (z. B. ein Gemisch von 80:20, bezogen auf das Gewicht).

[0059] FLUR REMOVER AMS™ ist der Handelsname für ein Lösungsmittel, das von Tech Spray, Inc, Amarillo, Texas hergestellt wird und etwa 93,7% eines Gemischs aus 3,3-Dichlor-1,1,1,2,2-pentafluorpropan und 1,3-Dichlor-1,1,2,2,3-pentafluorpropan umfasst und der Rest Methanol mit Spuren Mengen an Nitromethan ist. Der Durchschnittsfachmann wählt das Lösungsmittel oder ein Lösungsmittelgemisch aus, das für ein bestimmtes zu lösendes Polymer geeignet ist.

[0060] Die therapeutische Substanz, die in der Reservoirschicht verwendet werden kann, kann eine Substanz umfassen, die in der Lage ist, eine therapeutische oder prophylaktische Wirkung für einen Patienten zu entfalten. Die therapeutische Substanz kann kleine Molekülsubstanzen, Peptide, Proteine, Oligonukleotide aufweisen. Die therapeutische Substanz könnte zum Beispiel so aufgebaut sein, dass sie die Aktivität der vaskulären Zellen des glatten Muskels hemmt. Sie kann auf eine hemmende abnormale oder ungeeignete Migration und/oder Proliferation von Zellen des glatten Muskels zur Verhinderung einer Restenose ausgerichtet sein.

[0061] Beispiele für therapeutische Substanzen, die verwendet werden können, umfassen antiproliferative Substanzen, wie beispielsweise Actinomycin D, oder Derivate und Analoge davon (hergestellt von Sigma-Aldrich, Milwaukee, Wisconsin, oder COSMEGEN, erhältlich von Merck). Synonyme für Actinomycin D sind Dactinomycin, Actinomycin IV, Actinomycin I₁, Actinomycin X₁ und Actinomycin C₁. Der Wirkstoff kann auch unter den Oberbegriff antineoplastische, antientzündliche, thrombozytenaggregationshemmende, antikoagulierende, Antifibrin-, Antithrombin-, antimitotische, antibiotische, antiallergische und antioxidative Substanzen kommen. Beispiele für solche Antineoplastika und/oder Antimitotika umfassen Paclitaxel (z. B. Taxol® von Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), Docetaxel (z. B. Taxotere® von Aventis S. A., Frankfurt, Deutschland), Methotrexat, Azathioprin, Vincristin, Vinblastin, Fluorouracil, Doxorubicinhydrochlorid (z. B. Adriamycin® von Pharmacia & Upjohn, Peapack N. J.) und Mitomycin (z. B. Mutamycin® von Bristol-Myers Squibb Co., Stam-

ford, Conn.). Beispiele für solche Thrombozytenaggregationshemmer, Koagulationshemmer, Antifibrin und Antithrombine umfassen Natriumheparin, Heparine mit niedrigem Molekulargewicht, Heparinoide, Hirudin, Argatroban, Forskolin, Vapiprost, Prostacyclin und Prostacyclinanaloge, Dextran, D-phe-pro-arg-Chlormethylketon (synthetisches Antithrombin), Dipyridamol, Glycoprotein IIb/IIIa-Thrombozytenmembranrezeptorantagonistankörper, rekombinantes Hirudin und Thrombininhibitoren, wie beispielsweise ANGIOMAX™ (Biogen, Inc., Cambridge, Mass.). Beispiele für solche zytostatischen oder antiproliferativen Mittel umfassen Angiopeptin, Angiotensin umwandelnde Enzyminhibitoren, wie beispielsweise Captopril (z. B. Capoten® und Capozide® von Bristol-Myers Squibb Co., Stamford, Conn.), Cilazapril oder Lisinopril (z. B. Prinivil® und Prinzide® von Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ); Kalziumkanalblocker (wie beispielsweise Nifedipin), Colchizin, Fibroblastwachstumsfaktor (FGF)-Antagonisten, Fischöl (Omega-3-Fettsäure), Histaminantagonisten, Lovastatin (ein Hemmer der HMG-CoA Reduktase, ein Cholesterin senkendes Medikament, Markenname Mevacor® von Merck Co., Inc. Whitehouse Station, NJ), monoklonale Antikörper (wie beispielsweise die für von Thrombozyten stammenden Wachstumsfaktor (PDGF)-Rezeptoren spezifischen), Nitroprussid, Phosphodiesteraseinhibitoren, Prostaglandinhemmer, Suramin, Serotoninblocker, Steroide, Thioproteasehemmer, Triazolopyrimidin (ein PDGF-Antagonist) und Stickoxid. Ein Beispiel für ein antiallergisches Mittel ist Permirolast-Kalium. Andere therapeutische Substanzen oder Mittel, die geeignet sein können, umfassen alpha-Interferon, genetisch manipulierte Epithelzellen, Takrolimus, Dexamethason und Rapamycin und strukturelle Derivate oder funktionale Analoge davon, wie beispielsweise 40-O-(2-Hydroxy)ethylrapamycin (bekannt unter dem Handelsnamen EVEROLIMUS™, das von Novartis erhältlich ist), 40-O-(3-Hydroxy)propylrapamycin, 40-O-[2-(2-Hydroxy)ethoxy]ethylrapamycin und 40-O-Tetrazolrapamycin.

[0062] Die Beschichtungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung sind mit Bezug auf einen Stent, wie beispielsweise einen Stent mit einem aufblasbaren Ballon oder einen Stent, der sich selbst erweitert, beschrieben. Die Verwendung der Beschichtung ist allerdings nicht auf Stents beschränkt, und die Beschichtung kann auch mit einer Auswahl von anderen medizinischen Einrichtungen verwendet werden. Beispiele für die implantierbare medizinische Einrichtung, die zusammen mit den Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, umfassen Stent-Transplantate, Transplantate (z. B. Aortatransplantate), künstliche Herzklappen, Cerebrospinalflüssigkeitshunts bzw. -kurzschlussverbindungen, Herzschrittmacherelektroden, Axius-Koronarshunts und endokardiale Elektroden (z. B. FINELINE™ und ENDOTAK™, erhältlich von Guidant Corporation). Der zugrunde liegende Aufbau der Einrichtung kann praktisch jedes Design umfassen. Die Einrichtung kann aus einem metallischen Material oder einer Legierung, wie beispielsweise einer Kobalt-Chrom-Legierungen (z. B. ELGILOY™), rostfreiem Stahl (316L), „MP35N™“, „MP20N™“, ELASTINITE™ (Nitinol), Tantal, auf Tantal basierende Legierungen, Nickel-Titan-Legierung, Platin, auf Platin basierende Legierungen, wie beispielsweise Platin-Iridium-Legierung, Iridium, Gold, Magnesium, Titan, auf Titan basierende Legierungen, auf Zirkon basierende Legierungen oder Kombinationen davon, hergestellt sein. Einrichtungen, die von biologisch absorbierbaren oder biologisch stabilen Polymeren hergestellt werden, können auch mit den Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung verwendet werden. In einigen Ausführungsformen kann die Einrichtung selbst aus den oben beschriebenen Polymeren hergestellt sein.

[0063] „MP35N™“ und „MP20N™“ sind Handelsnamen für Legierungen von Kobalt, Nickel, Chrom und Molybdän, die von Standard Press Steel Co., Jenkintown, Pennsylvania, erhältlich sind. „MP35N™“ besteht zu 35% aus Kobalt, 35% aus Nickel, 20% aus Chrom und zu 10% aus Molybdän. „MP20N™“ besteht zu 50% aus Kobalt, 20% aus Nickel, 20% aus Chrom und zu 10% aus Molybdän.

3. Beispiele

[0064] Die folgenden Beispiele sind angegeben, um die Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung weiter zu veranschaulichen.

[0065] Beispiel 1 (nicht gemäß der Erfindung) Eine erste Zusammensetzung kann durch Mischen der folgenden Komponenten hergestellt werden:

- (a) zwischen etwa 1,0 Gew.-% und etwa 15 Gew.-%, zum Beispiel etwa 2,0 Gew.-%, Poly(D,L-milchsäure) (DLPLA) mit einer inhärenten Viskosität von etwa 0,67 dl/cm³ bei Raumtemperatur und
- (b) als Rest eine Lösungsmittelmischung, die 1,1,2-Trichlorethan (TCE) und Chloroform umfasst, die ein Gewichtsverhältnis von TCE zu Chloroform von etwa 4:1 hat.

[0066] Die erste Zusammensetzung kann auf die Oberfläche eines blanken 12 mm VISION™ Stents (erhältlich von Guidant Corporation) durch Aufsprühen aufgetragen und getrocknet werden, um eine Grundierungsschicht zu bilden. Es kann eine Sprühüberzugseinrichtung verwendet werden, die eine 0,014 Gebläsedüse besitzt, welche bei etwa 60°C mit einem Zufuhrdruck von etwa 0,2 atm (etwa 3 psi) und einem Atomisierdruck

von etwa 1,3 atm (etwa 20 psi) gehalten wird. Die Grundierung kann bei etwa 120°C für etwa 30 Minuten zu einer trockenen Grundierungsschicht gehärtet werden. Die Grundierungsschicht kann etwa 100 µg DLPLA enthalten.

[0067] Eine zweite Zusammensetzung kann durch Mischen der folgenden Komponenten hergestellt werden:
 (a) zwischen etwa 0,05 Gew.-% und etwa 3,0 Gew.-%, zum Beispiel etwa 2,0 Gew.-%, EVEROLIMUS™;
 und
 (c) als Rest eine Lösungsmittelmischung, die Aceton und Xylol umfasst, wobei das Gewichtsverhältnis von Aceton zu Xylol etwa 2:3 ist.

[0068] Die zweite Zusammensetzung kann auf die getrocknete Grundierungsschicht aufgetragen werden, um die Reservoirschicht zu bilden, und zwar unter Verwendung derselben Sprühtechnik und Ausrüstung, die zum Auftragen der Grundierungsschicht verwendet wurde, und anschließend getrocknet werden, zum Beispiel durch Aushärten bei etwa 50°C für etwa 1 Stunde, wodurch eine trockene Reservoirschicht erhalten wird. Die trockene Reservoirschicht kann etwa 120 µg EVEROLIMUS™ enthalten.

[0069] Eine dritte Zusammensetzung kann durch Mischen der folgenden Komponenten hergestellt werden:
 (a) zwischen etwa 1,0 Gew.-% und etwa 15 Gew.-%, zum Beispiel etwa 2,0 Gew.-%, DLPLA mit einer inhärenten Viskosität von etwa 0,67 dl/cm³ bei Raumtemperatur, und
 (b) als Rest ein Lösungsmittelgemisch, das TCE und Chloroform umfasst, wobei das Gewichtsverhältnis von TCE zu Chloroform etwa 4:1 ist.

[0070] Die dritte Zusammensetzung kann auf die getrocknete Reservoirschicht aufgetragen werden, um eine Deckschicht zu bilden, und zwar unter Verwendung derselben Sprühtechnik und Ausrüstung, die zum Auftragen der Grundierungsschicht und der Reservoirschicht verwendet wurde, und anschließend getrocknet werden, zum Beispiel durch Aushärten bei etwa 50°C für etwa 1 Stunde, was zu einer trockenen Deckschicht führt. Die trockene Deckschicht kann etwa 300 µg DLPLA enthalten.

Beispiel 2. Synthese von DLPLA-PEG-DLPLA Blockcopolymer

[0071] Etwa 33 mmol PEG-Diol mit einem Molekulargewicht von etwa 3.400 Dalton und etwa 33 mol D,L-Lactid, das aus Aceton umkristallisiert wurde, wurden in einen Kolben gegeben und in wasserfreiem Toluol gelöst. Eine azeotrope Destillation wurde zweimal im Vakuum durchgeführt, um restliches Wasser zu entfernen. Die Mischung aus PEG-Diol und D,L-Lactid wurde auf etwa 140°C im Vakuum für etwa 10 Minuten erwärmt. Das Vakuum lag unter etwa 7 Torr. Während die Temperatur bei etwa 140°C gehalten wurde, wurde Argon in den Kolben eingeführt und eine katalytische Menge an Zinnoktoat (2 Tropfen, Nadel Nr. 21) wurde der Mischung aus PEG-Diol und D,L-Lactid zugesetzt, während die Argonatmosphäre im Kolben aufrechterhalten wurde. Die Reaktion wurde dann für etwa 10 Stunden bei einer Temperatur von etwa 160°C durchgeführt. Das sich ergebende Polymer wurde in Aceton gelöst, in Methanol ausgefällt und bei etwa 60°C für etwa 72 Stunden vakuumgetrocknet.

Beispiel 3

[0072] Der Stent kann mit einer Grundierungsschicht wie im Beispiel 1 beschrieben überzogen werden. Eine erste Zusammensetzung kann durch Mischen der folgenden Komponenten hergestellt werden.

- (a) zwischen etwa 0,05 Gew.-% und etwa 3,0 Gew.-%, zum Beispiel etwa 0,7 Gew.-%, EVEROLIMUS™;
- (b) zwischen etwa 1,0 Gew.-% und etwa 15 Gew.-%, zum Beispiel etwa 2,1 Gew.-%, Poly(milchsäure)-block-poly(ethylenglycol)-block-poly(milchsäure) (DLPLA-PEG-DLPLA), wie im Beispiel 5 beschrieben; und
- (c) als Rest die oben beschriebene Mischung aus TCE und Chloroform.

[0073] Das Gewichtsverhältnis zwischen EVEROLIMUS™ und DLPLA-PEG-DLPLA kann etwa 1:3 betragen. Die erste Zusammensetzung kann auf die getrocknete Grundierungsschicht aufgetragen werden, um die Reservoirschicht zu bilden, und zwar unter Verwendung derselben Sprühtechnik und Ausrüstung, die zum Auftragen der Primerschicht verwendet wird, und anschließend getrocknet werden, z. B. durch Aushärten bei etwa 50°C für etwa 1 Stunde, was zu einer trockenen Reservoirschicht führt. Die trockene Reservoirschicht kann etwa 75 µg EVEROLIMUS™ und etwa 225 µg DLPLA-PEG-DLPLA enthalten.

[0074] Eine zweite Zusammensetzung kann durch Mischen der folgenden Komponenten hergestellt werden:
 (a) zwischen etwa 1,0 Gew.-% und etwa 15 Gew.-%, zum Beispiel etwa 2,0 Gew.-%, PEG-PBT Blockcopol-

lymer, wie im Beispiel 2 beschrieben; und
 (b) als Rest die oben beschriebene Mischung aus TCE und Chloroform.

[0075] Die zweite Zusammensetzung kann auf das getrocknete Reservoir aufgetragen werden, um die Deckschicht zu bilden, und zwar unter Verwendung derselben Sprühtechnik und Ausrüstung, die zum Auftragen der Grundierungsschicht und des Reservoirs verwendet wurde, und anschließend getrocknet werden, zum Beispiel durch Aushärten bei etwa 50°C für etwa 1 Stunde, was zu einer trockenen Deckschicht führt. Die trockene Deckschicht kann etwa 150 µg PEG-PBT enthalten.

Patentansprüche

1. Medizinischer Gegenstand umfassend ein implantierbares Substrat mit einer Beschichtung, wobei die Beschichtung ein Diblockcopolymer oder ein Triblockcopolymer aufweist, welches mindestens einen Poly(milchsäure)-Block und mindestens einen Poly(ethylenglycol)-Block umfasst.

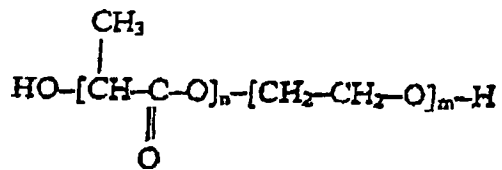
2. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 1, wobei der medizinische Gegenstand ein Stent ist.

3. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 1, wobei die Polymilchsäure) Poly(D-milchsäure), Poly(L-milchsäure), Poly(D,L-milchsäure) oder ein Derivat von Polymilchsäure) aufweist.

4. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 1, wobei das Derivat von Polymilchsäure) hydrolysierte Polymilchsäure) oder carboxylierte Poly(milchsäure) ist.

5. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 1, umfassend ein Gemisch aus Diblock- und Triblockcopolymeren.

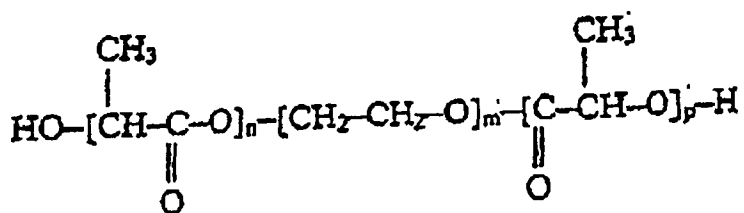
6. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 1, wobei das Diblockcopolymer ein Copolymer mit der Formel:



ist, worin „n“ und „m“ jeweils eine ganze Zahl ist.

7. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 6, wobei „n“ einen Wert zwischen 21 und 278 hat und „m“ einen Wert zwischen 11 und 682 hat.

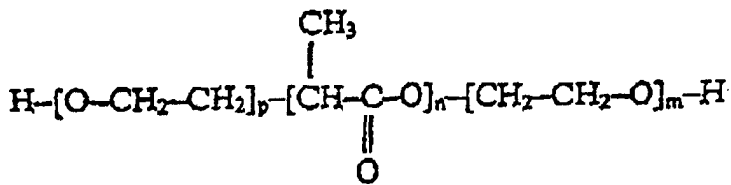
8. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 1, wobei das Triblockcopolymer ein Copolymer mit einer Formel:



ist, worin „n“, „m“ und „p“ jeweils eine ganze Zahl ist.

9. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 8, wobei „n“ einen Wert zwischen 21 und 278 hat und „m“ einen Wert zwischen 11 und 682 hat und „p“ einen Wert zwischen 21 und 278 hat.

10. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 1, wobei das Triblockcopolymer ein Copolymer mit einer Formel:



ist, worin „n“, „m“ und „p“ jeweils eine ganze Zahl ist.

11. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 10, wobei „n“ einen Wert zwischen 21 und 278 hat, „m“ einen Wert zwischen 11 und 682 hat und „p“ einen Wert zwischen 11 und 682 hat.

12. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 1, wobei die Diblockcopolymeren und Triblockcopolymeren (hydrolysierte Block-Copolymeren von Polymilchsäure) und Poly(ethylenglycol) sind.

13. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 1, wobei die Beschichtung weiter ein biologisch absorbierbares Polymer aufweist.

14. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 13, wobei das biologisch absorbierbare Polymer aus einer Gruppe bestehend aus Poly(hydroxybutyrat), Poly(hydroxyvalerat), Poly(hydroxybutyrat-co-valerat), Poly(caprolacton), Poly(lactid-co-glycolid), Poly(ethylenglycol)-block-poly(butylterephthalat), Poly(ethylenglycol)-block-poly-(butylterephthalat)-block-poly(ethylenglycol), Poly(butylterephthalat)-block-poly(ethylenglycol)-block-poly-(butylterephthalat), Poly(ethylenglycol)block-poly(caprolacton), Poly(ethylenglycol)block-poly(caprolacton)-block-poly(ethylenglycol), Poly(caprolacton)-block-poly(ethylenglycol)-block-poly(caprolacton) und Gemischen davon ausgewählt ist.

15. Medizinischer Gegenstand nach Anspruch 1, zusätzlich umfassend ein biologisch aktives Mittel, das in die Beschichtung eingearbeitet ist.

16. Verfahren zur Herstellung eines medizinischen Gegenstands, wobei das Verfahren die Ablagerung einer Beschichtung auf mindestens einem Teil eines implantierbaren Substrats umfasst, wobei die Beschichtung ein Diblockcopolymer oder ein Triblockcopolymer mit mindestens einem Poly(milchsäure)-Block und mindestens einem Poly(ethylenglycol)-Block umfasst.

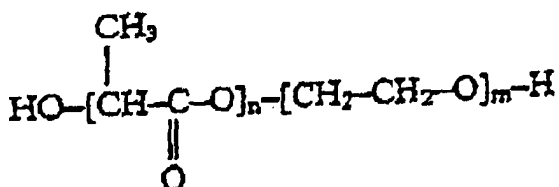
17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei der medizinische Gegenstand ein Stent ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei die Poly(milchsäure) Poly(D-milchsäure), Poly(L-milchsäure), Poly(D,L-milchsäure) oder ein Derivat von Polymilchsäure aufweist.

19. Verfahren nach Anspruch 16, weiter umfassend das Hydrolysieren oder Carboxylieren von Poly(milchsäure), um das Derivat von Polymilchsäure zu erhalten.

20. Verfahren nach Anspruch 16, umfassend ein Gemisch aus Diblock- und Triblockcopolymeren.

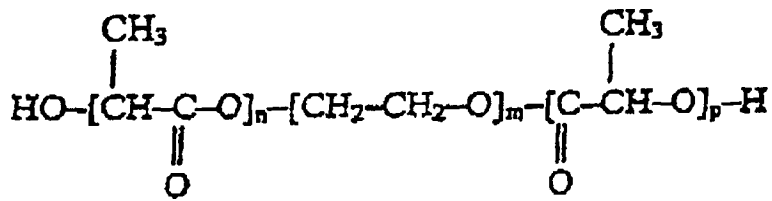
21. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Diblockcopolymer ein Copolymer mit einer Formel:



ist, worin „n“ und „m“ jeweils eine ganze Zahl ist.

22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei „n“ einen Wert zwischen 21 und 278 hat und „m“ einen Wert zwischen 11 und 682 hat.

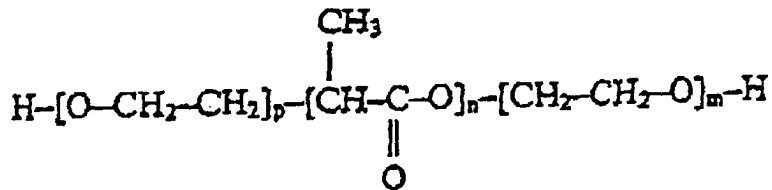
23. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Triblockpolymer ein Copolymer mit einer Formel:



ist, worin „n“, „m“ und „p“ jeweils eine ganze Zahl ist.

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei „n“ einen Wert zwischen 21 und 278 hat und „m“ einen Wert zwischen 11 und 682 hat und „p“ einen Wert zwischen 21 und 278 hat.

25. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Triblockcopolymer ein Copolymer mit einer Formel:



ist, worin „n“, „m“ und „p“ jeweils eine ganze Zahl ist.

26. Verfahren nach Anspruch 25, wobei „n“ einen Wert zwischen 21 und 278 hat, „m“ einen Wert zwischen 11 und 682 hat und „p“ einen Wert zwischen 11 und 682 hat.

27. Verfahren nach Anspruch 16, weiter umfassend das Hydrolysieren der Diblockcopolymeren und Triblockcopolymeren, um hydrolysierte Blockcopolymeren von Polymilchsäure) und Poly(ethylenglycol) zu erhalten, und das Einarbeiten der hydrolysierten Blockcopolymeren von Poly(milchsäure) und Poly(ethylenglycol) in die Beschichtung.

28. Verfahren nach Anspruch 16, weiter umfassend das Einarbeiten eines biologisch absorbierbaren Polymeren.

29. Verfahren nach Anspruch 28, wobei das biologisch absorbierbare Polymer aus einer Gruppe bestehend aus Poly(hydroxybutyrat), Poly(hydroxyvalerat), Poly(hydroxybutyrat-co-valerat), Poly(caprolacton), Poly(lactid-co-glycolid), Poly(ethylenglycol)-block-poly(butylenterephthalat), Poly(ethylenglycol)-block-poly(butylenterephthalat)-block-poly(ethylenglycol), Poly(butylenterephthalat)-block-poly(ethylenglycol)-block-poly(butylenterephthalat), Poly(ethylenglycol)-block-poly(caprolacton), Poly(ethylenglycol)-block-poly(caprolacton)-block-poly(ethylenglycol), Poly(caprolacton)-block-poly(ethylenglycol)-block-poly(caprolacton) und Gemischen davon ausgewählt ist.

30. Verfahren nach Anspruch 16, zusätzlich umfassend das Einarbeiten eines biologisch aktiven Mittels in die Beschichtung.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen