



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 61 941 A1** 2005.07.28

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **103 61 941.0**
(22) Anmeldetag: **24.12.2003**
(43) Offenlegungstag: **28.07.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61L 27/30**
A61L 27/44

(71) Anmelder:
Restate Patent AG, Baar, CH

(74) Vertreter:
Eisenführ, Speiser & Partner, 10178 Berlin

(72) Erfinder:
Gerold, Bodo, Dr., 97267 Himmelstadt, DE; Bayer, Gerd, 91054 Erlangen, DE; Heublein, Bernd, Prof. Dr., 30627 Hannover, DE; Kuttler, Marc, Dr., 12205 Berlin, DE; Becher, Bärbel, 18057 Rostock, DE; Lootz, Daniel, 18119 Rostock, DE; Koop, Karsten, 18057 Rostock, DE; Momma, Carsten, Dr., 18055 Rostock, DE; Müller, Heinz, Dr., 91054 Erlangen, DE; Hamrodi, Manfred, 18055 Rostock, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DE 197 31 021 A1
DE 101 63 106 A1
DE 101 28 100 A1
DE 19 53 241 A
DE 299 24 161 U1
DE 200 20 649 U1
US2002/00 99 449 A1
US 36 87 135 A
WO 2004/0 43 474 A2
WO 03/0 07 970 A2
WO 02/0 60 507 A1
JP 06-1 97 947 A
JP 2002-0 28 229 A

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Magnesiumhaltige Beschichtung**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft u. a. eine Beschichtung für eine äußere Oberfläche eines medizinischen Implantats. Die Beschichtung enthält Magnesium oder eine Magnesiumlegierung oder ein Magnesiumsalz.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine magnesiumhaltige Beschichtung, die auf einer äußeren Oberfläche eines medizinischen Implantats aufgebracht ist, Implantate mit derartigen Beschichtungen und die medizinische Verwendung von Magnesium, Magnesiumlegierungen oder Magnesiumsalzen.

Stand der Technik

[0002] Beim dauerhaften oder zumindest mittelfristigen Verbleib im menschlichen oder tierischen Körper führen Implantate verschiedenster Ausführungsformen in einem nicht zu vernachlässigendem Umfang zu Abstoßungsreaktionen des Körpers, die die Funktionalität des Implantats und den Heilungserfolg der mit der Implantation verbundenen Therapie mindern. Dieses Problem stellt sich insbesondere bei Stents sowie Elektroden für Herzschrittmachern, Defibrillatoren, Knochen- oder Neurostimulatoren.

[0003] Aber nicht nur die bloße Anwesenheit des Implantates kann Ausgangspunkt entzündlicher Prozesse sein, sondern auch schon der Vorgang der Implantation selbst kann ursächlich an entzündlichen Prozessen im Körper beteiligt sein. Unter Entzündung wird die vom Bindegewebe und den Blutgefäßen getragene Reaktion des Organismus auf einen äußeren oder innerlich ausgelösten Entzündungsreiz mit dem Zweck, diesen zu beseitigen oder zu inaktivieren und die reizbedingte Gewebsschädigung zu reparieren verstanden. Auslösend wirken mechanische Reize (Fremdkörper, Druck, Verletzung) und andere physikalische Faktoren (ionisierende Strahlen, UV-Licht, Wärme, Kälte), chemische Stoffe (Laugen, Säuren, Schwermetalle, bakterielle Toxine, Allergene und Immunkomplexe) sowie Erreger (Mikroorganismen, Würmer, Insekten) beziehungsweise krankhafte Stoffwechselprodukte (entgleiste Enzyme, bösartige Tumore). Die durch die genannten auslösenden Faktoren komplexen zellbiologischen Prozesse gehen in der Regel mit der Freisetzung sogenannter Wachstumsfaktoren wie FGF, PDGF und EGF einher, die die Proliferation, das heißt die Vermehrung von Gewebe durch Wucherung oder Sprossung, anregen.

[0004] Unter bestimmten medizinischen Indikationen sollte die Proliferation allerdings zumindest temporär gehemmt werden. Um der reproduktiven Aktivität der Zellen oder Organismen entgegenzuwirken ist es beispielsweise bekannt Mitosehemmer, ionisierende Strahlen oder Interferone zur Virenbekämpfung einzusetzen.

[0005] Besondere Anforderungen bestehen bei der Behandlung von koronaren Herzerkrankungen. Koronare Herzerkrankungen, insbesondere akute Myokardinfarkte, stellen in Westeuropa und Nordamerika eine der häufigsten Todesursachen dar. In mehr als 80% der Fälle ist die Ursache des Myokardinfarktes der thrombotische Verschluss einer Koronararterie z.B. bedingt durch Ruptur einer atheromatösen Plaque bei vorbestehender stenosierender Atheromatose. Entscheidende Faktoren für die Langzeitprognose nach akutem Myokardinfarkt sind:

- eine effektive und langanhaltende Wiedereröffnung der Infarktarterie,
- die Dauer des thrombotischen Gefäßverschlusses,
- die Verhinderung eines größeren Myokardverlustes und eines ventrikulären Remodeling,
- die Beherrschung rhythmogener Komplikationen.

[0006] Die genannten Faktoren bestimmen nicht nur die kardiovaskuläre Mortalität, sondern auch die Lebensqualität nach dem Infarkt.

[0007] Seit mehr als zwanzig Jahren sind nicht-operative Methoden zur Stenose-Behandlung etabliert, bei denen u.a. durch Ballondilatation (PTCA Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie) das verengte oder verschlossene Blutgefäß wieder aufgeweitet wird. Dieses Vorgehen hat sich insbesondere bei der Therapie des akuten Myokardinfarktes bewährt. Mit dem Aufweiten des Blutgefäßes entstehen allerdings kleinste Verletzungen, Einrisse, Dissektionen in der Gefäßwand, die zwar häufig problemlos verheilen, jedoch in etwa einem Drittel der Fälle durch das ausgelöste Zellwachstum zu Wucherungen führen (Proliferation), die letztendlich zu einer erneuten Gefäßverengung (Restenose) führen. Die Aufweitung beseitigt auch nicht die Ursachen der Stenose, also die pathologischen Veränderungen in der Gefäßwand. Eine weitere Ursache der Restenose ist die Elastizität des gedehnten Blutgefäßes. Nach dem Entfernen des Ballons zieht sich das Blutgefäß übermäßig zusammen, so dass der Gefäßquerschnitt verringert wird (Obstruktion, sogenanntes negatives remodeling). Letzterer Effekt kann nur durch Platzierung eines Stents vermieden werden.

[0008] In der interventionellen Therapie der stabilen und instabilen Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit, hat die Einführung der Stents zu einer deutlichen Reduktion der Rate an Restenosen und damit zu besseren Langzeitresultaten geführt. Dies gilt sowohl für die primäre als auch die Rezidivstenose. Ursächlich für

den Nutzen der Stent-Implantation ist der höhere primäre Lumengewinn.

[0009] Durch den Einsatz von Stents kann zwar ein optimaler Gefäßquerschnitt erreicht werden, allerdings führt der Einsatz von Stents ebenfalls zu kleinsten Verletzungen, die die Proliferation induzieren können und damit letztendlich eine Restenose auslösen können. Weiterhin initiiert die Anwesenheit eines derartigen Fremdkörpers eine Kaskade von zellulären molekularen Prozessen, die zu einem allmählichen Zuwachsen des Stents führen können.

[0010] Mittlerweile bestehen umfangreiche Erkenntnisse zum zellbiologischen Mechanismus und zu den auslösenden Faktoren der Stenose und Restenose. Die Restenose entsteht – wie bereits erläutert – als Reaktion der Gefäßwand auf die lokale Verletzung infolge der Dehnung des atherosklerotischen Plaques. Über komplexe Wirkmechanismen wird die lumengerichtete Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen der Media und der Adventitia induziert (neointimale Hyperplasie). Unter Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren produzieren die glatten Muskelzellen eine Deckschicht aus neointimalen Glattmuskelzellen und Matrixproteinen (Elastin, Kollagen, Proteoglykane), deren ungesteuertes Wachstum allmählich zu einer Einengung des Lumens führen kann. Systemische medikamentöse Therapieeinsätze sehen u.a. die orale Verabreichung von Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmern, Antikoagulantien, Antiaggregantien, Fischölen, antiproliferativen Substanzen, antiinflammatorischen Substanzen und Serotonin-Antagonisten vor, signifikante Reduktionen der Restenosearten wurden auf diesem Wege bisher jedoch nicht erreicht. Eine mögliche Erklärung für die enttäuschenden Ergebnisse aller bisherigen Versuche systemischer Applikation verschiedenster Substanzen ist darin zu sehen, dass eine systemische Applikation die Substanz nicht in ausreichender Konzentration an die Stelle der Gefäßverletzung bringen kann.

[0011] Derzeit werden 80% aller Stents aus medizinischem Stahl (316L) hergestellt. Im Laufe der Zeit zeigte sich allerdings, dass das eingesetzte Material zwar biokompatibel, aber über mittlere und lange Zeiträume teils eine Thrombosebildung und teils eine Adhäsion von Biomolekülen an ihrer Oberfläche förderten. Ein Ansatzpunkt zur Lösung dieser Problematik sind Stents mit einer Beschichtung aus einem biokompatiblen Material.

[0012] Teilweise dient die Beschichtung als Träger, in die ein oder mehrere pharmakologisch wirksame Substanzen eingebettet sind (Local Drug Delivery, LDD). Durch die lokale Applikation kann ein höherer Gewebespiegel erreicht werden, wobei die systemische Substanzabgabe gering bleibt und damit die Gefahr einer systemischen toxischen Wirkung verringert wird. Die Beschichtungssysteme bedecken in der Regel zumindest eine der Gefäßwand zugewandte Umlaufwandung des endovaskulären Implantates. Als Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen für LDD-Systeme wurden bisher zahlreiche Präparate vorgeschlagen, z. B. Paclitaxel, Actinomycin, Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus und Dexamethason.

[0013] Der Träger derartiger Beschichtungssysteme besteht aus einem biokompatiblen Material, welches entweder natürlichen Ursprungs ist oder auf synthetischem Wege gewonnen werden kann. Eine besonders gute Verträglichkeit und die Möglichkeit, die Elutionscharakteristik des eingebetteten Arzneistoffs zu beeinflussen bieten biodegradierbare Beschichtungsmaterialien. Beispiele für die Verwendung biodegradierbarer Polymere sind Cellulose, Kollagen, Albumin, Casein, Polysaccharide (PSAC), Polylactid (PLA), Poly-L-lactid (PLLA), Polyglykol (PGA), Poly-D,L-lactid-co-glycolid (PDLLA/PGA), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Polyalkylcarbonate, Polyorthoester, Polyethylenterephthalat (PET), Polymalonsäure (PML), Polyanhydride, Polyphosphazene, Polyaminosäuren und deren Copolymere sowie Hyaluronsäure und ihre Derivate.

[0014] Unter Biodegradation werden hydrolytische, enzymatische und andere stoffwechselbedingte Abbauprozesse im lebendem Organismus verstanden, die zu einer allmählichen Auflösung zumindest großer Teile des Implantats führen. Synonym wird häufig der Begriff Biokorrosion verwendet. Der Begriff Bioresorption umfasst zusätzlich die anschließende Resorption der Abbauprodukte.

[0015] Implantierbare Elektroden zur Stimulation von Körpergewebe, insbesondere zur Verwendung in Herzschrittmachern, Defibrillatoren, Knochen- oder Neurostimulatoren, sind in großer Vielgestaltigkeit bekannt. Der weit überwiegende Anteil derartiger Stimulationselektroden basiert auf metallischen Werkstoffen, da diese zur Übertragung elektrischer Ströme an lebendes Gewebe auf Grund ihrer guten Leitfähigkeit prädestiniert sind. Andere Lösungen sehen den Einsatz von leitfähigen Polymeren vor (z. B. US 5,080,099).

[0016] Für den Gebrauchswert einer implantierbaren Stimulationselektrode – insbesondere einer solchen, die für den Langzeiteinsatz an einem Gewebestimulator mit einer erschöpfbaren Energiequelle gedacht ist und daher zum minimalen Energieverbrauch beitragen muss – sind eine hohe Elektrodenkapazität und damit niedrige

Elektrodenimpedanz und ein möglichst hoher Grad an Biokompatibilität von herausragender Bedeutung.

[0017] In den ersten Wochen nach der Implantation von Stimulationselektroden ist allgemein eine temporäre Reizschwellenerhöhung festzustellen, die sich auf lokale Entzündungserscheinungen des anliegenden Gewebes zurückführen lassen. Diese Entzündungserscheinungen führen außerdem zu einem ungünstigen Einwachsverhalten der Stimulationselektroden, was langfristig die Stimulationseigenschaften des Systems negativ beeinflusst. Ein Ansatzpunkt zur Lösung der Problematik besteht darin Gewebssirritationen durch eine spezielle Beschichtung mit einer biokompatiblen Substanz zu vermeiden. Ergänzend wird die Abgabe von entzündungshemmenden Wirkstoffen vorgeschlagen.

[0018] Es ist demnach allgemein bekannt, Beschichtungen auf Implantaten aufzubringen, die die Gewebeverträglichkeit erhöhen und damit die Gefahr von Abstoßungsreaktionen unterschiedlichster Ausprägung mindern.

[0019] Die geschilderten Maßnahmen im Bereich der Implantatsbeschichtungen haben bisher allerdings nur einen begrenzten Erfolg gehabt. Es besteht demnach nach wie vor ein großer Bedarf an einer den ungewünschten zellbiologischen Prozessen gegensteuernden Beschichtung, die gegebenenfalls auch alternativ oder in Ergänzung zu bestehenden Beschichtungen Einsatz finden kann.

Aufgabenstellung

[0020] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine zumindest alternative Beschichtung für Implantate bereitzustellen, die einen positiven Effekt auf die zellbiologischen Vorgänge nach der Implantation ausübt.

[0021] Eine weitere Aufgabe besteht darin, neue medizinische Verwendungen für die magnesiumhaltigen Bestandteile der Beschichtung anzugeben.

[0022] Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung wird die gestellte Aufgabe gelöst durch eine Beschichtung für eine äußere Oberfläche eines medizinischen Implantats, die Magnesium oder eine Magnesiumlegierung oder ein Magnesiumsalz enthält.

[0023] Es hat sich überraschender Weise herausgestellt, dass die Anwesenheit von Magnesium – sei es in elementarer Form, als Legierung oder in Form seiner Salze – eine äußerst positiven Effekt auf die zellbiologischen Vorgänge nach der Implantation medizinischer Implantate ausübt. Dieser positive Effekt äußert sich unter anderem darin, dass übliche Entzündungsreaktionen des Körpers, die auf die Anwesenheit des Implantates bzw. auf den Vorgang der Implantation zurückzuführen sind, unterdrückt oder zumindest gemindert werden. Dies führte wiederum dazu, dass die Gewebeverträglichkeit insgesamt erhöht wird und z. B. im Bereich von Stents die Restenoseraten weiter sinken. Die genauen physiologischen Ursachen und Wirkmechanismen, die diesen überraschenden Effekt des Magnesiums auf umgebene Gewebe begründen, sind derzeit noch nicht gänzlich geklärt. Bekannt ist, dass Magnesium als Aktivator des Zuckerabbaus, als Stabilisator von Plasmamembranen, intrazellulären Membranen und Nukleinsäuren sowie als Ca-Antagonist wirken kann (Altura et al., Magnesium in Cellular Processes and Medicine, Basel; Karger 1987). Weiterhin scheint eine ausreichende Magnesiumversorgung der Arteriosklerose vorzubeugen (Der inform. Arzt 10, Nr. 11-52 (1982)). Magnesium ist zudem an der Nukleinsäuresynthese im Zellkern und der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien beteiligt und spielt eine Rolle bei der Biosynthese von Fettsäuren.

[0024] Unter elementarem Magnesium im Sinne der Erfindung wird hier ein metallischer Werkstoff verstanden, der zu mindestens 99,5 Gew.% aus Magnesium besteht, wobei eine an der Luft durch Oxidation entstandene Passivierungsschicht aus Magnesiumoxid unberücksichtigt bleibt.

[0025] Als Magnesiumlegierungen im Sinne der Erfindung werden alle Legierungen verstanden, bei denen Magnesium im Vergleich zu allen weiteren Komponenten den höchsten Gewichtsanteil an der Legierung und zudem mindestens 20 Gew.% aufweist, insbesondere bei denen Magnesium gleich oder mehr als 50 Gew.%, besonders bevorzugt bei denen Magnesium gleich oder mehr als 70 Gew.%, an der Legierung besitzt. Im Sinne der Erfindung besonders geeignete Magnesiumlegierungen sind biodegradierbar, d. h. sie werden aufgrund hydrolytischer, enzymatischer und anderer stoffwechselbedingte Abbauprozesse im lebenden Organismus allmählich aufgelöst. Vorzugsweise enthalten diese Legierungen Zusätze wie Aluminium, Mangan, Zink, Kupfer, Nickel, Cer, Seltenerdmetalle einschließlich Yttrium und Zirkonium, Silber, Silizium oder Beryllium, besonders bevorzugt sind dabei Magnesiumlegierungen folgender Zusammensetzung:

Magnesium:	> 90%
Yttrium:	3,7%–5,5%
Seltene Erden (ohne Yttrium):	1,5%–4,4%
Rest:	< 1 %

wobei die Prozentangaben sich auf Gew.% beziehen. Eine besonders bevorzugte Magnesiumlegierung ist WE 43 (W25/EP5M), das einen Zirkoniumanteil von etwa 0,5 Gew.%, einen Yttriumanteil von etwa 4,1 Gew.%, einen Neodymanteil von etwa 2,2 Gew.% und einen Anteil anderer Bestandteile der Legierung von etwa < 0,4 Gew.% besitzt. Die biodegradierbaren Magnesiumlegierungen – insbesondere die Legierungen mit den genannten Bereichsgrenzen sowie die spezielle Legierung WE 43 – scheinen die beobachtete positive physiologische Wirkung auf die Gewebsumgebung noch stärker zu unterstützen, wobei nicht klar ist, worauf dieser Effekt genau beruht.

[0026] Werden Magnesiumsalze eingesetzt, so sollten diese soweit in einem physiologischen Medium, wie zum Beispiel Blut, lösbar sein, dass sich die gewünschten Effekte des Magnesiums einstellen. Unter der Begriff „im physiologischen Medium lösbar“ wird neben den rein physikalischen Vorgängen bei auch – analog den Vorgängen beim Abbau des Magnesiums bzw. der Magnesiumlegierung – ein allmählicher Abbau des Salzes aufgrund von hydrolytischen, enzymatischen oder stoffwechselbedingten Prozessen im lebenden Organismus verstanden. Entsprechend ungeeignet erscheinen damit Gegenionen des Magnesiums, die Salze bilden, die nur in einem sehr geringen Maße in physiologischen Flüssigkeiten löslich sind oder durch Biodegradation abgebaut werden können. Besonders geeignet sind dagegen Salze des Magnesiums aus der Gruppe der Chloride, Phosphate, Hydrophosphate, Carbonate, Hydroxide und Oxide. Ebenfalls besonders geeignet sind Magnesiumsalze von Asparagin-, Orot-, Glutamin-, Ascorbin-, Glucon-, Lävulin-, Milch-, Zitronensäure und andere Carbon- oder Aminosäuren.

[0027] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sieht vor, dass die Beschichtung eine die äußere Oberfläche des Implantats bedeckende Schicht aus einem Trägermaterial, insbesondere biodegradierbaren Trägermaterial, umfasst. Dieses Trägermaterial enthält Magnesium, die Magnesiumlegierung oder das Magnesiumsalz und ist so beschaffen, dass es eine allmähliche Freisetzung von des Magnesiums, der Magnesiumlegierung oder des Magnesiumsalzes z.B. aufgrund von Diffusionsprozessen und/oder allmählicher Degradation erlaubt. Durch die Diffusion und den Abbau des Trägermaterials im Körper werden demnach die genannten magnesiumhaltigen Bestandteile allmählich freigesetzt. Der Vorteil der Einbindung in ein Trägermaterial liegt darin, dass die Freisetzung sehr gleichmäßig erfolgen kann und die freigesetzten Partikel eine sehr viel größere Oberfläche, als vergleichbare direkte Beschichtungen aus Magnesium, Magnesiumlegierungen oder Magnesiumsalzen besitzen. Letzterer Effekt kann insbesondere dadurch noch unterstützt werden, dass Mikropartikel mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 1–100 µm, insbesondere von etwa 5–20 µm Einsatz finden. Eine große Oberfläche erlaubt eine intensivere Wechselwirkung mit dem das Implantat umgebenden Gewebe, wobei in der Regel die positiven Effekte des Magnesiums auf die physiologischen Abläufe in diesem Gewebe verstärkt werden.

[0028] Vorzugsweise werden als biodegradierbare Trägermaterialien ein oder mehrere ggf. derivatisierte Polymere aus der Gruppe Hyaluronsäure, Polyglykoxide (PGA) und deren Copolymere, Polylactide (PLA) inclusive Stereoisomere und Copolymere von PLA; wie Poly-L-lactide (PLLA), Poly-D-lactide (PDLA), Poly-DL-lactide (PDLA), L-Lactide/DL-LactideCopolymere und L-Lactide/D-Lactide-Copolymere, asymmetrische 3,6-substituierte Poly-1,4-dioxan-2,5-dione, Poly-β-hydroxybutyrat (PHBA), Poly-β-hydroxypropionat (PHPA), Poly-β-dioxanon (PDS), Poly-δ-valerolacton, Poly-ε-caprolacton, Polyesteramide, Polyester von Oxalsäure, Polyalkyl-2-cyanoacrylate, Polypeptide, Chitinpolymere eingesetzt. Selbstverständlich ist die Auswahl der geeigneten biodegradierbaren Polymere nicht auf die vorgenannte Liste beschränkt, sondern es können auch Polymere mit ähnlichen Eigenschaften, wie sie beispielsweise in den US-Patenten 4,700,704, 4,655,497, 4,649,921, 4,559,945, 4,532,928 beschrieben sind, eingesetzt werden. Die Polymere können zudem weitere Additive enthalten, die als Stabilisatoren, Antioxidantien oder dergleichen für eine geeignete Bearbeitung bzw. Stabilisierung des Materials notwendig sind.

[0029] Die magnesiumhaltige Schicht muss selbstverständlich nicht die gesamte Oberfläche des Implantats bedecken, sondern kann auch nur partiell, z.B. im Bereich dazu vorgesehener Kavitäten im Grundkörper, eingebracht sein. Im Sinne der Erfindung sind weiterhin auch Beschichtungssysteme zu verstehen, bei denen die magnesiumhaltige Schicht in einen porösen Grundkörper eingearbeitet ist, d.h. das diese Schicht bildende Material in den Poren des Grundkörpers eingebracht ist.

[0030] Ein zweiter Aspekt der Erfindung betrifft Implantate, die eine zumindest bereichsweise die erfindungs-

gemäße Beschichtung tragen.

[0031] In den ersten Wochen nach der Implantation von Stimulationselektroden, sei es für Herzschrittmacher, als auch für Defibrilatoren wird oft eine temporäre Reizschwellenerhöhung festgestellt, die vermutlich auf lokale Entzündungserscheinungen des anliegenden Gewebes zurückzuführen ist. Diese Entzündungserscheinungen führen außerdem zu einem ungünstigen Einwachsverhalten der Elektroden, was langfristig die Stimulatoreigenschaften des Systems negativ beeinflusst. Durch die erfindungsgemäße magnesiumhaltige Beschichtung kann dieses Problem behoben oder zumindest abgemindert werden. Daher werden Elektroden mit der Beschichtung gesondert beansprucht.

[0032] Im Zuge einer akuten Myokardtherapie werden sehr häufig Stents implantiert. Durch spezifische mikrobiologische Prozesse kommt es jedoch oftmals im Laufe der Zeit zu einem erneuten Verschluss des geöffneten Gefäßes (Restenose). Dem kann wirkungsvoll mit der erfindungsgemäßen magnesiumhaltigen Beschichtung entgegengewirkt werden. Daher werden Stents, insbesondere Koronarstents mit der Beschichtung gesondert beansprucht.

[0033] Ein dritter Aspekt der Erfindung liegt in der Verwendung von Magnesium, einer Magnesiumlegierung oder eines Magnesiumsalzes zur Herstellung einer die Proliferation von humanen glatten Muskelzellen hemmenden pharmazeutischen Formulierung.

[0034] Es hat sich nun überraschenderweise gezeigt, dass die Proliferation von humanen glatten Muskelzellen, insbesondere arteriellen Muskelzellen, in Gegenwart von Magnesium, Magnesiumlegierungen und/oder Magnesiumsalzen deutlich gehemmt wird. Insbesondere kann durch Einsatz dieser Elemente die neointimale Hyperplasie nach Ballondilatation vermindert oder gar gänzlich verhindert werden. Besondere geeignet erscheint die Verwendung von Magnesium, Magnesiumlegierungen und/oder Magnesiumsalzen zur Behandlung sklerotischer, vorzugsweise atherosklerotischer Läsionen. Bei den die Restenose begründenden pathophysiologischen Prozessen spielt die Proliferation von zuvor aus der Media migrierten glatten Muskelzellen eine entscheidende Rolle. Eine Hemmung des Zellwachstums über einen bestimmten Zeitraum bis die das Wachstum stimulierenden Faktoren größtenteils oder vollständig abgebaut sind kann daher einer Restenose wirksam vorbeugen. von Magnesium, Magnesiumlegierungen und/oder Magnesiumsalzen eignen sich somit insbesondere zur Restenoseprophylaxe nach Stentimplantation. Die Gründe für die überraschende pharmazeutische Wirkung von Magnesium, Magnesiumlegierungen und/oder Magnesiumsalzen auf humane arterielle glatte Muskelzellen sind noch nicht gänzlich geklärt. Vermutlich spielen die an sich bekannten vasodilatatorischen Effekte, die Magnesium auslösen kann eine Rolle. Hinweise auf die anti-proliferative Wirkung von Magnesium, dessen Legierungen oder dessen Salzen in pharmazeutischen Formulierungen finden sich im Stand der Technik nicht.

[0035] Ein vierter Aspekt der Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen, die Magnesium, Magnesiumlegierungen und/oder Magnesiumsalze enthalten und bei der die Formulierung zur intravaskulären Freisetzung nach Implantation in ein vaskuläres Gefäß angepasst ist. Nach diesem Aspekt der Erfindung soll insbesondere eine lokale Applikation der Wirkstoffe im Bereich der zu behandelnden Läsion erfolgen. Derartige Ansätze lassen sich unter dem Begriff 'local drug delivery' (LDD) zusammenfassen.

[0036] Die pharmazeutischen Formulierungen können alle zuvor bei der Beschreibung der Beschichtung erörterten Zusammensetzungen aufweisen. So kann die Formulierung auch eine Magnesiumlegierung sein, bei der Magnesium im Vergleich zu allen weiteren Komponenten den höchsten Gewichtsanteil an der Legierung und zudem mindestens 20 Gew.% aufweist, insbesondere bei der Magnesium gleich oder mehr als 50 Gew.%, besonders bevorzugt bei der Magnesium gleich oder mehr als 70 Gew.%, an der Legierung besitzt. Werden Magnesiumsalze für die Formulierungen eingesetzt, so sollten diese soweit in einem physiologischen Medium, wie zum Beispiel Blut, lösbar sein, dass sich die gewünschten Effekte des Magnesiums einstellen. Unter der Begriff „im physiologischen Medium lösbar“ wird neben den rein physikalischen Vorgängen bei auch – analog den Vorgängen beim Abbau des Magnesiums bzw. der Magnesiumlegierung – ein allmählicher Abbau des Salzes aufgrund von hydrolytischen, enzymatischen oder stoffwechselbedingten Prozessen im lebenden Organismus verstanden.

[0037] Eine vorteilhafte Anpassung der pharmazeutischen Formulierung besteht darin, dass die Formulierung einen zumindest weitestgehend biodegradierbaren Träger umfasst, der in vivo mit einem vorbestimmten Degradationsverhalten abgebaut wird. Unter dem Begriff „Degradationsverhalten“ wird der über die Zeit durch chemische, thermische, oxidative, mechanische oder biologische Prozesse stattfindende Abbau des Trägers im lebenden Organismus verstanden.

[0038] Besonders geeignete Magnesiumlegierungen sind biodegradierbar, d. h. sie werden aufgrund hydrolytischer, enzymatischer und anderer stoffwechselbedingte Abbauprozesse im lebenden Organismus allmählich aufgelöst. Eine weitere, besonders geeignete Formulierung auf Basis einer Magnesiumlegierung hat folgende Zusammensetzung:

Magnesium:	> 90%
Yttrium:	3,7%–5,5%
Seltene Erden (ohne Yttrium):	1,5%–4,4%
Rest:	< 1 %

wobei sich die Prozentangaben auf Gew.% beziehen. Vorzugsweise umfasst die Formulierung ferner eine Magnesiumlegierung mit einem Gehalt von Yttrium im Bereich von 3,7 bis 5,5 Gew.%, einem Gehalt von Neodym im Bereich von 1,8 bis 2,7 Gew.% und einem Gehalt von Zirkonium im Bereich von 0,2 bis 1,2 Gew.%. Besonders bevorzugt entspricht die Formulierung der kommerziell erhältlichen Magnesiumlegierung WE43 (W-25 EP 5M). Die vorgenannten Materialien und Angaben zur Zusammensetzung zeichnen sich durch ihre gute Verarbeitbarkeit und günstiges Freisetzungsverhalten für Magnesium beim in vivo-Abbau des Trägers aus. Aus der Literatur ist u.a. eine Studie zum Degradationsverhalten einer Magnesiumlegierung unter physiologischen Bedingungen bekannt, die Hinweise dazu liefert, welche Faktoren und Maßnahmen bei der Optimierung der Wirkstofffreisetzung zu beachten sind (Levesque, J., Dube, D., Fiset M. and Mantovani, D. (2003) Material Science Forum Vols. 426–432, pp. 225–238).

[0039] Nach einer weiteren Variante der erfindungsgemäßen Formulierung ist der Träger ein biodegradierbares Polymer und das Magnesium, die Magnesiumlegierung und/oder das Magnesiumsalz wird in Form von Pulvern oder Mikropartikeln in das Polymer eingebettet. Durch den allmählichen Abbau des Polymers in vivo wird das Pulver beziehungsweise werden die Mikropartikel langsam freigesetzt und können nach Bioresorption ihre pharmakologische Wirkung entfalten. Der polymere Träger kann insbesondere Hyaluronsäure, Poly-L-Lactid oder ein Derivat der Polymere sein.

[0040] Die nachfolgenden Verfahrensbeschreibungen eignen sich insbesondere zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Beschichtung auf Stents oder Stimulationselektroden und illustriert einen Weg, wie die Erfindung ausgeführt werden kann.

[0041] Nach einer ersten beispielhaften Variante wird ein bereits in der Schichtabfolge dem späteren Produkt entsprechender rohrförmiger Rohling zur Herstellung eines Stents verwendet. Die Wandungen des rohrförmigen Rohlings bestehen aus mindestens zwei Schichten unterschiedlicher Werkstoffe, wobei eine ca. 1–100 µm dicke Außenschicht des rohrförmigen Rohlings aus Magnesium oder einer Magnesiumlegierung geformt ist. Zumindest eine weiter innen liegende Schicht erfüllt die mechanischen Eigenschaften, die zur Stützung einer Gefäßwand im medizinischen Sinne erforderlich sind. Diese innere Schicht kann beispielsweise aus medizinischem Stahl, wie 316L, bestehen. Es können auch weitere Schichten vorhanden sein, die z. B. die Ausbildung von Lokalelementen zwischen unterschiedlich edlen Metallen im Implantat verhindern sollen. Auch die Innenseite des rohrförmigen Rohlings kann von einer dünnen Schicht aus Magnesium oder einer Magnesiumlegierung bedeckt sein. Aus dem rohrförmigen Rohling wird der Stent unter Einsatz bekannter Schnitttechniken, z.B. mittel Laser, geschnitten. Derartige Schnitttechniken sind hinlänglich bekannt, so dass sich ein näheres Eingehen hierauf erübrigt. Das zuvor beschriebene Vorgehen eignet sich analog zur Herstellung von Implantaten, die mit einer Magnesiumlegierung, z.B. WE 43, beschichtet sind.

[0042] Nach einer zweite Variante wird eine Beschichtung aus Magnesium oder einer Magnesiumlegierung auf dem Implantat, z.B. einem metallischen Stent, abgeschieden. Eine Abscheidung erfolgt mit Hilfe bekannter Abscheidungsverfahren, wie Sputtern, galvanische Verfahren, PVD oder CVD. Alle diese Verfahren sind in ihrer Durchführung dem Fachmann hinlänglich geläufig, so dass sich ein näheres Eingehen hierauf erübrigt.

[0043] Gemäß einer dritten Variante der erfindungsgemäßen Beschichtung kann das Magnesium, die Magnesiumlegierung oder das Magnesiumsalz in ein biodegradierbares Trägermaterial eingebettet sein. Das magnesiumhaltige Material wird dazu z.B. in Partikelform einer Lösung des aufzubringenden Trägermaterials zugesetzt. Die entstehende Dispersion, bei der zu Zwecken einer möglichst homogenen Verteilung und Vereinfachung der Aufbringung die magnesiumhaltigen Partikel möglichst in Form von Mikropartikeln vorliegen, werden dann mit herkömmlichen Sprüh- oder Tauchverfahren auf die Implantatoberfläche aufgebracht. Auch ein derartiges Bearbeitungsverfahren von Implantatoberflächen sind dem Fachmann hinlänglich bekannt und bedürfen keiner tiefergehenden Erläuterung an dieser Stelle.

Patentansprüche

1. Beschichtung für eine äußere Oberfläche eines medizinischen Implantats enthaltend
 - Magnesium oder
 - eine Magnesiumlegierung oder
 - ein Magnesiumsalz.
 2. Beschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung eine die äußere Oberfläche des Implantats bedeckende metallische Schicht aus Magnesium oder einer Magnesiumlegierung umfasst.
 3. Beschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung eine die äußere Oberfläche des Implantats bedeckende Schicht aus einem Magnesiumsalz umfasst.
 4. Beschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung eine die äußere Oberfläche des Implantats bedeckende Schicht aus einem Trägermaterial, insbesondere biodegradierbaren Trägermaterial, umfasst, die Magnesium, die Magnesiumlegierung oder das Magnesiumsalz enthält.
 5. Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung biodegradierbar ist.
 6. Beschichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung folgende Zusammensetzung hat:

Magnesium:	> 90%
Yttrium:	3,7 % bis 5,5 %
Seltene Erden (ohne Yttrium):	1,5 % bis 4,4 %
Rest:	< 1 %
- wobei sich die Prozentangaben auf Gew.% beziehen.
7. Beschichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung WE43 (W25/EP5M) ist.
 8. Beschichtung nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass Magnesiumsalz ein Salz aus der Gruppe der Chloride, Phosphate, Hydrophosphate, Carbonate, Hydroxide und Oxide oder ein Salze von Asparagin-, Orot-, Glutamin-, Ascorbin-, Glucon-, Lävulin-, Milch-, Zitronensäure und anderen Carbon- oder Aminosäuren ist.
 9. Beschichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Magnesium oder die Magnesiumlegierung als Mikropartikel in das Trägermaterial eingebracht ist, welche die Oberfläche des Implantats bedeckt.
 10. Beschichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikropartikel einen Durchmesser im Bereich von 1 µm bis 100 µm, insbesondere 5 bis 20 µm, aufweisen.
 11. Beschichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das biodegradierbare Trägermaterial ein oder mehrere gegebenenfalls derivatisierte Polymerere aus der Gruppe Hyaluronsäure, Polyglykolide (PGA) und deren Copolymere, Polylactide (PLA) inclusive Stereoisomere und Copolymere von PLA, wie Poly-L-lactide (PLLA), Poly-D-lactide (PDLA), Poly-DL-lactide (PDLLA), L-Lactide/DL-LactideCopolymere und L-Lactide/D-Lactide-Copolymere, asymmetrische 3,6-substituierte Poly-1,4-dioxan-2,5-dione, Poly-β-hydroxybutyrat (PHBA), Poly-β-hydroxypropionat (PHPA), Poly-β-dioxanon (PDS), Poly-δ-valerolacton, Poly-ε-caprolacton, Polyesteramide, Polyester von Oxalsäure, Polyalkyl-2-cyanoacrylate, Polypeptide und Chitinpolymeren umfasst.
 12. Implantat mit einer Beschichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11.
 13. Implantat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat ein Stent, insbesondere ein Koronarstent ist, wobei eine Stentoberfläche zumindest bereichsweise von der Beschichtung bedeckt ist.

14. Implantat nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat eine Stimulations- oder Defibrillationselektrode ist, wobei eine Oberfläche der Stimulations- oder Defibrillationselektrode zumindest bereichsweise von der Beschichtung bedeckt ist.

15. Verwendung von Magnesium, Magnesiumlegierungen und/oder Magnesiumsalzen zur Herstellung einer die Proliferation von humanen glatten Muskelzellen hemmenden pharmazeutischen Formulierung.

16. Verwendung von Magnesium, Magnesiumlegierungen und/oder Magnesiumsalzen zur Herstellung einer die Proliferation humaner glatter Muskelzellen im Bereich sklerotischer, insbesondere atherosklerotischer Läsionen hemmenden pharmazeutischen Formulierung.

17. Verwendung von Magnesium, Magnesiumlegierungen und/oder Magnesiumsalzen zur Herstellung einer pharmazeutischen Formulierung für eine lokale Restenoseprophylaxe nach Stentimplantation.

18. Pharmazeutische Formulierung enthaltend Magnesium, Magnesiumlegierungen und/oder Magnesiumsalzen, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung zur intravaskulären Freisetzung nach Implantation in ein vaskuläres Gefäß angepasst ist.

19. Formulierung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung einen zumindest weitestgehend biodegradierbaren Träger umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen