



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 08 256 T2 2007.09.13**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 362 602 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 08 256.4**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 252 350.8**

(96) Europäischer Anmeldetag: **14.04.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.11.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **13.09.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 31/10 (2006.01)**

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61F 2/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
122978 15.04.2002 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

(73) Patentinhaber:
Cordis Corp., Miami Lakes, Fla., US

(72) Erfinder:
Falotico, Robert, Belle Mead, NJ 08502, US;
Spaltro, John, Asbury, NJ 08882, US

(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(54) Bezeichnung: **Beschichtetes medizinisches Implantat zur Behandlung von Gefässerkrankungen**

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 eingeleitet, 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 die lokale Verabreichung von Arzneimittel/Arzneimittelkombinationen für die Prävention und Behandlung einer Gefäßerkrankung und Verfahren zum Halten des Arzneimittels/der Arzneimittelkombinationen an den medizinischen Intraluminalvorrichtungen.

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft medizinische Vorrichtungen mit daran angefügten Arzneimitteln, Agentien oder Verbindungen zur Behandlung von anfälligen Herden (vulnerable plaque).

[0003] Viele Individuen leiden unter einer Kreislauferkrankung, die durch eine progressive Blockade der Blutgefäße bewirkt wird, die das Herz und andere Hauptorgane mit Nährstoffen versorgen. Eine ernste Blockade von Blutgefäßen bei solchen Individuen führt häufig zu Bluthochdruck, ischämischer Verletzung, Schlaganfall oder Myokardialinfarkt. Atherosklerotische Läsionen, die einen Herzblutfluß begrenzen oder behindern, sind der Hauptgrund einer ischämischen Herzkrankung. Eine perkutane Transluminalherzangioplastik ist ein medizinisches Verfahren, dessen Absicht darin liegt, den Blutfluß durch eine Arterie zu erhöhen. Eine perkutane Transluminalherzangioplastik ist die vorherrschende Behandlung für eine Herzgefäßstenose. Die gesteigerte Verwendung dieses Verfahrens ist auf seine verhältnismäßig hohe Erfolgsrate und seine minimale Invasivität, verglichen mit einer Herzbypassoperation, zurückzuführen. Eine Begrenzung, die mit einer perkutanen Transluminalherzangioplastik verbunden ist, ist der abrupte Verschluß des Gefäßes, der unmittelbar nach dem Verfahren auftreten kann, und Restenose, die allmählich nach dem Verfahren auftritt. Zusätzlich ist Restenose ein chronisches Problem bei Patienten, die sich einer Rosenvenenbypasstransplantation unterzogen haben. Der Mechanismus der akuten Verstopfung erscheint mehrere Faktoren einzuschließen und kann aus einem Gefäßrückstoß mit resultierendem Verschluß der Arterie und/oder der Ablagerung von Blutplättchen und Fibrin entlang der beschädigten Länge des neu geöffneten Blutgefäßes resultieren.

[0004] Restenose nach einer perkutanen Transluminalherzangioplastik ist ein allmählicheres Verfahren, das durch eine Gefäßverletzung initiiert wird. Mehrere Verfahren einschließlich Thrombose, Entzündung, Wachstumsfaktor- und Cytokinfreisetzung, Zellproliferation, Zellmigration und extrazelluläre Matrixsynthese tragen jeweils zum restenotischen Verfahren bei.

[0005] Während der exakte Mechanismus der Restenose nicht vollständig verstanden wird, sind allgemeine Aspekte des Restenoseverfahrens identifiziert worden. In der normalen Arterienwand proliferie-

ren Glattmuskelzellen mit einer langsamen Geschwindigkeit, etwa weniger als 0,1 % pro Tag. Glattmuskelzellen in den Gefäßwänden existieren in einem kontraktilen Phenotyp, dadurch gekennzeichnet, daß achtzig bis neunzig Prozent des zellzytoplasmatischen Volumens durch die kontraktile Vorrangstellung besetzt wird. Endoplasmatisches reticulum, Golgi und freie Ribosomen sind wenig und sind im perinuklearen Bereich angeordnet. Eine extrazelluläre Matrix umgibt die Glattmuskelzellen und ist reich an heparinartigen Glycosylaminoglykanen, von denen angenommen wird, zum Halten der Glattmuskelzellen im kontraktilen phenotypischen Zustand verantwortlich zu sein (Campbell und Campbell, 1985).

[0006] Bei Druckexpansion eines intrakoronaren Ballonkatheters während einer Angioplastik werden Glattmuskelzellen innerhalb des Gefäßes verletzt werden, was eine thrombotische und Entzündungsreaktion initiiert. Von einer Zelle erhaltene Wachstumsfaktoren, wie aus Plättchen erhaltener Wachstumsfaktor, basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, Epidermalwachstumsfaktor, Thrombin, etc, freigesetzt von Plättchen, eindringenden Makrophagen und/oder Leukozyten, oder direkt aus den Glattmuskelzellen, provozieren eine proliferative und migratorische Reaktion in medialen Glattmuskelzellen. Diese Zellen unterliegen einer Änderung vom kontraktilen Phenotyp zu einem synthetischen Phenotyp, der durch lediglich einige wenige kontraktile Filamentbündel, extensives raues endoplasmatisches Reticulum, Golgi und freie Ribosomen gekennzeichnet ist. Proliferation/Migration beginnt gewöhnlicherweise innerhalb von einem bis zwei Tagen nach der Verletzung und erreicht den Höhepunkt mehrere Tage danach (Campbell und Campbell, 1987; Clowes und Schwartz, 1985).

[0007] Tochterzellen migrieren zu der Gefäßinnenhautschicht des arteriellen Glattmuskels und fahren fort, beträchtliche Mengen an extrazellulären Matrixproteinen zu proliferieren und zu sekretieren. Eine Proliferation, Migration und extrazelluläre Matrixsynthese fährt fort, bis die beschädigte Endothelschicht repariert ist, zu welcher Zeit sich eine Proliferation innerhalb der Gefäßinnenhaut verlangsamt, gewöhnlicherweise innerhalb von sieben bis vierzehn Tagen nach der Verletzung. Das neu gebildete Gewebe wird Neogefäßinnenhaut genannt. Das weitere Gefäßverengen, das über die nächsten drei bis sechs Monate stattfindet, ist hauptsächlich aufgrund eines negativen oder beschränkenden Ummodelierens.

[0008] Gleichzeitig mit einer lokalen Proliferation und Migration haften Entzündungszellen an der Stelle der Gefäßverletzung an. Innerhalb von drei bis sieben Tagen nach der Verletzung sind Entzündungszellen in die tieferen Schichten der Gefäßwand migriert. In Tiermodellen unter Einsatz entweder einer Ballonverletzung oder einer Stentimplantation kön-

nen Entzündungszellen an der Stelle der Gefäßverletzung für wenigstens 30 Tage fortduern (Tanaka et al., 1993; Edelman et al., 1998). Entzündungszellen sind daher vorhanden und können sowohl einen Beitrag leisten bei den akuten als auch chronischen Phasen der Restenose.

[0009] Zahlreiche Mittel sind für angenommene anti-proliferative Wirkungen in der Restenose untersucht worden, haben eine gewisse Aktivität in Tierversuchsmodellen gezeigt. Einige der Mittel, die sich als erfolgreich erwiesen haben, um das Ausmaß der Gefäßinnenhauthyperplasie in Tiermodellen zu reduzieren, schließen ein: Heparin und Heparinfragmente (Clowes, A.W. und Karnowski M., *Nature* 265: 25–26, 1977; Guyton, J.R. et al., *Circ. Res.*, 46: 625–634, 1980; Clowes, A.W. und Clowes, M.M., *Lab. Invest.* 52: 611–616, 1985; Clowes, A.W. und Clowes M.M., *Circ. Res.* 58: 839–845, 1986; Majesky et al., *Circ. Res.* 61: 296–300, 1987; Snow et al., *Am. J. Pathol.* 137: 313–330, 1990; Okada, T. et al., *Neurosurgery* 25: 92–98, 1989), Colchicin (Currier, J.W. et al., *Circ.* 80: 11–66, 1989), Taxol (Sollot, S.J. et al., *J. Clin. Invest.* 95: 1869–1879, 1995), Angiotensin umwandelnde Enzyminhibitoren (ACE) (Powell, J.S. et al., *Science*, 245: 186–188, 1989), Angiopeptin (Lundergan, C.F. et al. *Am. J. Cardiol.* 17 (Ergänzung B):132B–136B, 1991), Cyclosporin A (Jonasson, L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85: 2303, 1988), Ziegen-Anti-Kaninchen-PDGF-Antikörper (Ferns, G.A.A., et al., *Science* 253: 1129–1132, 1991), Terbinafin (Nemecek, G.M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Thera.* 248: 1167–1174, 1989), Trapidil (Liu, M.W. et al., *Circ.* 81: 1089–1093, 1990), Tranilast (Fukuyama, J. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 318: 327–332, 1996), Interferon-Gamma (Hansson, G.K. und Holm, J., *Circ.* 84: 1266–1272, 1991), Rapamycin (Marx, S.O. et al., *Circ. Res.* 76: 412–417, 1995), Steroide (Colburn, M.D. et al., *J. Vasc. Surg.* 15: 510–518, 1992), siehe ebenfalls Berk, B.C. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 17: 111B–117B, 1991), ionisierende Strahlung (Weinberger, J. et al., *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* 36: 767–775, 1996), Fusionstoxine (Farb, A. et al., *Circ. Res.* 80: 542–550, 1997) Antisense-Oligonukleotide (Simons, M., et al., *Nature* 359: 67–70, 1992) und Genvektoren (Chang, M.W. et al., *J. Clin. Invest.* 96: 2260–2268, 1995). Eine anti-proliferative Wirkung auf Glattmuskelzellen in vitro ist für viele dieser Agentien gezeigt worden, einschließlich Heparin und Heparin-Konjugate, Taxol, Tranilast, Colchicin, ACE-Inhibitoren, Fusionstoxine, Antisense-Oligonukleotide, Rapamycin und ionisierende Strahlung. Somit können Agentien mit unterschiedlichen Mechanismen der Glattmuskelzellinhibition therapeutischen Nutzen bei der Reduzierung der Gefäßinnenhauthyperplasie aufweisen.

[0010] Im Gegensatz zu Tiermodellen sind jedoch Versuche bei menschlichen Angioplastikpatienten, um eine Restenose durch systemische pharmakologische Mittel zu vermeiden, bislang nicht erfolgreich

gewesen. Weder Aspirin-Dipyridamol, Ticlopidin, Anti-Koagulationstherapie (akutes Heparin, chronisches Warfarin, Hirudin oder Hirulog), Thromboxanrezeptorantagonismus noch Steroide sind bei der Vermeidung von Restenose effektiv gewesen, obwohl Blutplättcheninhibitoren effektiv bei der Vermeidung einer akuten Reoocclusion nach einer Angioplastik gewesen sind (Mak und Topol, 1997; Lang et al., 1991; Popma et al., 1991). Der GP II_b/III_a-Blutplättchenrezeptor, Antagonist, Reopro® ist noch unter Untersuchung, jedoch hat Reopro® keine definitiven Ergebnisse für die Reduktion der Restenose folgend einer Angioplastik und Stentbildung gezeigt. Andere Mittel, die ebenfalls bei der Vermeidung von Restenose nicht erfolgreich gewesen sind, schließen die Calciumkanalantagonisten, Prostacyclinemimetika, Angiotensin umwandelnde Enzyminhibitoren, Serotoninrezeptorantagonisten und anti-proliferative Mittel ein. Diese Mittel müssen systemisch verabreicht werden, und die Erreichung einer therapeutisch effektiven Dosis ist jedoch nicht möglich gewesen; anti-proliferative (Anti-Rostenose)-Konzentrationen können die bekannten toxischen Konzentrationen dieser Mittel übersteigen, so daß Gehalte, die ausreichend sind, um eine Muskelinhibition zu erzeugen, nicht erreicht werden können (Mak und Topol, 1997; Lang et al., 1991; Popma et al., 1991).

[0011] Zusätzliche klinische Untersuchungen, in denen die Wirksamkeit zur Vermeidung von Restenose unter Verwendung von Diätfischölergänzungen oder Cholesterolsenkungsmitteln sind untersucht worden und haben entweder im Konflikt stehende oder negative Ergebnisse gezeigt, so daß keine pharmakologischen Mittel bisher klinisch zur Verfügung stehen, um eine Nach-Angioplastikrestenose zu vermeiden (Mak und Topol, 1997; Franklin und Faxon, 1993; Serruys, P.W. et al., 1993). Kürzliche Beobachtungen schlagen vor, daß das Antilipid/Antioxidationsmittel, Probuclol, bei der Vermeidung von Restenose geeignet sein kann, jedoch benötigt diese Arbeit noch Bestätigung (Tardif et al., 1997; Yokoi, et al., 1997). Probuclol ist gegenwärtig zur Verwendung in den Vereinigten Staaten nicht genehmigt und eine dreißigjährige Vorbehandlungsduer würde deren Verwendung in der Notfallangioplastik ausschließen. Zusätzlich hat die Anwendung ionisierender Strahlung sich als viel versprechend gezeigt bei der Reduzierung oder Prävention von Restenose nach einer Angioplastik bei Patienten mit Stents (Teirstein et al., 1997). Gegenwärtig sind jedoch die effektivsten Behandlungen für Restenose eine wiederholte Angioplastik, Atherektomie oder Herzarterienbypasstransplantation, da keine therapeutischen Mittel gegenwärtig die Genehmigung der Nahrungs- und Arzneimittelbehörde für die Prävention einer Nach-Angioplastikrestenose haben.

[0012] Im Gegensatz zu einer systemischen pharmakologischen Therapie haben sich Stents als geeignet zur beträchtlichen Reduktion von Restenose

erwiesen. Typischerweise sind Stents Ballon-expandierbare spitze Metallröhren (gewöhnlicher Weise, jedoch nicht begrenzt darauf, rostfreier Stahl), die, wenn sie innerhalb des Lumens einer angioplastizierten Herzarterie expandiert werden, eine strukturelle Stütze durch feste Gerüstbildung an der Arterienwand bereitstellen. Diese Stütze ist beim Erhalt der Gefäßlumendurchgängigkeit hilfreich. In zwei statistischen klinischen Untersuchungen erhöhten Stents einen angiographischen Erfolg nach perkutaner transluminaler Herzangioplastik, durch Erhöhen des Minimallumendurchmessers und Reduzierung, jedoch nicht Eliminierung, des Auftretens von Restenose für sechs Monate (Serruys et al., 1994; Fischman et al., 1994).

[0013] Zusätzlich erscheint die Heparinbeschichtung von Stents zusätzlichen Nutzen bei der Schaffung einer Reduktion einer subakuten Thrombose nach einer Stentimplantation zu haben (Serruys et al., 1996). Daher ist für eine verzögerte mechanische Expansion einer stenosierten Herzarterie mit einem Stent gezeigt worden, ein gewisses Maß einer Restenoseprävention bereitzustellen, und die Beschichtung der Stents mit Heparin hat sowohl die Durchführbarkeit als auch die klinische Geeignetheit zum lokalen Liefern von Arzneimitteln an der Stelle des verletzten Gewebes gezeigt.

[0014] Wie oben erwähnt, zeigt die Verwendung von mit Heparin beschichteten Stents die Durchführbarkeit und klinische Geeignetheit einer lokalen Arzneimittelversorgung; jedoch scheint die Art und Weise, auf die das bestimmte Arzneimittel oder die bestimmte Arzneimittelkombination an die lokale Versorgungsvorrichtung befestigt wird, eine Rolle in der Effizienz dieser Behandlungsart zu spielen. Beispielsweise sollten die Verfahren und Materialien, die verwendet werden, um das Arzneimittel/die Arzneimittelkombinationen an die lokale Versorgungsvorrichtung anzubinden, nicht mit den Funktionen der Arzneimittel/Arzneimittelkombinationen wechselwirken. Zusätzlich sollten die verwendeten Verfahren und Materialien biokompatibel sein und das Arzneimittel/die Arzneimittelkombinationen an der lokalen Vorrichtung durch Lieferung und über eine gegebene Zeitdauer halten. Beispielsweise könnte ein Entfernen des Arzneimittels/der Arzneimittelkombination während der Vorsorgung der lokalen Versorgungsvorrichtung möglicherweise ein Versagen der Vorrichtung bewirken.

[0015] Demzufolge besteht eine Notwendigkeit für Arzneimittel/Arzneimittelkombinationen und assoziierte lokale Versorgungsvorrichtungen für die Vermeidung und Behandlung einer Gefäßverletzung, die eine Gefäßinnenhautverdickung bewirkt, die entweder biologisch induziert wird, beispielsweise Atherosklerose, oder mechanisch induziert wird, beispielsweise durch perkutane Transluminalherzangioplast-

tik. Zusätzlich besteht eine Notwendigkeit zum Halten des Arzneimittels/der Arzneimittelkombinationen auf der lokalen Versorgungsvorrichtung durch Lieferung und Positionierung ebenso wie Gewährleistung, daß das Arzneimittel/die Arzneimittelkombination in therapeutischen Dosierungsmengen über eine gegebene Zeitdauer freigesetzt wird bzw. werden.

[0016] Eine Vielzahl von Stentbeschichtungen und Zusammensetzungen ist für die Prävention und Behandlung einer Verletzung, die durch Gefäßinnenhautverdickung verursacht wird, vorgeschlagen worden. Die Beschichtungen können selbst in der Lage sein, den Stimulus zu reduzieren, den der Stent an die verletzte Lumenwand liefert, wodurch die Tendenz in Richtung auf eine Thrombose oder Restenose reduziert wird. Alternativ kann die Beschichtung ein pharmazeutisches/therapeutisches Agens oder ein Arzneimittel an das Lumen liefern, das eine Glattmuskelgewebeproliferation oder -restenose reduziert. Der Mechanismus zur Lieferung des Mittels ist durch Diffusion des Agens durch entweder ein Massenpolymer oder Poren, die in der Polymerstruktur erzeugt werden, oder durch Erosion eines bioabbaubaren Überzugs.

[0017] Sowohl bioabsorbierbare als auch biostabile Zusammensetzungen sind als Beschichtungen für Stents berichtet worden. Sie sind im allgemeinen polymere Beschichtungen gewesen, die entweder ein pharmazeutisches/therapeutisches Agens oder Arzneimittel, z.B. Rapamycin, Taxol etc., einkapseln, oder ein solches Agens an der Oberfläche anbinden, zum Beispiel mit Heparin beschichtete Stents. Diese Beschichtungen werden auf dem Stent in einer Vielzahl von Wegen aufgetragen, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf Eintauchen, Besprühen oder Spinsbeschichtungsverfahren.

[0018] Eine Klasse von biostabilen Materialien, die als Beschichtungen für Stents berichtet worden ist, sind Polyfluorhomopolymere. Polytetrafluorethylenhomopolymere (PTFE) sind als Implantate seit vielen Jahren verwendet worden. Diese Homopolymere sind in keinem Lösungsmittel bei vernünftigen Temperaturen löslich und daher schwierig auf kleinen medizinischen Vorrichtungen zu beschichten, während wichtige Merkmale der Vorrichtungen (z.B. Schlitze in Stents) erhalten bleiben.

[0019] Stents mit Beschichtungen hergestellt aus Polyvinylidenfluoridhomopolymeren und enthaltend pharmazeutische/therapeutische Mittel oder Arzneimittel zur Freisetzung sind vorgeschlagen worden. Wie jedoch die meisten kristallinen Polyfluorhomopolymere sind sie schwierig aufzutragen als Hochqualitätsfilme auf Oberflächen, ohne daß sie verhältnismäßig hohen Temperaturen unterworfen werden, die zur Schmelztemperatur des Polymers korrespondieren.

[0020] Es wäre vorteilhaft, Beschichtungen für implantierbare medizinische Vorrichtungen zu entwickeln, die Thrombose, Restenose oder andere nachteilige Reaktionen reduzieren, die die Verwendung von pharmazeutischen oder therapeutischen Mittel oder Arzneimitteln, um solche Effekte zu erzielen, einschließen können, jedoch nicht erfordern, und die physikalische und mechanische Eigenschaften besitzen, die zur Verwendung in solchen Vorrichtungen effektiv sind, sogar wenn solche beschichteten Vorrichtungen verhältnismäßig niedrigen Maximaltemperaturen unterworfen werden.

[0021] Stents mit Arzneimitteleluerbeschichtungen werden in WO02/26281 und WO98/36784 offenbart, verwendete Arzneimittel schließen entzündungshemmende, antiproliferative und anti-thrombotische Agentien ein.

[0022] Eine weitere Gefäßerkrankungsart von beträchtlicher Besorgnis ist Atherosklerose. Atherosklerose ist ein Verdicken und Härteln der Arterien, und man nimmt im allgemeinen an, daß sie durch progressiven Aufbau von Fettsubstanz, z.B. Cholesterin, Entzündungszellen, zellulären Abfallprodukten, Calcium und anderen Substanzen in der Innenauskleidung oder der Gefäßinnenhaut der Arterien verursacht wird. Der Aufbau dieser reizenden Substanzen kann wiederum Zellen in den Wänden der beeinträchtigten Arterien stimulieren, um zusätzliche Substanzen herzustellen, was im weiteren Aufbau der Zellen resultiert, was zum Wachstum einer Läsion führt. Dieser Aufbau oder die Läsion wird im allgemeinen als Herd bezeichnet.

[0023] Kürzliche Studien haben zu einer Verschiebung im Verständnis der Artherosklerose und anderer nicht aufgedeckter Hauptgefäßproblemen geführt, die noch nicht gut behandelt werden. Wissenschaftler nehmen an, daß wenigstens einige Herz-erkrankungen Entzündungsverfahren sind, in denen eine Entzündung bewirkt, daß sich ein Herd destabilisiert und reißt. Dieser befallene Herd ist als anfälliger Atheroskleroseherd bekannt.

[0024] Ein anfälliger Herd besteht aus einem lipidgeichen Kern, der durch eine dünne Schicht von Glattmuskelzellen abgedeckt ist. Diese anfälligen Herde neigen zu Riß und Erosion und können beträchtliche Infarkte bewirken, wenn die dünne zelluläre Schicht reißt oder ulzeriert. Wenn die Entzündungszellen eruiieren oder reißen, wird der Lipidkern gegenüber dem Blutfluß exponiert, was Thromben in der Arterie bildet. Diese Thromben können schnell wachsen und die Arterie blockieren oder sich ablösen und stromabwärts bewegen, was zu Embolieanlässen, instabiler Angina, Myokardialinfarktbildung und/oder plötzlichem Tod führt. Tatsächlich haben einige kürzliche Studien vorgeschlagen, daß Herdriß 60 bis 70% aller fatalen Myokardialinfarktbildungen

auslösen kann. Eine weitere Diskussion von anfälligen Herden wird in den US 5,924,997 und US 6,245,026 bereitgestellt.

[0025] Früh verwendete Methoden, um Artherosklerose zu detektieren, mangelten an diagnostischen Werkzeugen, um anfälligen Herd bei Herzpatienten zu visualisieren und zu identifizieren. Jedoch sind neue diagnostische Technologien in der Entwicklung, um die Stelle der anfälligen Herde in den Herzarterien zu identifizieren. Diese neuen Vorrichtungen schließen vergrößerte Magnetkernresonanzbildgebung (MRI), thermische Sensoren, die die Temperatur der Arterienwand unter der Annahme, daß das Entzündungsverfahren Wärme erzeugt, misst, elastische Sensoren, intravaskulären Ultraschall, optische Kohärenztomographie (OCT), Kontrastmittel und nahe Infrarot- und Infrarotlicht ein. Was gegenwärtig jedoch nicht klar ist, ist, wie diese anfälligen Herdläsionen behandelt werden sollen, sobald sie gefunden werden. Eine gewisse Behandlung des Herdes wird in der WO03/057218 diskutiert. Dieses Dokument ist Teil des Stands der Technik gemäß Artikel 54(3) EPC.

[0026] Eine Behandlung des anfälligen Herdes durch Verwendung einer Ballonangioplastik gefolgt von einer herkömmlichen Stentbildung würde keine zufrieden stellenden Ergebnisse bereitstellen. Eine Ballonangioplastik kann durch sich selbst den anfälligen Herd einreißen, was die unterliegenden frischen Gewebezellen, Kollagen oder beschädigtes Endothelium gegenüber dem Blutfluß exponiert. Dieser Zustand führt schließlich zur Bildung eines Thrombus oder eines Blutklümpchens, das teilweise oder vollständig das Gefäß verstopfen kann. Während zusätzlich nackte oder unbeschichtete Stents Neointimalhyperplasie induzieren werden, die einen schützenden Überzug über den anfälligen Herd bereitstellen werden, bleibt Restenose ein Hauptproblem, das für den Patienten ein größeres Risiko darstellen kann als der ursprüngliche anfällige Herd.

[0027] Demzufolge wäre es vorteilhaft, einen Arzneimittel eluierenden Stent oder eine andere medizinische Vorrichtung zu entwickeln, die effektiv anfälligen Herd und verwandte Gefäßerkrankung behandelt.

[0028] Die medizinischen Vorrichtungen in Kombination mit therapeutischen Dosierungen eines oder mehrerer Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen der vorliegenden Erfindung liefern ein Mittel zum Überwinden der Schwierigkeiten, die mit den Verfahren und Vorrichtungen verbunden sind, die gegenwärtig für die Behandlung von anfälligem Herd und anderer verwandter Gefäßerkrankung in Verwendung sind, wie oben kurz beschrieben wurde.

[0029] Gemäß einer Erscheinung ist die vorliegen-

de Erfindung gerichtet auf eine medizinische Vorrichtung für die Behandlung einer Gefäßerkrankung. Die medizinische Vorrichtung umfasst eine Gerüststruktur zum Bewahren einer luminalen Durchgängigkeit, eine biokompatible Trägersubstanz, die an wenigstens einen Bereich der Gerüststruktur angefügt ist, und zwei oder mehr Agentien in therapeutischen Dosierungen, die in der biokompatiblen Trägersubstanz enthalten sind, wobei die biokompatible Trägersubstanz konfiguriert ist, um das eine oder mehrere Agentien über zwei oder mehr Zeitdauern freizugeben, um sowohl eine akute Phase als auch eine chronische Phase der Gefäßerkrankung zu behandeln.

[0030] Gemäß einer weiteren Erscheinung ist die vorliegende Erfindung gerichtet auf eine medizinische Vorrichtung zur Behandlung von anfälligen Atheroskleroseherd. Die medizinische Vorrichtung umfasst einen Stent zum Bewahren einer luminalen Durchgängigkeit und zum Bereitstellen einer strukturellen Stütze für eine faserartige Kappe der anfälligen Herdläsion, eine biokompatible Trägersubstanz, die an wenigstens einen Bereich des Stents angefügt ist, wenigstens ein erstes Agens in einer therapeutischen Dosierung, die in der biokompatiblen Trägersubstanz zum Behandeln der faserartigen Kappe der anfälligen Herdläsion integriert ist, und wenigstens ein zweites Agens in einer therapeutischen Dosierung, das in der biokompatiblen Trägersubstanz zum Behandeln eines Lipidkerns der anfälligen Herdläsion integriert ist, wobei die biokompatible Trägersubstanz konfiguriert ist, um das wenigstens eine erste Agens schneller als das wenigstens eine zweite Agens freizugeben und das wenigstens eine erste Agens für eine kürzere Dauer als das wenigstens zweite Agens freizugeben.

[0031] Ein beispielhaftes Verfahren zur Behandlung eines anfälligen Atheroskleroseherdes wird beschrieben. Das Verfahren umfasst ein Bewahren einer Gefäßdurchgängigkeit und ein Bereitstellen einer strukturellen Stütze für eine faserartige Kappe der anfälligen Herdläsion durch die Einführung eines beschichteten Stents, freigebend wenigstens ein erstes Agens in einer therapeutischen Dosierung, das in dem beschichteten Stent mit einer ersten Rate und für eine erste Dauer zum Behandeln der faserartigen Kappe der anfälligen Herdläsion integriert ist, und freisetzend wenigstens ein zweites Agens in einer therapeutischen Dosierung, das in den beschichteten Stent integriert ist, mit einer zweiten Rate und für eine zweite Dauer zum Behandeln eines Lipidkerns der anfälligen Herdläsion, wobei der beschichtete Stent so konfiguriert ist, um das wenigstens eine erste Agens schneller als das wenigstens eine zweite Agens freizusetzen und das wenigstens eine erste Agens für eine kürzere Dauer als das wenigstens zweite Agens freizusetzen.

[0032] Das Arzneimittel/die Arzneimittelkombinatio-

nen und Liefervorrichtungen der vorliegenden Erfindung können eingesetzt werden, um effektiv eine Gefäßerkrankung zu vermeiden und zu behandeln. Verschiedene medizinische Behandlungsvorrichtungen, die bei der Behandlung einer Gefäßerkrankung eingesetzt werden, können schließlich weitere Komplikationen induzieren. Beispielsweise ist eine Ballonangioplastik ein Verfahren, das eingesetzt wird, um einen Blutfluß durch eine Arterie zu erhöhen und ist die vorherrschende Behandlung für Herzgefäßstenose. Wie jedoch oben erwähnt, bewirkt das Vorgehen typischerweise einen bestimmten Schädigungsgrad gegenüber der Gefäßwand, wodurch potentiell das Problem zu einem späteren Zeitpunkt verschlimmert wird.

[0033] Während beispielhafte Ausführungsformen der Erfindung in Bezug auf die Behandlung von anfälligen Atheroskleroseherd beschrieben werden, ist es wichtig zu bemerken, daß die lokale Lieferung von Arzneimittel/Arzneimittelkombinationen eingesetzt werden kann, um eine große Vielzahl von Zuständen unter Einsatz irgendeiner Anzahl von medizinischen Vorrichtungen zu behandeln oder die Funktion und/oder Lebensdauer der Vorrichtung zu erhöhen. Beispielsweise werden intraokulare Linsen, die eingesetzt werden, um eine Sicht nach einer Operation des grauen Stars wiederherzustellen, häufig durch die Bildung eines zweiten grauen Stars beeinträchtigt. Der Letztere ist häufig ein Ergebnis eines zellulären Überwachses auf der Linsenoberfläche und kann potentiell durch Kombination eines Arzneimittels oder von Arzneimitteln mit der Vorrichtung minimiert werden. Andere medizinische Vorrichtungen, die häufig aufgrund eines Gewebeeinwachses oder einer Ansammlung von proteinartigem Material in, auf und um die Vorrichtung herum versagen, wie Shunts für Wasserkopf, Dialysetransplantate, Colostomybeutelanfüllungsvorrichtungen, Ohrdrainageleitungen, Drähte für Schrittmacher und implantierbare Defibrillatoren, können ebenfalls aus dem Ansatz der Vorrichtungs-Arzneimittel-Kombination nutzen ziehen, obwohl sie nicht durch den Umfang dieser Erfindung abgedeckt sind.

[0034] Vorrichtungen, die dazu dienen, die Struktur und Funktion von Gewebe oder Organ zu verbessern, können ebenfalls Nutzen ziehen, wenn sie mit dem geeigneten Agens oder den geeigneten Agentien kombiniert werden. Beispielsweise könnte eine verbesserte Osteointegration orthopädischer Vorrichtungen, um eine Stabilisation der implantierten Vorrichtung zu verbessern, potentiell erreicht werden durch Kombination derselben mit Agentien, wie Knochen-morphogenem Protein. In ähnlicher Weise könnten andere chirurgische Vorrichtungen, Nähte, Klammern, Anastomosevorrichtungen, Bandscheiben, Knochenstifte, Nahtanker, hämostatische Barrieren, Klemmen, Schrauben, Platten, Clips, Gefäßimplantate, Gewebehaltstoffe und Versiegelungsmittel,

Gewebegefäße, verschiedene Arten von Verbänden, Knochensubstitute, Intraluminalvorrichtungen und vaskuläre Träger ebenfalls einen verbesserten Patientennutzen unter Verwendung dieses Arzneimittel-Vorrichtungs-Kombinationsansatzes bereitstellen. Im wesentlichen kann jede Art einer medizinischen Vorrichtung in gewisser Weise mit einem Arzneimittel oder einer Arzneimittelkombination beschichtet werden, das bzw. die eine Behandlung gegenüber der Verwendung der einzelnen Verwendung der Vorrichtung oder des pharmazeutischen Agens verbessert, obwohl es nicht durch den Umfang der Ansprüche abgedeckt ist.

[0035] Zusätzlich zu verschiedenen medizinischen Vorrichtungen können die Beschichtungen auf diesen Vorrichtungen verwendet werden, um therapeutische und pharmazeutische Agentien zu liefern, einschließlich: Antiproliferative/antimitotische Agentien einschließlich natürliche Produkte, wie Vincaalkaloid-e (d.h. Vinblastin, Vincristin und Vinorelbina), Paclitaxel, Epidipodophyllotoxine (d.h. Etoposid, Teniposid), Antibiotika (Dactinomycin (Actinomycin D), Daunorubicin, Doxorubicin und Idarubicin), Anthracycline, Mitoxantron, Bleomycine, Plicamycin (Mithramycin) und Mitomycin, Enzyme (L-Asparaginase, die systemisch L-Asparagin metabolisiert und Zellen verarmt, welche nicht die Fähigkeit haben, ihr eigenes Asparagin zu synthetisieren); Antiplättchenagentien, wie G(GP) II_b/III_a-Inhibitoren und Vitronectinrezeptorantagonisten; antiproliferative/antimitotische Alkylierungsmittel, wie Stickstoffmostriche (Mechlorethamin, Cyclophosphamid und Analoga, Melphalan, Chlorambucil), Ethylenimine und Methylmelamine (Hexamethylmelamin und Thiotepa), Alkylsulfonate-Busulfan, Nitrosoharnstoffe (Carmustin (BCNU) und Analoga, Streptozocin), Trazene – Decarbazin (DTIC); antiproliferative/antimitotische Antimetabolite, wie Folsäureanaloga (Methotrexat), Pyrimidinanaloga (Fluoruracil, Flouxuridin und Cytarabin), Purinanaloga und verwandte Inhibitoren (Mercaptopurin, Thioguanin, Pentostatin und 2-Chlorodesoxyadenosin {Cladribin}); Platin-Koordinationskomplexe (Cisplatin, Carboplatin), Procarbazine, Hydroxyharnstoff, Mitotan, Aminoglutethimid; Hormone (d.h. Östrogen); Antikoagulationsmittel (Heparin, synthetische Heparinsalze und andere Inhibitoren von Thrombin); fibrinolytische Mittel (wie Gewebeplasminogenaktivator, Streptokinase und Urokinase), Aspirin, Dipyridamol, Ticlopidin, Clopidogrel, Abciximab; Antimigratorien; Antisekretorien (Breveldin); Entzündungshemmung: wie Adrenocortikale-Steroide (Kortisol, Kortison, Fludrokortison, Prednison, Prednisolon, 6α-Methylprednisolon, Triamcinolon, Betamethason und Dexamethason), nicht-steroidale Agentien (Salicylsäurederivate, d.h. Aspirin; para-Aminophenolderivate, d.h. Acetaminophen; Indol und Indenessigsäuren (Indometacin, Sulindac und Etodalac), Heteroarylessigsäuren (Tolmetin, Diclofenac und Ketorolac), Arylpropionsäuren (Ibuprofen und Derivate), Anthranilsäuren (Mefenaminsäure

und Meclofenaminsäure), Enolsäuren (Piroxicam, Tenoxicam, Phenylbutazon und Oxyphenthalazon), Nabumeton, Goldverbindungen (Auranofin, Aurothioglukose, Goldnatriumthiomalat); Immunosuppressive: Cyclosporin, Tacrolimus (FK-506), Sirolimus (Rapamycin), Azathioprin, Mycophenolatmofetil); angiogene Agentien: Gefäßendothelialwachstumsfaktor (VEGF), Fibroblastwachstumsfaktor (FGF); Angiotensinrezeptorblocker; Stickoxidonoren; Anti-Sense-Oligonukleotide und Kombinationen derselben; Zellzyklusinhibitoren, mTOR-Inhibitoren und Wachstumsfaktorsignaltransduktionskinaseinhibitoren, Retenoide; Cyclin/CDK-Inhibitoren; HNG-Coenzymreduktaseinhibitoren (Statine); und Proteaseinhibitoren.

[0036] Wie zuvor erwähnt, ist die Implantierung eines Herzstents in Verbindung mit einer Ballonangioplastik hoch effektiv bei der Behandlung eines akuten Gefäßverschlusses und kann das Risiko einer Restenose reduzieren. Intravaskuläre Ultraschalluntersuchungen (Mintz et al., 1996) legen nahe, daß eine Herzstentbildung effektiv einen Gewebeverschluß vermeidet und daß das meiste des späten luminalen Verlustes nach der Stentimplantation aufgrund des Herdwachstums ist, wahrscheinlich in Verbindung mit der Neointimalhyperplasie. Der späte Luminalverlust nach der Herzstentbildung ist zumeist zweimal größer als derjenige, der nach der herkömmlichen Ballonangioplastik beobachtet wird. Insofern, daß Stents wenigstens einen Teil des Restinoseverfahrens vermeiden, reduziert daher eine Kombination von Arzneimitteln, Agentien oder Verbindungen, die eine Glattmuskelzellproliferation vermeiden, eine Entzündung und verhindert eine Koagulation oder vermeidet eine Glattmuskelzellproliferation durch mehrere Mechanismen, verhindert eine Entzündung und verhindert eine Koagulation, die mit einem Stent verbunden ist, und kann die effizienteste Behandlung für einen Nach-Angioplastikrestenose bereitstellen. Die systemische Verwendung von Arzneimitteln, Agentien oder Verbindungen in Kombination mit der lokalen Lieferung derselben oder unterschiedlicher Arzneimittel/Arzneimittelkombinationen kann ebenfalls eine zusätzliche Behandlungsoption bereitstellen.

[0037] Die lokale Lieferung von Arzneimittel/Arzneimittelkombinationen von einem Stent weist die folgenden Vorteile auf; nämlich die Vermeidung eines Gefäßrückenstoßes und einer Wiederherstellung durch die Gerüstwirkung des Stents und die Vermeidung mehrerer Komponenten einer neointimalen Hyperplasie oder Restenose ebenso wie eine Reduktion der Entzündung und Thrombose. Diese lokale Verabreichung von Arzneimitteln, Agentien oder Verbindungen an mit einem Stent versehene Herzarterien kann ebenfalls zusätzlichen therapeutischen Nutzen haben. Beispielsweise können höhere Gewebekonzentrationen der Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen unter Einsatz einer lokalen Lieferung erreicht

werden als bei einer systemischen Verabreichung. Zusätzlich kann eine reduzierte systemische Toxizität unter Verwendung einer lokalen Lieferung anstelle einer systemischen Verabreichung erreicht werden, während höhere Gewebekonzentrationen bewahrt werden. Ebenfalls bei Verwendung einer lokalen Lieferung von einem Stent anstelle einer systemischen Verabreichung kann ein einzelnes Verfahren mit einer besseren Patientinverträglichkeit ausreichen. Ein zusätzlicher Nutzen der Kombination von Arzneimittel-, Agens- und/oder Verbindungstherapie kann darin liegen, die Dosis jedes der therapeutischen Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen zu reduzieren, wodurch deren Toxizität begrenzt wird, während noch eine Reduktion der Restenose, Entzündung und Thrombose erreicht wird. Eine Therapie auf Basis eines lokalen Stents ist daher ein Mittel zum Verbessern des therapeutischen Verhältnisses (Effizienz/Toxizität) von Anti-Rostenose-, entzündungshemmenden und anti-thrombotischen Arzneimitteln, Agentien oder Verbindungen.

[0038] Es gibt eine Vielzahl von unterschiedlichen Stents, die folgend einer perkutanen Transluminal-herzangioplastik eingesetzt werden können. Obwohl irgendeine Anzahl von Stents gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden kann, wird aus Vereinfachungsgründen eine begrenzte Anzahl von Stents in beispielhaften Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung beschrieben werden. Ein Fachmann auf dem Gebiet wird erkennen, daß irgendeine Anzahl von Stents in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden kann. Wie oben erwähnt, können zusätzlich andere medizinische Vorrichtungen eingesetzt werden.

[0039] Ein Stent wird üblicherweise als eine röhrenförmige Struktur verwendet, die innerhalb des Lumens einer Leitung belassen wird, um eine Verstopfung zu beheben. Üblicherweise werden Stents in das Lumen in einer nicht-ausgedehnten Form inseriert und autonom ausgedehnt, oder mit der Hilfe einer zweiten Vorrichtung *in situ*. Ein typisches Verfahren zur Expansion findet durch die Verwendung eines Katheter-montierten Angioplastikballons statt, der innerhalb des mit einem Stent versehenen Gefäßes oder eines Körperfurchgangs aufgeblasen wird, um die Verstopfungen, die mit den beiden Komponenten des Gefäßes verbunden sind, zu scheren und zu zerreißen und um ein vergrößertes Lumen zu erhalten.

[0040] Die medizinischen Vorrichtungen, Arzneimittelbeschichtungen und Verfahren zum Bewahren der Arzneimittelbeschichtungen oder Trägersubstanzen darauf der vorliegenden Erfindung verwenden eine Kombination von Materialien, um eine Erkrankung zu behandeln, und Reaktionen durch lebende Organismen aufgrund der Implantation der medizinischen Vorrichtungen für die Behandlung der Erkrankung oder anderer Zustände. Die lokale Lieferung von Arz-

neimitteln, Agentien oder Verbindungen vermindert im allgemeinen beträchtlich die potentielle Toxizität der Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen, wenn dies mit der systemischen Lieferung verglichen wird, während deren Effizienz erhöht wird.

[0041] Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen können an irgendeiner Anzahl von medizinischen Vorrichtung befestigt werden, um verschiedene Erkrankungen zu behandeln. Die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen können ebenfalls angefügt werden, um die biologische Reaktion des Organismus auf die Einführung der medizinischen Vorrichtung, die eingesetzt wird, um einen getrennten Zustand zu behandeln, zu minimieren oder im wesentlichen zu eliminieren. Beispielsweise können Stents in eine offene Herzarterie oder andere Körperlumen, wie Gallengänge, eingeführt werden. Die Einführung dieser Stents bewirkt eine Glattmuskelzellproliferationswirkung ebenso wie eine Entzündung. Demzufolge können die Stents mit Arzneimitteln, Agentien oder Verbindungen beschichtet werden, um gegen diese Reaktionen anzukämpfen.

[0042] Die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen werden abhängen von der Art der medizinischen Vorrichtung, der Reaktion gegenüber der Einführung der medizinischen Vorrichtung und/oder der Erkrankung, die behandelt werden soll. Die Art der Beschichtung oder der Trägersubstanz, die verwendet wird, um die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen der medizinischen Vorrichtung zu immobilisieren, kann ebenfalls abhängen von einer Anzahl von Faktoren, einschließlich die Art der medizinischen Vorrichtung, die Art des Arzneimittel, Agens oder der Verbindung und die Freisetzungsgeschwindigkeit derselben.

[0043] Anfälliger Herd ist eine Gefäßerkrankung, wobei ein lipidreicher Kern durch eine dünne Schicht von Glattmuskelzellen abgedeckt wird. Diese anfälligen Herde neigen zu Riß und Erosion und können beträchtliche Infarkte bewirken, wenn die dünne Entzündungsschicht reißt oder ulzeriert. Wenn die Entzündungsschicht erodieren oder reißen, wird der Lipidkern gegenüber dem Blutfluß exponiert, was Thromben in der Arterie bildet. Diese Thromben können schnell wachsen und die Arterie blockieren, oder sie ablösen und stromabwärts gelangen, was zu Embolieanlässen, instabiler Angina, Myokardialinfarktbildung und/oder plötzlichem Tod führt. Die vorliegende Erfindung ist gerichtet auf eine Gerüststruktur, die ausgelegt ist, um Gefäßdurchgängigkeit zu bewahren, und die eine polymere Beschichtungsarchitektur umfasst einschließlich ein oder mehrere therapeutische Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen zur Behandlung der Entzündung, die mit dem anfälligen Herdriß und dem Lipidkernmetabolismus verbunden ist. Im wesentlichen verwendet die vorliegende Erfindung ein Doppelfreisetzungsgeschwindig-

keitsprofil, um beide Aspekte des anfälligen Herdes zu behandeln. Therapeutische entzündungshemmende Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen können in die Beschichtungsarchitektur für eine schnelle Freisetzung integriert werden, um die akute Entzündungsphase der Erkrankung anzusprechen, und Lipidabsenkungssarzneimittel, -agentien und/oder -verbindungen können in die Beschichtungsarchitektur für eine langsame Freisetzung integriert werden, um die chronische Phase der Erkrankung anzusprechen.

[0044] Um effektiv zu sein, sollten die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen bevorzugt an der medizinischen Vorrichtung während der Lieferung und Implantierung verbleiben. Demzufolge können verschiedene Beschichtungsmethoden zur Erzeugung von starken Bindungen zwischen den Arzneimitteln, Agentien oder Verbindungen eingesetzt werden. Zusätzlich können verschiedene Materialien als Oberflächenmodifikation eingesetzt werden, um zu vermeiden, daß die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen vorzeitig freikommen.

[0045] Ausführungsformen der Erfindung werden nun beispielhaft unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen beschrieben, in denen:

[0046] [Fig. 1](#) ist eine Ansicht entlang der Länge eines Stents (Enden nicht gezeigt) vor einer Expansion, die die äußere Oberfläche des Stents und das charakteristische Streifen zeigt.

[0047] [Fig. 2](#) ist eine perspektivische Ansicht entlang der Länge des Stents nach [Fig. 1](#) mit Reservoirs gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0048] [Fig. 3](#) zeigt die Fraktion an Arzneimittel, die als eine Funktion der Zeit aus Beschichtungen der vorliegenden Erfindung freigesetzt wird, über die kein Überzug angeordnet worden ist.

[0049] [Fig. 4](#) zeigt die Fraktion an Arzneimittel, die als eine Funktion der Zeit aus Beschichtungen der vorliegenden Erfindung freigegeben wird, die einen darauf angeordneten oberen Überzug einschließen.

[0050] [Fig. 5](#) zeigt die Fraktion an Arzneimittel, die als eine Funktion der Zeit aus Beschichtungen der vorliegenden Erfindung freigesetzt wird, über die kein oberer Überzug angeordnet worden ist.

[0051] [Fig. 6](#) zeigt in vivo-Stentfreisetzungskinetiken von Rapamycin aus Poly(VDF/HFP).

[0052] [Fig. 7](#) ist eine Querschnittsansicht eines Streifens des Stents nach [Fig. 1](#) mit Arzneimittelbeschichtungen darauf gemäß einer ersten beispielhaften Ausführungsform der Erfindung.

[0053] [Fig. 8](#) ist eine Querschnittsansicht eines Streifens des Stents nach [Fig. 1](#) mit Arzneimittelbeschichtungen darauf gemäß einer zweiten beispielhaften Ausführungsform der Erfindung.

[0054] [Fig. 9](#) ist eine Querschnittsansicht eines Streifens des Stents nach [Fig. 1](#) mit Arzneimittelbeschichtungen darauf gemäß einer dritten beispielhaften Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

[0055] [Fig. 10](#) ist eine perspektivische Ansicht eines beispielhaften Stents in seinem zusammengedrückten Zustand, der in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden kann.

[0056] [Fig. 11](#) ist eine Schnittflachansicht des in [Fig. 10](#) gezeigten Stents.

[0057] [Fig. 12](#) ist eine perspektivische Ansicht des in [Fig. 10](#) gezeigten Stents, jedoch zeigt sie ihn in seinem expandierten Zustand.

[0058] [Fig. 13](#) ist eine vergrößerte Schnittansicht des in [Fig. 12](#) gezeigten Stents.

[0059] [Fig. 14](#) ist eine vergrößerte Schnittansicht des in [Fig. 11](#) gezeigten Stents.

[0060] [Fig. 15](#) ist eine Ansicht ähnlich zu derjenigen aus [Fig. 11](#), zeigt jedoch eine alternative Ausführungsform des Stents.

[0061] [Fig. 16](#) ist eine perspektivische Ansicht des Stents aus [Fig. 10](#) mit einer Vielzahl von Markierungsmitteln, die an den Enden desselben angefügt sind, gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0062] [Fig. 17](#) ist eine Querschnittsansicht eines Markierungsmittels gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0063] [Fig. 18](#) ist eine vergrößerte perspektivische Ansicht eines Ende des Stents mit den Markierungsmitteln, bildend eine im wesentlichen gerade Linie, gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0064] [Fig. 19](#) ist eine vereinfachte teilweise Querschnittsansicht einer Stentliefervorrichtung mit einem darin geladenen Stent, die verwendet werden kann mit einem Stent, der gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt ist.

[0065] [Fig. 20](#) ist eine Ansicht ähnlich zu derjenigen aus [Fig. 19](#), zeigt jedoch eine vergrößerte Ansicht des distalen Endes der Vorrichtung.

[0066] [Fig. 21](#) ist eine perspektivische Ansicht eines Endes des Stents mit den Markierungsmitteln in einer teilweise expandierten Form, wenn er aus der Liefervorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung

heraustritt.

[0067] [Fig. 22](#) ist eine Querschnittsansicht eines Ballons mit einem schmierigen Überzug, der daran gemäß der vorliegenden Erfindung angefügt ist.

[0068] [Fig. 23](#) ist eine Querschnittsansicht eines Streifens des Stents in [Fig. 1](#) mit einem daran angefügten schmierigen Überzug gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0069] [Fig. 24](#) ist eine Querschnittsansicht eines sich selbst ausdehnenden Stents in einer Liefervorrichtung mit einer schmierigen Beschichtung gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0070] [Fig. 25](#) ist eine Querschnittsansicht eines Streifens des Stents in [Fig. 1](#) mit einem modifizierten Polymerüberzug gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0071] [Fig. 26](#) veranschaulicht einen beispielhaften Ballon-ausdehbaren Stent mit einer alternativen Anordnung von "N"- und "J"-Verknüpfungen zwischen Sätzen von Strebenelementen, dargestellt in einer flachen, zweidimensionalen Aufsicht gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0072] [Fig. 27](#) ist eine Querschnittsansicht eines Streifens des Stents nach [Fig. 26](#) mit mehreren Polymerschichten, von denen einige therapeutische Dosierungen von Arzneimitteln, Agentien und/oder Verbindungen umfassen, zur Behandlung eines anfälligen Herds gemäß einer ersten beispielhaften Ausführungsform der Erfindung.

[0073] [Fig. 28](#) ist eine Querschnittsansicht eines Streifens des Stents nach [Fig. 27](#) mit mehreren Polymerschichten, von denen einige therapeutische Dosierungen von Arzneimitteln, Agentien und/oder Verbindungen umfassen, zur Behandlung eines anfälligen Herds gemäß einer zweiten beispielhaften Ausführungsformen der Erfindung.

[0074] Unter Bezugnahme auf die Zeichnungen zeigt [Fig. 1](#) einen ausdehbaren zylindrischen Stent **100**, der eine fenestrierte Struktur zur Anordnung in einem Blutgefäß, Duktus oder Lumen umfasst, um das Gefäß, den Duktus oder das Lumen offen zu halten, insbesondere zum Schutz eines Segments einer Arterie gegenüber einer Restenose nach einer Angioplastik. Der Stent **100** kann umfänglich ausgedehnt werden und wird in einer ausgedehnten Konfiguration gehalten, die umfänglich oder radial starr ist. Der Stent **100** ist axial flexibel, und wenn er an einem Streifen gebogen wird, vermeidet der Stent **100** jegliche nach außen hervorstehenden Komponententeile.

[0075] Der Stent **100** umfasst im allgemeinen erste und zweite Enden mit einem Zwischenabschnitt da-

zwischen. Der Stent **100** weist eine Längsachse auf und umfasst eine Vielzahl von länglich angeordneten Streifen **102**, wobei jeder Streifen **102** eine im allgemeinen kontinuierliche Welle entlang eines Linien-segments parallel zur Längsachse definiert. Eine Vielzahl von umfänglich angeordneten Verknüpfungen **104** bewahrt die Streifen **102** in einer im wesentlichen röhrenförmigen Struktur. Im wesentlichen wird jeder länglich angeordnete Streifen **102** an einer Vielzahl von periodischen Stellen verbunden durch eine kurze, umfänglich angeordneten Verknüpfung **104** an einen angrenzenden Streifen **102**. Die Welle, die mit jedem der Streifen **102** verbunden ist, weist etwa die gleiche fundamentale räumliche Frequenz im Zwischenabschnitt auf, und die Streifen **102** sind so angeordnet, daß die Welle, die mit diesen verbunden ist, im allgemeinen so ausgerichtet ist, um im allgemeinen in Phase mit einer anderen zu sein. Wie in der Figur veranschaulicht, wogt jeder angeordnete Streifen **102** durch etwa zwei Zyklen, bevor es eine Verknüpfung mit einem angrenzenden Streifen **102** gibt.

[0076] Der Stent **100** kann unter Verwendung einer Vielzahl von Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise kann der Stent **100** aus einer hohlen oder gebildeten rostfreien Stahlröhre hergestellt werden, die unter Verwendung von Lasern, elektrischer Entladungsmahlung, chemischem Ätzen oder anderen Mitteln bearbeitet wird. Der Stent **100** wird in den Körper eingesetzt und an der gewünschten Stelle in einer nicht expandierten Form angeordnet. In einer beispielhaften Ausführungsform kann die Expansion in einem Blutgefäß durch einen Ballonkatheter bewirkt werden, wo der Enddurchmesser des Stents **100** eine Funktion des Durchmessers des verwendeten Ballonkatheters ist.

[0077] Es sollte verstanden werden, daß ein Stent **100** gemäß der vorliegenden Erfindung in einem Formgedächtnismaterial verkörpert werden kann, einschließlich beispielsweise einer geeigneten Legierung aus Nickel und Titan oder rostfreien Stahl. Strukturen, die aus rostfreiem Stahl gebildet werden, können selbst-expandierend hergestellt werden durch Konfigurieren des rostfreien Stahls in einer vorgegebenen Weise, beispielsweise durch Verdrehen in eine verflochtene Konfiguration. In dieser Ausführungsform kann der Stent **100**, nachdem er gebildet worden ist, so zusammengedrückt werden, um einen Raum zu besetzen, der ausreichend klein ist, um seine Insertion in ein Blutgefäß oder ein anderes Gewebe durch Insertionsmittel zu erlauben, wobei das Insertionsmittel einen geeigneten Katheter oder eine flexible Stange einschließt. Beim Hervortreten aus dem Katheter kann der Stent **100** konfiguriert werden, um in die gewünschte Konfiguration zu expandieren, wo die Expansion automatisch ist oder durch eine Veränderung des Drucks, der Temperatur oder durch elektrische Stimulation ausgelöst wird.

[0078] [Fig. 2](#) veranschaulicht eine beispielhafte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung unter Einsatz des in [Fig. 1](#) veranschaulichten Stents **100**. Wie veranschaulicht, kann der Stent **100** modifiziert werden, um ein oder mehrere Reservoirs **106** zu umfassen. Jedes der Reservoirs **106** kann wie gewünscht geöffnet oder verschlossen sein. Diese Reservoirs **106** können speziell entworfen sein, um das Arzneimittel/Arzneimittelkombinationen, die zu liefern sind, zu halten. Unabhängig von dem Design des Stents **100** ist es bevorzugt, daß das Arzneimittel/die Arzneimittelkombination mit einer Dosierung mit ausreichender Spezifität und einer ausreichenden Konzentration appliziert wird, um eine effektive Dosierung im Läsionsbereich bereitzustellen. In diesem Zusammenhang ist die Reservoirgröße in den Streifen **102** bevorzugt von einer Größe, um adäquat die Dosierung des Arzneimittels/der Arzneimittelkombination an der gewünschten Stelle und in der gewünschten Menge zu applizieren.

[0079] In einer alternativen beispielhaften Ausführungsform kann die gesamte innere und äußere Oberfläche des Stents **100** mit Arzneimittel/Arzneimittelkombinationen in therapeutischen Dosierungsmengen beschichtet sein. Eine detaillierte Beschreibung eines Arzneimittels zum Behandeln von Restnose und ebenso beispielhafter Beschichtungsmethoden wird unten beschrieben. Es ist jedoch wichtig zu bemerken, daß die Beschichtungsmethoden abhängig von dem Arzneimittel/den Arzneimittelkombinationen variieren können. Ebenfalls können die Beschichtungsmethoden abhängig von dem Material, das den Stent oder andere medizinische Intraluminale Vorrichtungen umfasst, variieren.

[0080] [Fig. 26](#) veranschaulicht eine weitere beispielhafte Ausführungsform eines Ballon-expandierbaren Stents. [Fig. 26](#) veranschaulicht den Stent **900** in seinem gequetschten, vorenthaltenen Zustand, wie er auftreten würde, wenn er längs geschnitten würde und dann in eine flache, zweidimensionale Konfiguration ausgelegt werden würde. Der Stent **900** weist gekrümmte Endstreben **902** und Diagonalstreben **904** auf, wobei jeder Satz von Strebenelementen **906** durch Sätze von flexiblen Verknüpfen **908**, **910** oder **912** verbunden ist. In dieser beispielhaften Ausführungsform werden drei unterschiedliche Arten von flexiblen Verknüpfen verwendet. Ein Satz von "N"-Verknüpfungen **910** umfassend sechs umfänglich beabstandete "N"-Verknüpfungen **914**, und einen Satz von invertierten "N"-Verknüpfungen **912** umfassend sechs umfänglich beabstandete invertierte "N"-Verknüpfungen **916**, jeweils verbunden mit einem angrenzenden Satz von Strebenelementen **906** an den Enden des Stents **900**. Ein Satz von invertierten "J"-Verknüpfungen **918** umfassend sechs umfänglich beabstandete invertierte "J"-Verknüpfungen **908** wird verwendet, um die angrenzenden Sätze von Strebenelementen **906** in der Mitte des Stents **900** zu

verbinden. Die Form der "N"-Verknüpfungen **914** und der invertierten "N"-Verknüpfungen **916** erleichtert die Fähigkeit der Verknüpfungen, sich zu verlängern oder verkürzen, wenn der Stent sich um eine Kurve während der Lieferung in den menschlichen Körper biegt. Diese Fähigkeit hilft dabei, zu verhindern, daß die Sätze von Strebenelementen vom Ballon während der Lieferung in den Körper abgeschoben oder abgezogen werden, und sie ist insbesondere anwendbar für kurze Stents, die dazu tendieren, eine verhältnismäßig schlechte Stentretention auf einem aufblasbaren Ballon zu haben. Der Stent **900** mit seiner größeren Festigkeit an seinem zentralen Bereich würde vorteilhaft für verhältnismäßig kurze Stenosen verwendet werden, die einen harten, kalzifizierten mittleren Abschnitt aufweisen. Es sollte ebenfalls verstanden werden, daß eine regelmäßige "J"-Verknüpfung für den Stent **900** anstelle der invertierten "J"-Verknüpfung **908** verwendet werden könnte. Andere beispielhafte Ausführungsformen von Ballon-ausdehnbaren Stents werden in der US 6,190,403 offenbart.

[0081] Rapamycin ist ein makrocyclisches Trienantibiotikum, das durch *Streptomyces hygroscopicus* hergestellt wird, wie es in der US 3,929,992 offenbart wird. Es ist gefunden worden, daß Rapamycin unter anderem die Proliferation von Gefäßglattmuskelzellen in vivo inhibiert. Demzufolge kann Rapamycin bei der Behandlung einer Intimalglattmuskelzellhyperplasie, Restnose und Gefäßverstopfung in einem Säugetier eingesetzt werden, insbesondere folgend einer biologisch oder mechanisch vermittelten Gefäßverletzung, oder unter Bedingungen, die ein Säugetier dafür empfänglich machen würden, unter einer solchen Gefäßverletzung zu leiden. Rapamycin fungiert, um eine Glattmuskelzellproliferation zu inhibieren und wechselwirkt nicht mit der Re-Endothelialisierung der Gefäßwände.

[0082] Rapamycin vermindert eine Gefäßhyperplasie durch Antagonisieren einer Glattmuskelproliferation in Reaktion auf mitogene Signale, die während einer durch Angioplastik induzierten Verletzung freigesetzt werden. Für eine Inhibition des Wachstumsfaktors und der Cytokin vermittelten Glattmuskelproliferation an der späten G1-Phase des Zellzyklus wird angenommen, der vorherrschende Mechanismus der Wirkung von Rapamycin zu sein. Jedoch ist Rapamycin ebenfalls dafür bekannt, eine T-Zellproliferation und Differenzierung zu verhindern, wenn es systemisch verabreicht wird. Dies ist die Basis für seine immunosuppressive Aktivität und seine Fähigkeit, eine Transplantatabstoßung zu vermeiden.

[0083] Wenn es hierin verwendet wird, schließt Rapamycin Rapamycin und alle Analoga, Derivate und Kongenere ein, die FKBP12 binden, und andere Immunophilin, und die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie Rapamycin, einschließlich einer

Inhibierung von mTOR, besitzen.

[0084] Obwohl die anti-proliferativen Effekte von Rapamycin durch systemische Verwendung erzielt werden können, können überlegene Ergebnisse durch die lokale Lieferung der Verbindung erzielt werden. Im wesentlichen arbeitet Rapamycin in den Geweben, die in der Nähe der Verbindung sind, und weist einen verminderten Effekt auf, wenn der Abstand von der Liefervorrichtung zunimmt. Um von diesem Effekt Vorteil zu nehmen, möchte man das Rapamycin in direktem Kontakt mit den Lumenwänden haben. Demzufolge wird in einer bevorzugten Ausführungsform das Rapamycin auf der Oberfläche des Stents oder Teilen desselben integriert. Im wesentlichen wird das Rapamycin bevorzugt in den Stent **100**, der in [Fig. 1](#) veranschaulicht ist, integriert, wo der Stent **100** die Lumenwand berührt.

[0085] Rapamycin kann in einer Anzahl von Wegen auf dem Stent integriert oder daran befestigt werden. In der beispielhaften Ausführungsform wird das Rapamycin direkt in eine polymere Matrix integriert und auf die äußere Oberfläche des Stents aufgesprührt. Das Rapamycin eluiert aus der polymeren Matrix mit der Zeit und tritt in das umgebende Gewebe ein. Das Rapamycin verbleibt bevorzugt am Stent für wenigstens drei Tage bis etwa sechs Monate, und bevorzugter zwischen sieben und dreißig Tage.

[0086] Irgendeine Anzahl von nicht-erodierbaren Polymeren kann in Verbindung mit dem Rapamycin verwendet werden. In einer beispielhaften Ausführungsform umfasst die polymere Matrix zwei Schichten. Die Basisschicht umfasst eine Lösung aus Poly(ethylen-co-vinylacetat) und Polybutylmethacrylat. Das Rapamycin wird in diese Basisschicht integriert. Die äußere Schicht umfasst lediglich Polybutylmethacrylat und dient als eine Diffusionssperre, um zu vermeiden, daß das Rapamycin zu schnell eluiert. Die Dicke der äußeren Schicht oder des oberen Überzugs bestimmt die Geschwindigkeit, mit der das Rapamycin aus der Matrix eluiert. Im wesentlichen eluiert das Rapamycin aus der Matrix durch Diffusion durch die Polymermatrix. Polymere sind permeabel, wodurch es Feststoffen, Flüssigkeiten und Gasen ermöglicht wird, daraus, zu entweichen. Die Gesamtdicke der polymeren Matrix ist im Bereich von etwa einem Mikrometer bis etwa zwanzig Mikrometern oder größer. Es ist wichtig zu bemerken, daß Primerschichten und Metallocberflächenbehandlungen eingesetzt werden können, bevor die polymere Matrix an der medizinischen Vorrichtung befestigt wird. Beispielsweise kann eine Säurereinigung, alkalische (basische) Reinigung, Versalzung und Parylenabscheidung als Teil des unten beschriebenen Gesamtverfahrens verwendet werden.

[0087] Die Polyethylen-co-vinylacetat-, Polybutylmethacrylat- und Rapamycinlösung kann im oder am

Stent in einer Vielzahl von Wegen integriert werden. Beispielsweise kann die Lösung auf den Stent gesprührt werden, oder der Stent kann in die Lösung eingetaucht werden. Andere Verfahren schließen ein Spinbeschichten und eine RF-Plasmapolymerisation ein. In einer beispielhaften Ausführungsform wird die Lösung auf den Stent gesprührt und kann dann trocknen. In einer weiteren beispielhaften Ausführungsform kann die Lösung elektrisch auf eine Polarität geladen werden und der Stent elektrisch auf die entgegengesetzte Polarität geladen werden. Auf diese Weise werden sich die Lösung und der Stent gegenseitig anziehen. Bei Verwendung dieses Typs des Sprühverfahrens kann Abfall reduziert werden und eine genauere Kontrolle der Dicke des Überzugs kann erzielt werden.

[0088] In einer weiteren beispielhaften Ausführungsform kann das Rapamycin oder anderes therapeutisches Agens in ein filmbildendes Polyfluorcopolymer integriert werden, das eine Menge einer ersten Einheit umfasst, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus polymerisiertem Vinylidenfluorid und polymerisiertem Tetrafluorethylen, und eine Menge einer zweiten Einheit, die eine andere ist als die erste Einheit und die copolymerisiert ist mit der ersten Einheit, wodurch das Polyfluorcopolymer hergestellt wird, wobei die zweite Einheit in der Lage ist zum Bereitstellen von Härte- oder elastischen Eigenschaften für das Polyfluorcopolymer, wobei die relativen Mengen der ersten Einheit und der zweiten Einheit effektiv sind, um den Überzug und den daraus hergestellten Film mit Eigenschaften zu versehen, die effektiv zur Verwendung bei der Behandlung von implantierbaren medizinischen Vorrichtungen sind.

[0089] Die vorliegende Erfindung stellt polymere Beschichtungen bereit, die ein Polyfluorcopolymer und implantierbare medizinische Vorrichtungen umfassen, beispielsweise Stents, die mit einem Film der polymeren Beschichtung in Mengen beschichtet sind, die effektiv sind, um Thrombose und/oder Restenose zu reduzieren, wenn ein solcher Stent beispielsweise bei Angioplastikverfahren verwendet wird. Wenn hierin verwendet, bedeuten Polyfluorcopolymer solche Copolymeren, die eine Menge einer ersten Einheit, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus polymerisiertem Vinylidenfluorid und polymerisiertem Tetrafluorethylen, und eine Menge einer zweiten Einheit, die eine andere ist als die erste Einheit und die mit der ersten Einheit copolymerisiert ist, umfassen, um das Polyfluorcopolymer herzustellen, wobei die zweite Einheit in der Lage ist, Härte- oder elastische Eigenschaften für das Polyfluorcopolymer bereitzustellen, wobei die relativen Mengen der ersten Einheit und der zweiten Einheit effektiv sind, um die Beschichtungen und den Film, die aus solchen Polyfluorcopolymeren hergestellt werden, mit Eigenschaften zu versehen, die zur Verwendung bei der Beschichtung von implantierbaren medizinischen

Vorrichtungen effektiv sind.

[0090] Die Beschichtungen können pharmazeutische oder therapeutische Agentien zur Reduzierung von Restenose, Entzündung und/oder Thrombose umfassen, und Stents, die mit solchen Beschichtungen beschichtet sind, können eine verzögerte Freisetzung der Agentien bereitstellen. Filme, die aus bestimmten Polyfluorcopolymerbeschichtungen der vorliegenden Erfindung hergestellt sind, stellen die physikalischen und mechanischen Eigenschaften bereit, die für herkömmliche beschichtete medizinische Vorrichtungen erforderlich sind, sogar dort, wo eine maximale Temperatur, der die Vorrichtungsbeschichtungen und -filme ausgesetzt werden, auf verhältnismäßig geringe Temperaturen begrenzt ist. Dies ist insbesondere wichtig, wenn die Beschichtung/der Film verwendet wird, um pharmazeutische/therapeutische Agentien oder Arzneimittel zu liefern, die wärmeempfindlich sind, oder wenn die Beschichtung auf temperaturempfindliche Vorrichtungen, wie Katheter, aufgetragen wird. Wo eine maximale Expositionstemperatur nicht entscheidend ist, beispielsweise wo wärmestabile Agentien, wie Itraconazol, in die Beschichtungen integriert werden, können thermoplastische Polyfluorcopolymeren mit höherem Schmelzpunkt verwendet werden, und wenn eine sehr hohe Dehnung und Anhaftung erforderlich ist, können Elastomere verwendet werden. Falls gewünscht oder gefordert, können die Polyfluorelastomere durch Standardverfahren vernetzt sein, wie es etwa zum Beispiel in Modern Fluoropolymers, (J. Shires, Herausgeber), John Wiley & Sons, New York, 1997, S. 77–87, beschrieben wird.

[0091] Die vorliegende Erfindung umfasst Polyfluorcopolymeren, die verbesserte biokompatible Beschichtungen oder Trägersubstanzen für medizinische Vorrichtungen bereitstellen. Diese Beschichtungen liefern inerte biokompatible Oberflächen, die mit Körpergewebe eines Säugetiers, zum Beispiel eines Menschen, in Kontakt sind, die ausreichend sind, um Restenose oder Thrombose oder andere unerwünschte Reaktionen zu vermindern. Während viele bekannte Beschichtungen, die aus Polyfluorhomopolymeren hergestellt sind, unlöslich sind und/oder hohe Hitze, beispielsweise mehr als etwa 125°C, erfordern, um Filme mit adäquaten physikalischen und mechanischen Eigenschaften zur Verwendung auf implantierbaren Vorrichtungen, beispielsweise Stents, zu erhalten, oder die nicht besonders hart oder elastomer sind, stellen Filme, die aus den Polyfluorcopolymeren der vorliegenden Erfindung hergestellt sind, eine adäquate Anhaftung, Härte oder Elastizität und Widerstandsfähigkeit gegenüber einem Reißen bereit, wenn sie auf medizinischen Vorrichtungen gebildet werden. In bestimmten beispielhaften Ausführungsformen ist dies der Fall, sogar dort, wo die Vorrichtungen verhältnismäßig geringen Maximaltemperaturen unterworfen werden.

[0092] Die Polyfluorcopolymeren, die für Beschichtungen gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden, sind bevorzugt filmbildende Polymere, die ein Molekulargewicht aufweisen, das hoch genug ist, um nicht wachsartig oder klebrig zu sein. Die Polymere und Filme, die daraus gebildet werden, sollten bevorzugt am Stent anhaften und nicht leicht nach der Abscheidung auf den Stent deformierbar sein, um in der Lage zu sein, durch hämodynamische Spannungen abgelöst zu werden. Das Molekulargewicht des Polymers sollte bevorzugt hoch genug sein, um eine ausreichende Härte bereitzustellen, daß Filme umfassend die Polymere nicht während der Handhabung oder Einsetzung des Stents abgerieben werden. In bestimmten beispielhaften Ausführungsformen wird die Beschichtung nicht reißen, wo eine Expansion des Stents oder anderer medizinischer Vorrichtungen auftritt.

[0093] Beschichtungen der vorliegenden Erfindung umfassen Polyfluorcopolymeren, wie es hier oben definiert worden ist. Die zweite Einheit, die mit der ersten Einheit polymerisiert ist, um das Polyfluorcopolymer herzustellen, kann ausgewählt werden aus solchen polymerisierten, biokompatiblen Monomeren, die biokompatible Polymere bereitstellen werden, die für eine Implantation in einem Säugetier annehmbar sind, während ausreichende elastomere Filmeigenschaften zur Verwendung auf hier beanspruchten medizinischen Vorrichtungen bewahrt werden. Solche Monomere schließen ohne Begrenzung Hexafluorpropylen (HFP), Tetrafluorethylen (TFE), Vinylidenfluorid, 1-Hydropentafluorpropylen, Perfluor(methylvinylether), Chlortrifluorethylen (CTFE), Pentafluorpropen, Trifluorethylen, Hexafluoraceton und Hexafluorisobutlen ein.

[0094] Polyfluorcopolymeren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, umfassen typischerweise Vinylidenfluorid copolymerisiert mit Hexafluorpropylen im Gewichtsverhältnis im Bereich von etwa fünfzig bis etwa zweiundneunzig Gewichtsprozent Vinylidenfluorid zu etwa fünfzig bis etwa acht Gewichtsprozent HFP. Bevorzugt umfassen Polyfluorcopolymeren, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden, etwa fünfzig bis etwa fünfundachtzig Gewichtsprozent Vinylidenfluorid copolymerisiert mit etwa fünfzig bis etwa fünfzehn Gewichtsprozent HFP. Bevorzugter umfassen die Polyfluorcopolymeren etwa fünfundfünfzig bis etwa siebzig Gewichtsprozent Vinylidenfluorid copolymerisiert mit etwa fünfundvierzig bis etwa dreißig Gewichtsprozent HFP. Noch bevorzugter umfassen Polyfluorcopolymeren etwa fünfundfünfzig bis etwa fünfundsechzig Gewichtsprozent Vinylidenfluorid copolymerisiert mit etwa fündundvierzig bis etwa fünfunddreißig Gewichtsprozent HFP. Solche Polyfluorcopolymeren sind in unterschiedlichen Graden in Lösungsmitteln, wie Dimethylacetamid (DMAc), Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und n-Methylpyrrolidon, löslich. Einige

sind in Methylmethyleketon (MEK), Aceton, Methanol und anderen Lösungsmitteln löslich, die üblicherweise bei der Auftragung von Beschichtungen auf herkömmliche implantierbare medizinische Vorrichtungen verwendet werden.

[0095] Herkömmliche Polyfluorhomopolymere sind kristallin und schwierig als Hochqualitätsfilme auf Metalloberflächen ohne Exposition der Beschichtungen gegenüber relativ hohen Temperaturen aufzutragen, die zur Schmelztemperatur (Tm) des Polymers korrespondieren. Die erhöhte Temperatur dient dazu, Filme bereitzustellen, die aus solchen PVDF-Homopolymerbeschichtungen hergestellt werden, die eine ausreichende Anhaftung des Films an der Vorrichtung zeigen, während sie bevorzugt eine ausreichende Flexibilität bewahren, um einem Filmreißen bei Expansion/Kontraktion der beschichteten medizinischen Vorrichtung zu widerstehen. Bestimmte Filme und Beschichtungen gemäß der vorliegenden Erfindung stellen diese gleichen physikalischen und mechanischen Eigenschaften oder im wesentlichen die gleichen Eigenschaften bereit, sogar wenn die maximalen Temperaturen, gegenüber denen die Beschichtungen und Filme ausgesetzt werden, kleiner als etwa eine maximale vorgegebene Temperatur sind. Dies ist insbesondere wichtig, wenn die Beschichtungen/Filme pharmazeutische oder therapeutische Agentien oder Arzneimittel umfassen, die wärmeempfindlich sind, beispielsweise Gegenstand eines chemischen oder physikalischen Abbaus oder anderer Wärme-induzierter negativer Einflüsse sind, oder wenn wärmeempfindliche Substrate der medizinischen Vorrichtungen beschichtet werden, beispielsweise Gegenstand gegenüber Wärme induzierter, zusammensetzungsbedingter oder strukturbedingter Degradation.

[0096] Abhängig von der bestimmten Vorrichtung, auf die die Beschichtungen und Filme der vorliegenden Erfindung aufgetragen sind, und der bestimmten Verwendung/Ergebnis, die bzw das für die Vorrichtung gefordert wird, können Polyfluorcopolymeren, die verwendet werden, um solche Vorrichtungen herzustellen, kristallin, halb-kristallin oder amorph sein.

[0097] Wo Vorrichtungen keine Restriktionen oder Begrenzungen in Bezug auf die Exposition derselben gegenüber erhöhten Temperaturen haben, können kristalline Polyfluorcopolymeren eingesetzt werden. Kristalline Polyfluorcopolymeren tendieren dazu, der Tendenz zu widerstehen, unter beaufschlagter Spannung oder Schwerkraft zu fließen, wenn sie Temperaturen oberhalb ihrer Glassübergangstemperaturen (Tg) ausgesetzt werden. Kristalline Polyfluorcopolymeren stellen härtere Beschichtungen und Filme als ihre vollständig amorphen Gegenstücke bereit. Zusätzlich sind kristalline Polymere schmieriger und leichter durch Biegen und Übertragungsverfahren handhabbar, die verwendet werden, um sich selbst

expandierende Stents, beispielsweise Nitinolstents, zu montieren.

[0098] Halbkristalline und amorphe Polyfluorcopolymeren sind vorteilhaft, wo eine Exposition gegenüber erhöhten Temperaturen ein Problem ist, beispielsweise wo wärmeempfindliche pharmazeutische oder therapeutische Agentien in die Beschichtungen und Filme integriert werden, oder wo das Vorrichtungsdesign, die Struktur und/oder die Verwendung eine Exposition gegenüber solchen erhöhten Temperaturen ausschließt. Halbkristalline Polyfluorcopolymerelastomere umfassend verhältnismäßig hohe Gehalte, beispielsweise etwa dreißig bis etwa fünfundvierzig Gewichtsprozent, der zweiten Einheit, beispielsweise HFP, copolymerisiert mit der ersten Einheit, beispielsweise VDF, weisen den Vorteil eines verminderten Reibungskoeffizienten und einer Selbstblockade relativ zu amorphen Polyfluorcopolymerelastomeren auf. Solche Eigenschaften können von beträchtlichem Wert sein, wenn medizinische Vorrichtungen, die mit solchen Polyfluorcopolymeren beschichtet werden, verarbeitet, verpackt oder geliefert werden. Zusätzlich dienen solche Polyfluorcopolymerelastomere, die einen solchen verhältnismäßig hohen Gehalt der zweiten Einheit umfassen, dazu, die Löslichkeit bestimmter Agentien, beispielsweise Rapamycin, in dem Polymer zu steuern und daher die Permeabilität des Agens durch die Matrix zu steuern.

[0099] Polyfluorcopolymeren, die in den vorliegenden Erfindungen eingesetzt werden, können durch verschiedene bekannte Polymerisationsverfahren hergestellt werden. Beispielsweise können freie-radikalische, halbkontinuierliche Emulsionspolymerisationsmethoden unter hohem Druck, wie solche, die in Fluoroelastomers-dependence of relaxation phenomena on compositions, POLYMER 30, 2180, 1989, von Ajroldi, et al. offenbart werden, eingesetzt werden, um amorphe Polyfluorcopolymeren herzustellen, von denen einige Elastomere sind. Zusätzlich können freie-radikalische Chargenemulsionspolymerisationsmethoden, die hierin offenbart werden, verwendet werden, um Polymere zu erhalten, die halbkristallin sind, sogar wenn verhältnismäßig hohe Gehalte der zweiten Einheit eingeschlossen sind.

[0100] Wie oben beschrieben, kann der Stent eine große Vielzahl von Materialien und eine große Vielzahl von Geometrien umfassen. Stents können hergestellt werden aus biokompatiblen Materialien, einschließlich biostabile und bioabsorbierbare Materialien. Geeignete biokompatible Metalle schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf rostfreien Stahl, Tantal, Titanlegierungen (einschließlich Nitinol) und Kobaltlegierungen (einschließlich Kobalt-Chrom-Nickel-Legierungen). Geeignete nicht-metallische biokompatible Materialien schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf Polyamide, Polyolefine (d.h. Polypropylen, Polyethylen, etc.), nicht absorbierbare Po-

lyester (d.h. Polyethylenterephthalat) und bioabsorbierbare aliphatische Polyester (d.h. Homopolymere und Copolymeren von Milchsäure, Glykolsäure, Lactid, Glykolid, para-Dioxanon, Trimethylencarbonat, ϵ -Caprolacton und Mischungen derselben).

[0101] Die filmbildenden biokompatiblen Polymerbeschichtungen werden im allgemeinen auf den Stent aufgetragen, um eine lokale Turbulenz im Blutfluß durch den Stent ebenso wie nachteilige Gewebereaktionen zu reduzieren. Die daraus gebildeten Beschichtungen und Filme können ebenfalls verwendet werden, um ein pharmazeutisch aktives Material an der Stelle der Stentanordnung zu verabreichen. Im allgemeinen wird die Menge an Polymerbeschichtung, die auf den Stent aufgetragen wird, variieren, abhängig von, neben anderen möglichen Parametern, dem bestimmten verwendeten Polyfluorcopolymer, um die Beschichtung herzustellen, dem Stentdesign und dem gewünschten Effekt der Beschichtung. Im allgemeinen wird der beschichtete Stent etwa 0,1 bis etwa 15 Gewichtsprozent der Beschichtung umfassen, bevorzugt etwa 0,4 bis etwa 10 Gewichtsprozent. Die Polyfluorcopolymerbeschichtungen können in einem oder mehreren Beschichtungsschritten aufgetragen werden, abhängig von der Menge des aufzutragenden Polyfluorcopolymers. Unterschiedliche Polyfluorcopolymeren können für unterschiedliche Schichten in der Stentbeschichtung verwendet werden. Tatsächlich ist es in bestimmten beispielhaften Ausführungsformen hoch vorteilhaft, eine verdünnte erste Beschichtungslösung umfassend ein Polyfluorcopolymer als einen Primer zu verwenden, um eine Anhaftung einer nachfolgenden Polyfluorcopolymerbeschichtungsschicht zu fördern, die pharmazeutisch aktive Materialien einschließen kann. Die einzelnen Beschichtungen können aus unterschiedlichen Polyfluorcopolymeren hergestellt werden.

[0102] Zusätzlich kann eine obere Beschichtung aufgetragen werden, um eine Freisetzung des pharmazeutischen Agens zu verzögern, oder sie können verwendet werden als die Matrix für die Lieferung eines unterschiedlichen pharmazeutisch aktiven Materials. Eine Schichtbildung der Beschichtungen kann verwendet werden, um das Arzneimittel stufenweise freizusetzen oder die Freisetzung von unterschiedlichen Agentien, die in unterschiedlichen Schichten angeordnet sind, zu steuern.

[0103] Mischungen von Polyfluorcopolymeren können ebenfalls verwendet werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeit unterschiedlicher Agentien zu steuern oder ein wünschenswertes Gleichgewicht an Beschichtungseigenschaften, d.h. Elastizität, Härte, etc. und Arzneimittelleigenschaften, beispielsweise Freisetzungprofil, bereitzustellen. Polyfluorcopolymeren mit unterschiedlichen Löslichkeiten in Lösungsmitteln können verwendet werden, um unter-

schiedliche Polymerschichten aufzubauen, die verwendet werden können, um unterschiedliche Arzneimittel zu liefern oder das Freisetzungprofil eines Arzneimittels zu steuern. Beispielsweise sind Polyfluorcopolymeren umfassend 85,5/14,5 (Gewicht/Gewicht) Poly(vinylidenfluorid/HFP) und 60,6/39,4 (Gewicht/Gewicht) Poly(vinylidenfluorid/HFP) beide in DMAC löslich. Jedoch ist lediglich das 60,6/39,4 PVDF-Polyfluorcopolymer in Methanol löslich. Somit könnte eine erste Schicht des 85,5/14,5 PVDF-Polyfluorcopolymer, hergestellt mit dem Methanollösungsmittel, beschichtet werden. Die obere Beschichtung kann verwendet werden, um die Arzneimittellieferung des in der ersten Schicht enthaltenden Arzneimittels zu verzögern. Alternativ könnte die zweite Schicht ein unterschiedliches Arzneimittel umfassen, um eine sequentielle Arzneimittellieferung bereitzustellen. Mehrere Schichten von unterschiedlichen Arzneimitteln könnten durch alternierende Schichten von zunächst einem Polyfluorcopolymer und dann dem anderen bereitgestellt werden. Wie von Fachleuten auf dem Gebiet leicht erkannt wird, können zahlreiche Schichtbildungsansätze verwendet werden, um die gewünschte Arzneimittellieferung bereitzustellen.

[0104] Beschichtungen können zubereitet werden durch Mischen eines oder mehrerer therapeutischer Agentien mit den Beschichtungspolyfluorcopolymeren in einer Beschichtungsmischung. Das therapeutische Agens kann als eine Flüssigkeit, ein feinverteilter Feststoff oder in irgendeiner anderen geeigneten physikalischen Form vorliegen. Optional kann die Beschichtungsmischung ein oder mehrere Additive einschließen, beispielsweise nicht-toxische Hilfssubstanzen, wie Streckmittel, Träger, Bindemittel, Stabilisatoren oder dergleichen. Andere geeignete Additive können mit dem Polymer und dem pharmazeutisch aktiven Agens oder der Verbindung zubereitet werden. Beispielsweise kann ein hydrophiles Polymer zu einer biokompatiblen hydrophoben Beschichtung zugegeben werden, um das Freisetzungprofil zu modifizieren, oder ein hydrophobes Polymer kann zu einer hydrophilen Beschichtung zugegeben werden, um das Freisetzungprofil zu modifizieren. Ein Beispiel wäre eine Zugabe eines hydrophilen Polymers, das ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenoxid, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Carboxymethylcellulose und Hydroxymethylcellulose zu einer Polyfluorcopolymerbeschichtung, um das Freisetzungprofil zu modifizieren. Geeignete relative Mengen können durch Überwachen des in vitro- und/oder in-vivo-Freisetzungprofil für die therapeutischen Agentien bestimmt werden.

[0105] Die besten Bedingungen für die Beschichtungsauftragung sind, wenn das Polyfluorcopolymer und das pharmazeutische Agens ein gemeinsames Lösungsmittel haben. Dies stellt eine Naßbeschich-

tung bereit, die eine echte Lösung ist. Weniger wünschenswert, jedoch noch anwendbar, sind Beschichtungen, die das pharmazeutische Agens als eine feste Dispersion in einer Lösung des Polymers in Lösungsmittel enthalten. Bei den Dispersionsbedingungen muß darauf geachtet werden, zu gewährleisten, daß die Teilchengröße des dispergierten pharmazeutischen Pulvers, sowohl die Primärpulvergröße als auch seine Aggregate und Agglomerate, klein genug ist, um keine unregelmäßige Beschichtungsoberfläche zu verursachen oder die Slitze des Stents zu verstopfen, die im wesentlichen frei von einer Beschichtung verbleiben müssen. In Fällen, wo eine Dispersion auf den Stent aufgetragen wird und die Glattheit der Beschichtungsfilmoberfläche eine Verbesserung benötigt, oder wo gewährleistet werden muß, daß alle Teilchen des Arzneimittels vollständig im Polymer eingekapselt sind, oder in Fällen, wo Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneimittels verlangsamt werden soll, kann eine klare obere Beschichtung (lediglich Polyfluorcopolymer) des gleichen Polyfluorcopolymers, das verwendet wird, um eine verzögerte Freisetzung des Arzneimittels bereitzustellen, oder eines anderen Polyfluorcopolymers, das die Dispersion des Arzneimittels aus der Beschichtung weiter einschränkt, aufgetragen werden. Die obere Beschichtung kann durch Eintauchbeschichtung mit einem Dorn aufgetragen werden, um die Slitze freizuhalten. Dieses Verfahren ist in der US 6,153,252 offenbart. Andere Verfahren zur Auftragung der oberen Beschichtung schließen ein Spinbeschichten und Sprühbeschichten ein. Ein Eintauchbeschichten der oberen Beschichtung kann problematisch sein, wenn das Arzneimittel sehr löslich in dem Beschichtungslösungsmittel ist, welches das Polyfluorcopolymer anquillt, und die klare Beschichtungslösung dient als eine Nullkonzentrationssenke und löst zuvor abgeschiedenes Arzneimittel wieder auf. Für die Zeit, die in dem Eintauchbad verbracht wird, kann es notwendig sein, so begrenzt zu werden, daß das Arzneimittel nicht in das arzneimittelfreie Bad extrahiert wird. Ein Trocknen sollte so schnell sein, daß das zuvor abgeschiedene Arzneimittel nicht vollständig in die obere Schicht diffundiert.

[0106] Die Menge des therapeutischen Agens wird abhängen von dem bestimmten eingesetzten Arzneimittel und dem zu behandelnden medizinischen Zustand. Typischerweise stellt die Menge an Arzneimittel etwa 0,001% bis etwa 70%, typischer etwa 0,001% bis etwa 60% dar. Es ist möglich, daß das Arzneimittel so wenig wie 0,0001 % des gesamten Beschichtungsgewichts darstellt.

[0107] Die Menge und die Art der Polyfluorcopolymeren, die im Beschichtungsfilm umfassend das pharmazeutische Agens eingesetzt werden, werden variieren abhängig vom gewünschten Freisetzungsprofil und der Menge des eingesetzten Arzneimittels. Das Produkt kann Mischungen der gleichen oder unter-

schiedlichen Polyfluorcopolymeren mit unterschiedlichen Molekulargewichten enthalten, um das gewünschte Freisetzungsprofil oder einer gegebenen Formulierung eine Konsistenz zu vermitteln.

[0108] Polyfluorcopolymeren können dispergiertes Arzneimittel durch Diffusion freisetzen. Dies kann in einer verlängerten Lieferung (über ungefähr 1 bis 2.000 Stunden, bevorzugt 2 bis 800 Stunden) von effektiven Mengen (0,001 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ -Minute bis 1.000 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ -Minute) des Arzneimittel resultieren. Die Dosierung kann auf das zu behandelnde Subjekt, die Schwere der Beschwerden, die Beurteilung des verschreibenden Arztes und dergleichen maßgeschneidert werden.

[0109] Individuelle Formulierungen der Arzneimittel und Polyfluorcopolymeren können in geeigneten in vitro- und in vivo-Modellen getestet werden, um die gewünschten Arzneimittelfreisetzungsprofile zu erreichen. Beispielsweise könnte ein Arzneimittel mit einem Polyfluorcopolymer oder einer Mischung von Polyfluorcopolymeren zubereitet werden, beschichtet auf einem Stent und angeordnet in einem gerührten oder zirkulierenden Fluidsystem, beispielsweise 25% Ethanol in Wasser. Proben des zirkulierenden Fluids können entnommen werden, um das Freisetzungsprofil zu bestimmen (wie durch HPLC, UV-Analyse oder Verwendung von radiomarkierten Molekülen). Die Freisetzung einer pharmazeutischen Verbindung aus einer Stentbeschichtung in die innere Wand eines Lumens könnte in geeignetem Tiersystem modelliert werden. Das Arzneimittelfreisetzungsprofil könnte dann durch geeignete Mittel überwacht werden, wie durch Entnahme von Proben zu bestimmten Zeiten und Untersuchung der Proben bezüglich der Arzneimittelkonzentration (unter Verwendung von HPLC, um eine Arzneimittelkonzentration zu detektieren). Eine Thrombusbildung kann in Tiermodellen unter Verwendung der in-platelet imaging methods modelliert werden, die von Hanson und Harker, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:3184-3188 (1988) beschrieben werden. Folgend diesem oder ähnlichen Verfahren wird ein Fachmann auf dem Gebiet in der Lage sein, eine Vielzahl von Stentbeschichtungsbereitungen zu formulieren.

[0110] Während es kein Erfordernis der vorliegenden Erfindung ist, können die Beschichtungen und Filme vernetzt werden, sobald sie auf den medizinischen Vorrichtungen aufgetragen sind. Eine Vernetzung kann durch irgendeinen der bekannten Vernetzungsmechanismen bewirkt werden, wie eine chemische, durch Wärme oder Licht. Zusätzlich können Vernetzungsinitiatoren und -promoter verwendet werden, wo sie anwendbar und geeignet sind. In solchen beispielhaften Ausführungsformen unter Verwendung von vernetzten Filmen umfassend pharmazeutische Agentien kann ein Härtens die Geschwindigkeit beeinflussen, mit der das Arzneimittel aus der

Beschichtung diffundiert. Vernetzte Polyfluorcopolymerfilme und -beschichtungen der vorliegenden Erfindung können ebenfalls ohne Arzneimittel verwendet werden, um die Oberfläche von implantierbaren medizinischen Vorrichtungen zu modifizieren.

BEISPIELE

Beispiel 1:

[0111] Ein PVDF-Homopolymer (Solef® 1008 von Solvay Advanced Polymers, Houston, TX, Tm etwa 175°C) und Polyfluorcopolymer von Poly(vinylidenfluorid/HFP), 92/8 und 91/9 Gew.-% Vinylidenchlorid/HFP, wie bestimmt durch ¹⁹F-NMR (z.B. Solef® 11010 und 11008, Solvay Advanced Polymers, Houston, TX, Tm etwa 159°C bzw. 160°C) wurden als potentielle Beschichtungen für Stents untersucht. Diese Polymere sind in Lösungsmitteln wie (jedoch nicht begrenzt) DMAc, N,N-Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), N-Methylpyrrolidon (NMP), Tetrahydrofuran (THF) und Aceton, löslich. Polymerbeschichtungen wurden hergestellt durch Auflösen der Polymere in Aceton, mit 5 Gew.-% als ein Primer, oder durch Auflösen des Polymers in 50/50 DMAc/Aceton, mit 30 Gew.-% als eine obere Beschichtung. Die Beschichtungen, die auf die Stents durch Eintauchen und Trocknen bei 60°C in Luft für mehrere Stunden aufgetragen wurden, gefolgt von 60°C für 3 Stunden in einem <100 mm Hg Vakuum, resultierten in weißen, schaumartigen Filmen. Nach Auftragung hafteten diese Filme schlecht am Stent und blätterten ab, was anzeigte, daß sie zu spröde waren. Wenn auf diese Art und Weise beschichtete Stents über 175°C erwärmt wurden, d.h. über die Schmelztemperatur des Polymers, wurde ein klarer, anhaftender Film gebildet. Da Beschichtungen hohe Temperaturen erfordern, beispielsweise über der Schmelztemperatur des Polymers, um Filme hoher Qualität zu erzielen. Wie oben erwähnt, ist die Hochtemperaturwärmebehandlung für die Mehrzahl der Arzneimittelverbindungen aufgrund ihrer thermischen Empfindlichkeit nicht geeignet.

Beispiel 2:

[0112] Ein Polyfluorcopolymer (Solef® 21508) umfassend 85,5 Gew.-% Vinylidenfluorid copolymerisiert mit 14,5 Gew.-% HFP, wie bestimmt durch ¹⁹F-NMR, wurde evaluiert. Dieses Copolymer ist weniger kristallin als das Polyfluorhomopolymer und die Copolymer, die in Beispiel 1 beschrieben werden. Es weist ebenfalls einen geringeren Schmelzpunkt auf, der bei etwa 133°C liegt. Wiederum wurde eine Beschichtung umfassend etwa 20 Gew.% des Polyfluorcopolymer aus einer Polymerlösung in 50/50 DMAc/MEK aufgetragen. Nach dem Trocknen (in Luft) bei 60°C für mehrere Stunden, gefolgt von 60°C für 3 Stunden in einem <100 mTorr Hg Vakuum, wurden klare, anhaftende Filme erhalten. Dies eliminier-

te die Notwendigkeit für eine Hochtemperaturwärmebehandlung, um Filme hoher Qualität zu erzielen. Beschichtungen waren glatter und anhaftender als solche aus Beispiel 1. Einige beschichtete Stents, die einer Expansion unterlagen, zeigten einen gewissen Anhaftungsgradverlust und eine "Faltenbildung", wenn der Film vom Metall abgezogen wird. Wo notwendig, kann eine Modifikation der Beschichtungen enthaltend solche Copolymer durchgeführt werden, zum Beispiel durch Zugabe von Weichmachern oder dergleichen zu den Beschichtungszusammensetzungen. Aus solchen Beschichtungen hergestellte Filme können verwendet werden, um Stents oder andere medizinische Vorrichtungen zu beschichten, insbesondere wo solche Vorrichtungen nicht für eine Expansion in dem Maße der Stents empfänglich sind.

[0113] Das obige Beschichtungsverfahren wurde wiederholt, dieses Mal mit einer Beschichtung umfassend das 85,5/14,6 (Gewicht/Gewicht) (Vinylidenfluorid/HFP) und etwa 30 Gew.-% Rapamycin (Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA), basierend auf dem Gesamtgewicht der Beschichtungsfeststoffe. Klare Filme, die gewöhnlicherweise reißen oder bei Expansion der beschichteten Stents abblättern würden, resultierten. Es wird angenommen, daß ein Einschluß von Weichmachern und dergleichen in der Beschichtungszusammensetzung in Beschichtungen und Filmen zur Verwendung auf Stents oder anderen medizinischen Vorrichtungen resultieren wird, die nicht für ein solches Reißen und Blättern empfänglich sind.

Beispiel 3:

[0114] Polyfluorcopolymer mit noch höherem HFP-Gehalt wurden dann untersucht. Diese Reihe von Polymeren war nicht halbkristallin, sondern sie werden vielmehr als Elastomere vertrieben. Ein solches Polymer ist Fluorel® FC2261Q (von Dyneon, ein Unternehmen von 3M und Hoechst Enterprise, Oakdale, MN), ein 60,6/39,4 (Gewicht/Gewicht) Copolymer von Vinylidenfluorid/HFP. Obwohl dieses Copolymer eine Tg weit unterhalb Raumtemperatur (Tg etwa -20°C) aufweist, ist es bei Raumtemperatur oder sogar bei 60°C nicht klebrig. Dieses Polymer weist keine detektierbare Kristallinität auf, wenn es durch Differentialscanningkalometrie (DSC) oder durch Weitwinkelröntgenstrahlendiffraktion gemessen wird. Filme, die auf den Stents wie oben beschrieben gebildet wurden, waren nicht-klebrig, klar und dehnten sich ohne Störung aus, wenn die Stents ausgedehnt wurden.

[0115] Das obige Beschichtungsverfahren wurde wiederholt, dieses Mal mit Beschichtungen umfassend das 60,6/39,4 (Gewicht/Gewicht) (Vinylidenfluorid/HFP) und etwa neun, dreißig und fünfzig Gewichtsprozent Rapamycin (Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA), basierend auf dem Gesamt-

gewicht der Beschichtungsfeststoffe. Beschichtungen umfassend etwa neun und dreißig Gew.-% Rapamycin lieferten weiße, anhaftende, harte Filme, die sich ohne Störung auf dem Stent ausdehnen. Ein Einschluß von 50% Arzneimittel, auf die gleiche Art und Weise, resultierte in einem gewissen Anhaftungsverlust bei Expansion.

[0116] Veränderungen in der Comonomerzusammensetzung des Polyfluoropolymers können ebenfalls die Natur der Festphasenbeschichtung, sobald sie getrocknet ist, beeinflussen. Beispielsweise bildet das halbkristalline Copolymer, Solef® 21508, enthaltend 85,5% Vinylidenfluorid polymerisiert mit 14,5 Gew.-% HFP homogene Lösungen mit etwa 30% Rapamycin (Arzneimittelgewicht geteilt durch Gesamt-feststoffgewichte, beispielsweise, Arzneimittel plus Copolymer) in DMAc und 50/50 DMAc/MEK. Wenn der Film getrocknet wird (60°C/16 Stunden, gefolgt von 60°C/3 Stunden in Vakuum von 100 mm Hg) wird eine klare Beschichtung erhalten, was eine feste Lösung des Arzneimittels im Polymer anzeigt. Im Gegensatz dazu, wenn ein amorphes Copolymer, Fluorel® FC2261Q, von PVDF/HFP mit 60,6/39,5 (Gewicht/Gewicht) eine ähnliche 30%ige Lösung von Rapamycin und DMAc/MEK bildet und in ähnlicherweise getrocknet wird, wird ein weißer Film erhalten, was eine Phasentrennung des Arzneimittels und des Polymers anzeigt. Dieser zweite Arzneimittel enthaltende Film ist viel langsamer, um das Arzneimittel in einer *in vitro*-Testlösung von 25% Ethanol in Wasser freizusetzen, als der erstere klare Film von kristallinem Solef® 21508. Eine Röntgenstrahlenanalyse beider Filme zeigt, daß das Arzneimittel in einer nicht-kristallinen Form vorhanden ist. Schlechte oder sehr geringe Löslichkeit des Arzneimittels in dem viel HFP enthaltenden Copolymer resultiert in einer langsam Permeation des Arzneimittels durch den dünnen Beschichtungsfilm. Eine Permeabilität ist das Produkt der Diffusionsgeschwindigkeit der diffundierenden Spezies (in diesem Falle das Arzneimittel) durch den Film (das Copolymer) und der Löslichkeit des Arzneimittels im Film.

Beispiel 4: *In vitro*-Freisetzungsergebnisse von Rapamycin aus einer Beschichtung.

[0117] [Fig. 3](#) ist eine Auftragung von Daten des 85,5/14,5 Vinylidenfluorid/HFP-Polyfluoropolymers, die eine Fraktion an freigesetztem Arzneimittel als eine Funktion der Zeit zeigt, ohne obere Beschichtung. [Fig. 4](#) ist eine Auftragung von Daten für das gleiche Polyfluoropolymer, über das eine obere Beschichtung aufgetragen worden ist, was anzeigt, daß eine klare obere Beschichtung eine große Wirkung auf die Freisetzungsgeschwindigkeit hat. Wie hierin gezeigt, bezieht sich TC150 auf eine Vorrichtung umfassend 150 g obere Beschichtung, TC235 bezieht sich auf 235 µg obere Beschichtung, etc.. Die Stents vor dem oberen Beschichten wiesen ein Mittel von

750 µg Beschichtung enthaltend 30% Rapamycin auf. [Fig. 5](#) ist eine Auftragung für das 60,6/39,4 Vinylidenfluorid/HFP-Polyfluoropolymer, die eine Fraktion an freigesetztem Arzneimittel als eine Funktion der Zeit angibt, zeigend eine signifikante Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit aus der Beschichtung ohne die Verwendung einer oberen Beschichtung. Eine Freisetzung wird durch Beladung des Arzneimittels in dem Film gesteuert.

Beispiel 5: *In vivo*-Stentfreisetzungskinetiken von Rapamycin aus Poly(VDF/HFP)

[0118] Neun weiße Neuseeland-Kaninchen (2,5–3,9 kg) auf einer normalen Nahrungsgabe wurde 24 Stunden vor der Operation Aspirin gegeben, erneut unmittelbar vor der Operation und für den Rest der Untersuchung. Zum Zeitpunkt der Operation wurden die Tiere mit Acepromazin (0,1–0,2 mg/kg) vorbehandelt und mit einer Ketamin/Xylazin-Mischung (40 mg/kg bzw. 5 mg/kg) anästhesiert. Den Tieren wurde eine einzelne intraprozedurale Dosis an Heparin (150 IU/kg, i.v.) gegeben.

[0119] Eine Arteriektomie der rechten gemeinsamen Halsarterie wurde durchgeführt und 5 F Kathetereinführer (Cordis, Inc.) in dem Gefäß angeordnet und mit Ligaturen verankert. Iodkontrastmittel wurde injiziert, um die rechte gemeinsame Halsschlagarterie, brachiocephalen Stamm und Aortabogen zu visualisieren. Ein steuerbarer Führungsdräht (0,014 Inch/180 cm, Cordis, Inc.) wurde über den Einführer insertiert und sequentiell in jede Darmbeinarterie zu einer Stelle vorwärtsbewegt, wo die Arterie einen Durchmesser am nächsten zu 2 mm unter Verwendung der angiographischen Aufzeichnung, die zuvor durchgeführt worden ist, besitzt. Zwei Stents, beschichtet mit einem Film hergestellt aus Poly(VDF/HFP):(60,6/39,4) mit dreißig Prozent Rapamycin wurden in jedem Tier, wo es durchführbar war, eingesetzt, einer in jeder Darmbeinarterie, unter Verwendung eines 3,0 mm Ballons und einer Aufblähung auf 8–10 atm für 30 Sekunden, gefolgt nach einem einminütigen Intervall von einer zweiten Aufblähung auf 8–10 atm für 30 Sekunden. Folgeangiographien, die beide Darmbeinarterien visualisieren, wurden erhalten, um eine korrekte Einsetzungsposition des Stents zu bestätigen.

[0120] Am Ende des Verfahrens wurde die Halsarterie abgebunden und die Haut mit 3/0 Vicrylnaht unter Verwendung eines einschichtigen, unterbrochenen Verschlusses verschlossen. Den Tieren wurde Butoropanol (0,4 mg/kg, s.c.) und Gentamycin (4 mg/kg, i.m.) gegeben. Folgend einer Erholung wurden die Tiere zu ihren Käfigen zurückgebracht und hatten freien Zugang zu Nahrung und Wasser.

[0121] Aufgrund der frühen Tode und chirurgischer Schwierigkeiten wurden zwei Tiere in dieser Analyse

nicht verwendet. Mit einem Stent versehene Gefäße wurden aus den verbleibenden sieben Tieren zu den folgenden Zeitpunkten entfernt: ein Gefäß (ein Tier) 10 Minuten nach der Implantierung; sechs Gefäße (drei Tiere) zwischen 14 Minuten und 2 Stunden nach der Implantierung (Durchschnitt 1,2 Stunden); zwei Gefäße (zwei Tiere) 3 Tage nach der Implantierung; und zwei Gefäße (ein Tier) sieben Tage nach der Implantierung. In einem Tier nach zwei Stunden wurde der Stent aus der Aorta anstelle der Darmbeinarterie aufgefunden. Beim Entfernen wurden die Arterien sorgfältig sowohl an den proximalen als auch distalen Enden des Stents getrimmt. Die Gefäße wurden dann sorgfältig vom Stent freigelegt, gespült, um jegliches restliches Blut zu entfernen, und sowohl der Stent als auch das Gefäß unmittelbar eingefroren, getrennt in Folie verpackt, markiert und bei -80°C gefroren gehalten. Wenn alle Proben gesammelt waren, wurden Gefäße und Stents eingefroren, transportiert und anschließend für Rapamycin in Gewebe analysiert, und Ergebnisse sind in [Fig. 4](#) gezeigt.

Beispiel 6: Reinigung des Polymers

[0122] Das FluorelTM FC2261Q-Copolymer wurde in MEK mit etwa zehn Gewichtsprozent aufgelöst und in einer 50/50-Mischung aus Ethanol/Wasser bei einem Verhältnis von 14:1 Ethanol/Wasser zu MEK-Lösung gewaschen. Das Polymer fiel aus und wurde aus der Lösungsmittelphase durch Zentrifugation getrennt. Das Polymer wurde wiederum in MEK aufgelöst und das Waschverfahren wiederholt. Das Polymer wurde bei jedem Waschschritt bei 60°C in einem Vakuumofen (<200 mtorr) über Nacht getrocknet.

Beispiel 7: In vivo-Testen beschichteter Stents in Herzarterien von Schweinen

[0123] CrossFlex[®]-Stents (erhältlich von Cordis, eine Johnson & Johnson-Gesellschaft) wurden mit dem FluorelTM FC2261Q PVDF-Copolymer "wie erhalten" und mit dem gereinigten Polyfluorcopolymer aus Beispiel 6 beschichtet, unter Verwendung des Eintauch- und Wischansatzes. Die beschichteten Stents wurden unter Verwendung von Ethylenoxid und einem Standardzyklus sterilisiert. Die beschichteten Stents und nackte Metallstents (Kontrollen) wurden in Herzarterien von Schweinen implantiert, wo sie für 28 Tage verblieben.

[0124] Eine Angiographie wurde an den Schweinen bei der Implantation und nach 28 Tagen durchgeführt. Die Angiographie zeigte, daß der nicht beschichtete Kontrollstent etwa 21% Restenose zeigte. Das "wie erhaltene" Polyfluorcopolymer zeigte etwa 26% Restenose, (äquivalent zur Kontrolle), und das gewachsene Copolymer zeigte etwa 12,5% Restenose.

[0125] Histologieergebnisse berichteten einen Neointimalbereich nach 28 Tagen von $2,89 \pm 0,2$,

$3,57 \pm 0,4$ bzw. $2,75 \pm 0,3$ für die reine Metallkontrolle, das nicht gereinigte Copolymer und das gereinigte Copolymer.

[0126] Da Rapamycin durch Eindringen in das umgebende Gewebe wirkt, wird es bevorzugt lediglich an der Oberfläche des Stents befestigt, wo es mit einem Gewebe Kontakt herstellt. Typischerweise stellt lediglich die äußere Oberfläche des Stents Kontakt mit dem Gewebe her. Demzufolge wird in einer beispielhaften Ausführungsform lediglich die äußere Oberfläche des Stents mit Rapamycin beschichtet.

[0127] Das Kreislaufsystem muß unter normalen Bedingungen selbstheilend sein, ansonsten wäre ein kontinuierlicher Blutverlust aus einer Verletzung lebensbedrohlich. Typischerweise wird nicht alles, jedoch das meiste des katastrophalen Blutverlusts schnell durch ein Verfahren gestoppt, das als Hämostase bekannt ist. Hämostase tritt durch eine Progression von Schritten auf. Bei hohen Flußgeschwindigkeiten ist Hämostase eine Kombination von Anlässen, die eine Plättchenaggregation und Fibrinbildung einschließen. Eine Plättchenaggregation führt zu einer Reduktion des Blutflusses aufgrund der Bildung eines zellulären Stoppens, während eine Kaskade von biochemischen Schritten zu der Bildung eines Fibrinplättchens führt.

[0128] Fibrinplättchen bilden sich, wie oben erwähnt, in Reaktion auf eine Verletzung. Es gibt bestimmte Umstände, wo eine Blutverklumpung oder eine Verklumpung in einem bestimmten Bereich ein Gesundheitsrisiko darstellen kann. Beispielsweise während einer perkutanen Transluminalherzangioplastik werden typischerweise die Endothelialzellen der Arterienwände verletzt, wodurch die Subendothelialzellen exponiert werden. Blutplättchen haften an diesen exponierten Zellen an. Die aggregierten Blutplättchen und das beschädigte Gewebe initiieren ferner ein biochemisches Verfahren, das in einer Blutkoagulation resultiert. Die Blutplättchen und Fibrinplättchen können den normalen Blutfluß zu kritischen Bereichen verhindern. Demzufolge gibt es eine Notwendigkeit, eine Blutverklumpung in verschiedenen medizinischen Verfahren zu steuern. Verbindungen, die keine Verklumpung von Blut ermöglichen, werden Anti-Koagulationsmittel genannt. Im wesentlichen ist ein Anti-Koagulationsmittel ein Inhibitor der Thrombinbildung oder -funktion. Diese Verbindungen schließen Arzneimittel wie Heparin und Hirudin ein. Wenn hierin verwendet, schließt Heparin alle direkten oder indirekten Inhibitoren von Thrombin oder Faktor Xa ein.

[0129] Neben der Tatsache, daß es ein effektives Antikoagulationsmittel ist, ist für Heparin ebenfalls gezeigt worden, Glattmuskelzellwachstum in vivo zu inhibieren. Somit kann Heparin effektiv in Verbindung mit Rapamycin bei der Behandlung einer Gefäßer-

krankung eingesetzt werden. Im wesentlichen kann die Kombination aus Rapamycin und Heparin Glattmuskelzellwachstum über zwei unterschiedliche Mechanismen zusätzlich dazu, daß Heparin als ein Antikoagulationsmittel wirkt, inhibieren.

[0130] Aufgrund seiner multifunktionellen Chemie kann Heparin an einem Stent in einer Vielzahl von Wegen immobilisiert oder befestigt werden. Beispielsweise kann Heparin auf einer Vielzahl von Oberflächen durch verschiedene Verfahren immobilisiert werden, einschließlich die Fotoverknüpfungsverfahren, die in US 3,959,078, 4,722,906, US 5,229,172; 5,308,641, 5,350,800 und 5,415,938 dargelegt werden. Heparinisierte Oberflächen sind ebenfalls erzielt worden durch gesteuerte Freisetzung aus einer Polymermatrix, beispielsweise Silikonkautschuk, wie etwa in den US 5,837,313; 6,099,562 und 6,120,536 dargelegt wird.

[0131] Im Gegensatz zu Rapamycin wirkt Heparin auf Kreislaufproteine im Blut, und Heparin muß lediglich Kontakt mit Blut herstellen, um effektiv zu sein. Wenn es demzufolge in Verbindung mit einer medizinischen Vorrichtung, wie einem Stent, verwendet wird, wird es bevorzugt lediglich auf der Seite sein, die mit dem Blut in Kontakt kommt. Wenn beispielsweise Heparin über einen Stent zu verabreichen wäre, müsste es lediglich auf der inneren Oberfläche des Stents sein, um effektiv zu sein.

[0132] In einer beispielhaften Ausführungsform der Erfindung kann ein Stent in Kombination mit Rapamycin und Heparin eingesetzt werden, um eine Gefäßerkrankung zu behandeln. In dieser beispielhaften Ausführungsform wird das Heparin auf der inneren Oberfläche des Stents so immobilisiert, daß es in Kontakt mit dem Blut kommt, und das Rapamycin auf der äußeren Oberfläche des Stents so immobilisiert, daß es in Kontakt mit dem umgebenden Gewebe kommt. **Fig. 7** veranschaulicht einen Querschnitt eines Streifens **102** des Stents **100**, der in **Fig. 1** veranschaulicht wird. Wie veranschaulicht ist, der Streifen **102** mit Heparin **108** auf seiner inneren Oberfläche **110** und mit Rapamycin **112** auf seiner äußeren Oberfläche **114** beschichtet.

[0133] In einer alternativen beispielhaften Ausführungsform kann der Stent eine auf seiner inneren Oberfläche immobilisierte Heparinschicht und Rapamycin und Heparin auf seiner äußeren Oberfläche umfassen. Unter Einsatz gegenwärtiger Beschichtungsmethoden tendiert Heparin dazu, eine stärkeren Bindung mit der Oberfläche, auf der es immobilisiert ist, zu bilden als Rapamycin. Demzufolge kann es möglich sein, zunächst das Rapamycin auf der äußeren Oberfläche des Stents zu immobilisieren und dann eine Schicht von Heparin auf der Rapamycin-schicht zu immobilisieren. In dieser Ausführungsform kann das Rapamycin fester an dem Stent angefügt

werden, während es noch stets effektiv aus seiner polymeren Matrix, durch das Heparin und in das umgebende Gewebe eluiert. **Fig. 8** veranschaulicht einen Querschnitt eines Streifens **102** des Stents **100** der in **Fig. 1** veranschaulicht ist. Wie veranschaulicht, ist der Streifen **102** mit Heparin **108** auf seiner inneren Oberfläche **110** und mit Rapamycin **112** und Heparin **108** auf seiner äußeren Oberfläche **114** beschichtet.

[0134] Es gibt eine Anzahl von möglichen Wegen, um die Heparinschicht an der Rapamycinschicht zu immobilisieren, d.h. ein Einbau oder eine kovalente Verknüpfung mit einer erodierbaren Bindung. Beispielsweise kann Heparin in die obere Schicht der polymeren Matrix integriert werden. In anderen Ausführungsformen können unterschiedliche Formen von Heparin direkt auf der oberen Beschichtung der polymeren Matrix immobilisiert werden, wie es beispielsweise in **Fig. 9** gezeigt ist. Wie gezeigt, kann eine hydrophobe Heparinschicht **116** auf der oberen Beschichtungsschicht **118** der Rapamycinschicht **112** immobilisiert sein. Eine hydrophobe Form von Heparin wird verwendet, da Rapamycin- und Heparinbeschichtungen inkompatible Beschichtungsauftrags-technologien darstellen. Rapamycin ist eine Beschichtung auf organischer Lösungsmittelbasis und Heparin ist in seiner nativen Form eine Beschichtung auf Wasserbasis.

[0135] Wie oben erwähnt, kann eine Rapamycinbeschichtung auf Stents durch Eintauch-, Sprüh- oder Spinbeschichtungsverfahren und/oder irgendeiner Kombination dieser Verfahren aufgetragen werden. Verschiedene Polymere können eingesetzt werden. Wie oben beispielsweise beschrieben, können Mischungen aus Polyethylen-co-vinylacetat) und Polybutylmethacrylat eingesetzt werden. Andere Polymere können beispielsweise ebenfalls eingesetzt werden, sind jedoch nicht begrenzt auf Polyvinylidenfluorid-co-Hexafluorpropyl und Polyethylbutylmethacrylat-co-Hexylmethacrylat. Wie ebenfalls oben beschrieben, kann eine Sperrsicht oder obere Beschichtungen ebenfalls aufgetragen werden, um die Auflösung von Rapamycin aus der polymeren Matrix zu modulieren. In der oben beschriebenen beispielhaften Ausführungsform wird eine dünne Schicht von Heparin auf die Oberfläche der polymeren Matrix aufgetragen. Da diese Polymersysteme hydrophob und mit dem hydrophilen Heparin nicht kompatibel sind, können geeignete Oberflächenmodifikationen erforderlich sein.

[0136] Die Auftragung von Heparin auf die Oberfläche der polymeren Matrix kann in unterschiedlichster Weise durchgeführt werden und unter Verwendung verschiedener biokompatibler Materialien. In einer Ausführungsform kann beispielsweise, in Wasser oder alkoholischen Lösungen, Polyethylenimin auf die Stents aufgetragen werden, mit Vorsicht, um das

Rapamycin (z.B. pH < 7, geringe Temperatur) nicht abzubauen, gefolgt von der Auftragung von Natriumheparinat in wässrigen oder alkoholischen Lösungen. Als eine Ausweitung dieser Oberflächenmodifikation kann kovalentes Heparin mit Polyethylenimin unter Verwendung einer amidartigen Chemie (unter Verwendung eines Carbodiimidaktivators, z.B. EDC) oder einer reduktiven Aminierungsschemie (unter Verwendung von CBAS-Heparin und Natriumcyanoborhydrid zur Kopplung) verknüpft werden. In einer weiteren beispielhaften Ausführungsform kann Heparin auf der Oberfläche fotoverknüpft werden, wenn es in geeigneter Weise mit Fotoinitiatoreinheiten gepropft ist. Bei Auftragung dieser modifizierten Heparinformulierung auf die kovalente Stentoberfläche bewirkt eine Lichtexposition eine Vernetzung und Immobilisierung des Heparins auf der Beschichtungsüberfläche. In noch einer weiteren beispielhaften Ausführungsform kann Heparin mit hydrophoben quartären Ammoniumsalzen komplexiert werden, was das Molekül in organischen Lösungsmitteln (z.B. Benzalkoniumheparinat, Troidodecylmethylammoniumheparinat) löslich hält. Eine solche Zubereitung von Heparin kann mit der hydrophoben Rapamycinbeschichtung kompatibel sein und kann direkt auf die Beschichtungsüberfläche oder in der Rapamycin/hydrophobes Polymer-Zubereitung aufgetragen werden.

[0137] Es ist wichtig zu erwähnen, daß der Stent, wie oben beschrieben, aus einer Anzahl von Materialien hergestellt werden kann, einschließlich verschiedenes Metalle, polymere Materialien und keramische Materialien. Demzufolge können verschiedene Technologien eingesetzt werden, um die verschiedenen Arzneimittel-, Agentien-, Verbindungskombinationen darauf zu immobilisieren. Spezifisch und zusätzlich zu den oben beschriebenen polymeren Matrices können Biopolymere eingesetzt werden. Biopolymere können im allgemeinen als natürliche Polymere klassifiziert werden, während die oben beschriebenen Polymere als synthetische Polymere beschrieben werden können. Beispielhafte Biopolymere, die eingesetzt werden können, schließen Agarose, Alginat, Gelatine, Kollagen und Elastin ein. Zusätzlich können die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen in Verbindung mit anderen perkutan gelieferten medizinischen Vorrichtungen, wie Transplantaten und Profusionsballons, eingesetzt werden.

[0138] Zusätzlich zum Einsatz von Anti-Proliferationsmitteln und Anti-Koagulationsmitteln können ebenfalls entzündungshemmende Mittel in Kombination mit diesen eingesetzt werden. Ein Beispiel einer solchen Kombination wäre die Zugabe eines entzündungshemmenden Corticosteroids, wie Dexamethason, mit einem anti-proliferativen Mittel, wie Rapamycin, Cladribin, Vincristin, Taxol, oder einem Stickoxid-donor und Anti-Koagulationsmittel, wie Heparin. Solche Kombinationstherapien können in einer besseren therapeutischen Wirkung resultieren, d.h. einer gerin-

geren Proliferation sowie geringeren Entzündung, einem Stimulus zur Proliferation, als er mit jedem Agens alleine auftreten würde. Die Lieferung eines Stents umfassend ein anti-proliferatives Mittel, ein Anti-Koagulationsmittel und ein entzündungshemmendes Mittel an ein verletztes Gefäß würde den adierten therapeutischen Nutzen einer Begrenzung des Grads einer lokalen Glattmuskelzellproliferation, einer Reduzierung eines Stimulus zur Proliferation, d.h. einer Entzündung, und einer Reduktion der Effekte der Koagulation bereitstellen, wodurch die Restenose-begrenzende Wirkung des Stents verbessert wird.

[0139] In weiteren beispielhaften Ausführungsformen der Erfindungen könnten Wachstumsfaktorinhbitor oder Cytokinsignaltransduktionsinhbitor, wie der Ras-Inhibitor R115777, oder P38-Kinaseinhbitor, RWJ67657 oder Tyrosinkinaseinhbitor, wie Tyrphostin, mit einem anti-proliferativen Mittel, wie Taxol, Vincristin oder Rapamycin, kombiniert werden, so daß eine Proliferation von Glattmuskelzellen durch unterschiedliche Mechanismen inhibiert werden könnte. Alternativ könnte ein anti-proliferatives Mittel, wie Taxol, Vincristin oder Rapamycin, mit einem Inhibitor einer extrazellulären Matrixsynthese, wie Halofuginon, kombiniert werden. In den obigen Fällen könnten Agentien, die durch unterschiedliche Mechanismen wirken, synergistisch wirken, um eine Glattmuskelzellproliferation und vaskuläre Hyperplasie zu reduzieren. Diese Erfindung ist ebenfalls beabsichtigt, um andere Kombinationen von zwei oder mehr solcher Arzneimittelagentien abzudecken. Wie oben erwähnt, könnten solche Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen systemisch verabreicht werden, lokal über Arzneimittellieferungskatheter geliefert werden oder zur Lieferung aus der Oberfläche eines Stents formuliert werden oder als eine Kombination einer systemischen und lokalen Therapie gegeben werden.

[0140] Zusätzlich zu anti-proliferativen, entzündungshemmenden Mitteln und Anti-Koagulationsmitteln können andere Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen in Verbindung mit den medizinischen Vorrichtungen eingesetzt werden. Beispielsweise können Immunosuppressiva alleine oder in Kombination mit diesen Arzneimitteln, Agentien oder Verbindungen eingesetzt werden. Ebenfalls können Gentherapie-fermechanismen, wie modifizierte Gene (Nukleinsäure einschließlich rekombinante DNA) in viralen Vektoren und nicht-viralen Genvektoren, wie Plasmiden, ebenfalls lokal über eine medizinische Vorrichtung eingeführt werden. Zusätzlich kann die vorliegende Erfindung mit einer Therapie auf Zellbasis eingesetzt werden.

[0141] Zusätzlich zu all den Arzneimitteln, Agentien, Verbindungen und modifizierten Genen, die oben beschrieben werden, können chemische Mittel, die

nicht herkömmlich therapeutisch oder biologisch aktiv sind, ebenfalls in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden. Diese chemischen Mittel, die üblicherweise als Pro-Arzneimittel bezeichnet werden, sind Agentien, die biologisch aktiv bei ihrer Einführung in den lebenden Organismus durch einen oder mehreren Mechanismen werden. Diese Mechanismen schließen die Zugabe von Verbindungen ein, die durch den Organismus oder die Spaltung der Verbindungen aus den Agentien geliefert werden, bewirkt durch ein anderes Agens, das durch den Organismus geliefert wird. Typischerweise sind Pro-Arzneimittel durch den Organismus besser absorbierbar. Zusätzlich können Pro-Arzneimittel ebenfalls ein gewisses zusätzliches Maß an Zeitfreisetzung bereitstellen.

[0142] Die Beschichtungen und Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen, die oben beschrieben werden, können in Kombination mit irgendeiner Anzahl von medizinischen Vorrichtungen eingesetzt werden, und insbesondere mit implantierbaren medizinischen Vorrichtungen, wie Stents und Stent-Transplantaten. Andere Vorrichtungen, wie Vena cava-Filter und Anastomosevorrichtungen können mit Beschichtungen mit Arzneimitteln, Agentien oder Verbindungen darin verwendet werden. Der in [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) beispielhaft veranschaulichte Stent ist ein Ballon-expandierbarer Stent. Ballon-expandierbare Stents können in einer Anzahl von Gefäßen oder Leitungen eingesetzt werden und sind insbesondere gut geeignet zur Verwendung in Herzarterien. Sich selbst expandierende Stents sind auf der anderen Seite besonders gut geeignet zur Verwendung in Gefäßen, wo eine Quetschungserholung ein kritischer Faktor ist, beispielsweise in der Halsschlagader. Demzufolge ist es wichtig zu erwähnen, daß irgendeines der Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen und ebenso die oben beschriebenen Beschichtungen in Kombination mit sich selbst ausdehnenden Stents eingesetzt werden können, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, mit den Begrenzungen der Ansprüche der Erfindung.

[0143] In [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) ist ein Stent **200** veranschaulicht, der in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden kann. [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#) veranschaulichen den beispielhaften Stent **200** in seinem nicht-ausgedehnten oder zusammengedrückten Zustand. Der Stent **200** ist bevorzugt hergestellt aus einer superelastischen Legierung, wie Nitinol.

[0144] Am bevorzugtesten ist der Stent **200** hergestellt aus einer Legierung umfassend etwa 50% (sofern nicht anderweitig angegeben beziehen sich diese Prozentanteile auf die Gewichtsprozentanteile) Ni bis etwa 60% Ni, und bevorzugter etwa 55,8% Ni, wobei der Rest der Legierung Ti ist. Bevorzugt ist der Stent **200** so ausgelegt, daß er bei Körpertemperatur superelastisch ist und bevorzugt eine A_f im Bereich

von etwa 24°C bis etwa 37°C aufweist. Die superelastische Auslegung des Stents **200** macht ihn quetscherholbar, was ihn, wie oben diskutiert, als einen Stent oder einen Rahmen für irgendeine Anzahl von Gefäßvorrichtungen in unterschiedlichen Anwendungen geeignet macht.

[0145] Der Stent **200** ist ein röhrenförmiges Element mit vorderen und hinteren offenen Enden **202** und **204** und einer Längsachse **206**, die sich zwischen diesen erstreckt. Das röhrenförmige Element weist einen ersten kleineren Durchmesser, [Fig. 10](#) und [Fig. 11](#), zur Insertion in einen Patienten und zur Navigation durch die Gefäße, und einen zweiten größeren Durchmesser, [Fig. 12](#) und [Fig. 13](#), zur Entfaltung im Zielbereich eines Gefäßes auf. Das röhrenförmige Element ist hergestellt aus einer Vielzahl von aneinanderliegenden Reifen **208**, wobei [Fig. 10](#) Reifen **208(a)–208(d)** zeigt, die sich zwischen den vorderen und hinteren Enden **202** und **204** erstrecken. Die Reifen **208** schließen eine Vielzahl von länglichen Streben **210** und eine Vielzahl von Schlaufen **212** auf, die benachbarte Streben verbinden, wobei benachbarte Streben an benachbarte Enden so verbunden sind, um ein im wesentlichen S- oder Z-förmiges Muster zu bilden. Die Schlaufen **212** sind gekrümmmt, im wesentlichen halbkreisförmig mit symmetrischen Abschnitten um ihre Zentren **214**.

[0146] Der Stent **200** schließt ferner eine Vielzahl von Brücken **216** ein, die angrenzende Reifen **208** verbinden, und die am besten im Detail unter Bezugnahme auf [Fig. 14](#) beschrieben werden. Jede Brücke **216** weist zwei Enden **218** und **220** auf. Die Brücken **216** haben ein Ende angefügt an einer Streb und/oder Schlaufe und ein anderes Ende angefügt an einer Streb und/oder einer Schlaufe an einem angrenzenden Reifen. Die Brücke **216** verbinden angrenzende Streben zusammen an einer Brücke an Schlaufenverbindungspunkten **222** und **224**. Beispielsweise ist ein Brückenende **218** mit Schlaufe **214(a)** an einem Brücken-Schlaufen-Verbindungs punkt **222** verbunden, und Brückenende **220** ist mit Schlaufe **214(b)** an Brücken-Schlaufen-Verbindungs punkt **224** verbunden. Jeder Brücken-Schlaufen-Verbindungs punkt weist ein Zentrum **226** auf. Die Brücken-Schlaufen-Verbindungs punkte sind winkelförmig in Bezug auf die Längsachse getrennt. Das heißt, die Verbindungs punkte sind nicht unmittelbar gegenüberliegend zueinander. Im wesentlichen könnte man keine gerade Linie zwischen den Verbindungs punkten ziehen, wenn eine solche Linie parallel zur Längsachse des Stents sein würde.

[0147] Die oben beschriebene Geometrie hilft dabei, Belastung im gesamten Stent besser zu verteilen, verhindert einen Kontakt von Metall zu Metall, wenn der Stent gebogen wird, und minimiert die Öffnungsgröße zwischen den Streben, Schlaufen und Brücken. Die Anzahl und die Natur der Auslegung der

Streben, Schlaufen und Brücken sind wichtige Faktoren, wenn die Arbeitseigenschaften und die Beständigkeitseigenschaften des Stents bestimmt werden. Es wurde zuvor angenommen, daß, um die Starrheit des Stents zu verbessern, die Streben groß sein sollten, und daher sollten weniger Streben pro Reifen vorliegen. Jedoch ist nun entdeckt worden, daß Stents mit kleineren Streben und mehr Streben pro Reifen tatsächlich die Konstruktion des Stents verbessern und eine größere Starrheit bereitstellen. Bevorzugt weist jeder Reifen zwischen 24 bis 36 oder mehr Streben auf. Es ist bestimmt worden, daß ein Stent mit einem Verhältnis von Anzahl der Streben pro Reifen zu Strebenlänge L (in Inch), welches größer als **400** ist, eine verbesserte Starrheit gegenüber Stents aus dem Stand der Technik aufweist, die typischerweise ein Verhältnis von unter 200 aufweisen. Die Länge einer Strebe wird in ihrem zusammengedrückten Zustand parallel zur Längsachse **206** des Stents **200**, wie es in [Fig. 10](#) veranschaulicht ist, gemessen.

[0148] Wie es aus einem Vergleich der [Fig. 10](#) und [Fig. 12](#) erkannt werden kann, verändert die Geometrie des Stents **200** sich ziemlich beträchtlich, wenn der Stent **200** aus seinem nicht-ausgedehnten Zustand zu seinem ausgedehnten Zustand entfaltet wird. Da ein Stent einer Änderung in seinem Durchmesser unterliegt, werden der Strebenwinkel und die Belastungsniveaus in den Schlaufen und Brücken beeinträchtigt. Bevorzugt werden alle Stentmerkmale in einer vorhersagbaren Weise belastet, so daß der Stent verlässlich und in der Festigkeit einheitlich ist. Zusätzlich ist es bevorzugt, die maximale Belastung, die durch Streben, Schlaufen und Brücken erfahren wird, zu minimieren, da Nitinoleigenschaften allgemeiner begrenzt sind durch Belastung als durch Spannung. Wie in größerem Detail unten diskutiert wird, sitzt der Stent im Liefersystem in seinem nicht-ausgedehnten Zustand, wie er in [Fig. 19](#) und [Fig. 20](#) gezeigt ist. Wenn der Stent entfaltet wird, kann er sich in Richtung auf seinen ausgedehnten Zustand ausdehnen, wie es in [Fig. 12](#) gezeigt ist, der bevorzugt einen Durchmesser aufweist, der der gleiche ist oder größer ist als der Durchmesser des Zielgefäßes. Nitinol-Stents, hergestellt aus Draht, entfalten sich in im Grunde derselben Weise und sind abhängig von den gleichen Designbeschränkungen, wie lasergeschnittene Stents. Stents aus rostfreiem Stahl entfalten sich in ähnlicher Weise in Bezug auf geometrische Änderungen, da sie von Kräften aus Ballonen oder anderen Vorrichtungen unterstützt werden.

[0149] Beim Versuch, die maximale Belastung zu minimieren, die von Merkmalen des Stents erfahren wird, verwendet die vorliegende Erfindung strukturelle Geometrien, die Belastung auf Bereiche des Stents verteilen, die weniger zu einem Versagen neigen als andere. Beispielsweise ist einer der anfälligs-

ten Bereiche des Stents der innere Radius der verbindenden Schlaufen. Die verbindenden Schlaufen unterliegen der größten Deformation aller Stentmerkmale. Der innere Radius der Schlaufe würde normalerweise der Bereich mit dem höchsten Maß an Belastung am Stent sein. Dieser Bereich ist ebenfalls entscheidend, indem er üblicherweise der kleinste Radius am Stent ist. Belastungskonzentrationen werden im allgemeinen kontrolliert oder minimiert durch Bewahren der größten Radien, die möglich sind. In ähnlicher Weise wollen wir die lokalen Belastungskonzentrationen an der Brücke und den Brückenverbindungspunkten minimieren. Ein Weg, um dies zu erreichen, liegt darin, die größtmöglichen Radien einzusetzen, während Merkmalsbreiten bewahrt werden, die mit beaufschlagten Kräften konsistent sind. Eine weitere Berücksichtigung ist, den maximalen offenen Bereich des Stents zu minimieren. Eine effiziente Verwendung der ursprünglichen Röhre, aus der der Stent geschnitten wird, erhöht die Stentfestigkeit und seine Fähigkeit, embolisches Material einzuschließen.

[0150] Viele dieser Designaufgaben sind durch eine beispielhafte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung erreicht worden, wie in [Fig. 10](#), [Fig. 11](#) und [Fig. 14](#) veranschaulicht ist. Wie aus diesen Figuren erkannt wird, sind die kompaktesten Designs, die die größten Radien an den Schlaufen-Brücken-Verbindungen bewahren, in Bezug auf die Mittellinie der Strebenverbindungsschlaufe nicht symmetrisch. Das heißt, Verbindungspunktzentren **226** von Schlaufe zu Brücke sind von der Mitte **214** der Schlaufen **212** versetzt, an denen sie angefügt sind. Dieses Merkmal ist insbesondere vorteilhaft für Stents mit großen Ausdehnungsverhältnissen, die wiederum diese erfordern, um extreme Biegefordernisse aufzuweisen, wo große elastische Belastungen benötigt werden. Nitinol kann extrem großen Umfängen an elastischer Belastungsdeformation standhalten, so daß die obigen Merkmale für Stents, die aus dieser Legierung hergestellt sind, gut passen. Dieses Merkmal ermöglicht eine maximale Verwendung von Ni-Ti oder anderen Materialeigenschaften, um eine radiale Festigkeit zu verbessern, um eine Einheitlichkeit der Stentfestigkeit zu verbessern, um die Beständigkeit zu verbessern durch Minimierung der lokalen Belastungsniveaus, um kleinere offene Bereiche zu ermöglichen, die einen Einschluß von embolischem Material verbessern, und um eine Stentapposition in unregelmäßigen Gefäßwandformen und -kurven zu verbessern.

[0151] Wie in [Fig. 14](#) erkannt wird, umfasst der Stent **200** Streben verbindende Schlaufen **212** mit einer Breite W_1 , gemessen an der Mitte **214** parallel zu Achse **206** die größer sind als die Strebenbreiten W_2 , gemessen senkrecht zur Achse **206** selbst. Tatsächlich ist es bevorzugt, daß die Dicke der Schlaufen variiert, so daß sie in der Nähe ihrer Zentren am dicksten sind. Dies erhöht eine Belastungsdeformation an

der Strebe und vermindert die maximalen Belastungsniveaus an den extremen Radien der Schlaufe. Dies vermindert das Risiko eines Stentversagens und ermöglicht es einem die radiale Festigkeitseigenschaften zu maximieren. Dieses Merkmal ist insbesondere vorteilhaft für Stents mit großen Ausdehnungsverhältnissen, die wiederum benötigen, extreme Biegefordernisse aufzuweisen, wo große elastische Belastungen benötigt werden. Nitinol kann extrem großen Umfängen an elastischer Belastungsdeformation standhalten, so daß die obigen Merkmale für Stents, die aus dieser Legierung hergestellt sind, gut passen. Wie oben erwähnt, ermöglicht dieses Merkmal eine maximale Verwendung von Ni-Ti oder andere Materialeigenschaften, um radiale Festigkeit zu erhöhen, eine Einheitlichkeit der Stentfestigkeit zu verbessern, Beständigkeit durch Minimierung der lokalen Belastungsniveaus zu verbessern, und kleinere Öffnungsbereiche zu ermöglichen, die einen Einschluß von embolischem Material erhöhen, und eine Stentapposition in unregelmäßigen Gefäßwandformen und -kurven zu verbessern.

[0152] Wie oben erwähnt, verändert die Brückengeometrie sich, wenn ein Stent von seinem zusammengedrückten Zustand zu seinem ausgedehnten Zustand entfaltet wird und umgekehrt. Wenn ein Stent einer Änderung seines Durchmessers unterliegt, werden der Strebenwinkel und die Schlaufenbelastung beeinflusst. Da die Brücken an entweder die Schlaufen, Streben oder beide verbunden sind, werden sie beeinträchtigt. Eine Verdrehung eines Endes des Stents in Bezug auf den anderen, während er in das Stentliefersystem geladen wird, sollte vermieden werden. Eine lokale Verdrehung, die an die Brückenden geliefert wird, versetzt die Brückengeometrie. Wenn das Brückendesign um den Stentperimeter gedoppelt wird, bewirkt diese Verschiebung eine Rotationsverschiebung der zwei Schlaufen, die durch die Brücken verbunden werden. Wenn das Brückendesign im gesamten Stent dupliziert wird, wie in der vorliegenden Erfindung, wird diese Verschiebung die Länge des Stents hinab auftreten. Dies ist eine kumulative Wirkung, da man eine Rotation eines Endes in Bezug auf das andere bei einer Entfaltung berücksichtigt. Ein Stentliefersystem, wie eines, das unten beschrieben wird, wird das distale Ende zuerst entfalten und dann ermöglichen, daß sich das proximale Ende ausdehnt. Es wäre unerwünscht, daß das distale Ende sich in der Gefäßwand verankern kann, während der Stent fixiert bezüglich der Rotation gehalten wird, und dann das proximale Ende freizugeben. Dies könnte bewirken, daß der Stent sich verwindet oder verdreht zu einem Gleichgewicht, nachdem er schon teilweise innerhalb des Gefäßes entfaltet ist. Eine solche Verdrehungswirkung kann eine Beschädigung des Gefäßes bewirken.

[0153] Jedoch vermindert eine beispielhafte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, wie sie in

Fig. 10 und **Fig. 11** veranschaulicht ist, die Möglichkeit solcher Anlässe, die auftreten, wenn der Stent entfaltet wird. Durch Spiegelbildung der Brückengeometrie längs den Stent hinab kann die Drehverschiebung der Z-Abschnitte oder S-Abschnitte hergestellt werden, um zu alternieren, und wird größere Drehveränderungen zwischen jeden zwei Punkten an einem gegebenen Stent während der Entfaltung oder der Einwängung minimieren. D.h., die Brücken **216**, die die Schlaufe **208(b)** an Schlaufe **208(c)** binden, sind aufwärts gerichtet von links nach rechts gewinkelt, während die Brücken, die Schlaufe **208(c)** mit Schlaufe **208(d)** verbinden, abwärts gerichtet von links nach rechts gewinkelt sind. Dieses alternierende Muster wird die Länge des Stents **200** hinab wiederholt. Dieses alternierende Muster der Brückenneigungen verbessert die Torsionseigenschaften des Stents, um jegliche Verdrehung oder Rotation des Stents in Bezug auf irgendwelche zwei Reifen zu minimieren. Diese alternierende Brückenneigung ist insbesondere nützlich, wenn der Stent beginnt, sich *in vivo* zu verdrehen. Wenn der Stent sich verdreht, wird sich der Durchmesser des Stents verändern. Alternierende Brückenneigungen tendieren dazu, diesen Effekt zu minimieren. Der Durchmesser eines Stents mit Brücken, die alle in der gleichen Richtung geneigt sind, wird dazu tendieren, zu wachsen, wenn er in einer Richtung verdreht wird, und schrumpft, wenn er in die andere Richtung verdreht wird. Mit alternierenden Brückenneigungen wird dieser Effekt minimiert und lokalisiert.

[0154] Das Merkmal ist insbesondere vorteilhaft für Stents mit großen Expansionsverhältnissen, die wiederum erfordern, extreme Biegefordernisse aufzuweisen, wo große elastische Belastungen benötigt werden. Nitinol, wie oben erwähnt, kann extrem großen Umfängen elastischer Belastungsdeformation standhalten, so daß die obigen Merkmale für Stents gut geeignet sind, die aus dieser Legierung hergestellt sind. Dieses Merkmal ermöglicht eine maximale Verwendung von Ni-Ti oder anderen Materialeigenschaften, um radiale Festigkeit zu verbessern, Einheitlichkeit der Stentfestigkeit zu verbessern, Beständigkeit durch Minimierung lokaler Verzerrungsniveaus zu verbessern, um kleinere offene Bereiche zu ermöglichen, die einen Einschluß von embolischem Material verbessern, und um eine Stentapposition in unregelmäßigen Gefäßwandformen und -kurven zu verbessern.

[0155] Bevorzugt werden Stents mittels Laser aus einer Röhre mit kleinem Durchmesser geschnitten. Für Stents aus dem Stand der Technik führte dieses Herstellungsverfahren zu Designs mit geometrischen Merkmalen, wie Streben, Schlaufen und Brücken, mit axialen Breiten W_2 , W_1 bzw. W_3 , die größer sind als die Röhrenwanddicke T (veranschaulicht in **Fig. 12**). Wenn der Stent zusammengedrückt wird, findet das meiste der Verbiegung in der Ebene statt, die erzeugt

wird, wenn man den Stent längsseitig nach unten aufschneidet und ihn flach auflegt. Für die einzelnen Brücken, Schlaufen und Streben, die größere Breiten als ihre Dicke aufweisen, gibt es jedoch eine größere Widerstandsfähigkeit gegenüber dieser Aufbiegung in der Ebene als zur Biegung aus der Ebene heraus. Deshalb tendieren die Brücken und Streben dazu, sich zu verdrehen, so daß der Stent als ein Ganzes leichter verbogen werden kann. Diese Verdrehung ist ein verkrümpter Zustand, der nicht vorhersagbar ist, und kann potentiell hohe Belastung bewirken.

[0156] Jedoch ist dieses Problem in einer beispielhaften Ausführungsform der vorliegenden Erfindung gelöst worden, wie sie in [Fig. 10–Fig. 14](#) veranschaulicht ist. Wie aus diesen Figuren erkannt wird, sind die Breiten der Streben, Reifen und Brücken gleich oder kleiner als die Wanddicke der Röhre. Daher ist im wesentlichen das gesamte Verbiegen und daher alle Belastungen "außerhalb der Ebene". Dies minimiert eine Verdrehung des Stents, was eine Verkrümmung und nicht vorhersagbare Belastungsbedingungen minimiert oder eliminiert. Dieses Merkmal ist insbesondere vorteilhaft für Stents mit großen Expansionsverhältnissen, die wiederum erfordern, extreme Biegefordernisse aufzuweisen, wo große elastische Belastungen benötigt werden. Nitinol, wie oben erwähnt, kann extrem großen Umfängen an elastischer Belastungsdeformation standhalten, so daß die obigen Merkmale für Stents gut geeignet sind, die aus dieser Legierung hergestellt sind. Dieses Merkmal erlaubt eine maximale Verwendung von Ni-Ti oder anderen Materialeigenschaften, um radiale Festigkeit zu erhöhen, Einheitlichkeit der Stentfestigkeit zu verbessern, Beständigkeit durch Minimierung lokaler Belastungsniveaus zu verbessern, um kleinere offene Bereich zu ermöglichen, die einen Einschluß von embolischem Material erhöhen, und um eine Stentapposition in unregelmäßigen Gefäßwandformen und -kurven zu verbessern.

[0157] Eine alternative beispielhafte Ausführungsform eines Stents, der in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden kann, ist in [Fig. 15](#) veranschaulicht. [Fig. 15](#) zeigt einen Stent **300**, der ähnlich ist zum Stent **200**, der in [Fig. 10–Fig. 14](#) veranschaulicht ist. Der Stent **300** ist hergestellt aus einer Vielzahl von angrenzenden Reifen **302**, wobei [Fig. 15](#) Reifen **302(a)–302(d)** zeigt. Diese Reifen **302** schließen eine Vielzahl von gestreckten Streben **304** und eine Vielzahl von Schlaufen **306** ein, die die angrenzenden Streben verbinden, wobei angrenzende Streben an gegenüberliegenden Enden verbunden sind, um ein im wesentlichen S- oder Z-förmiges Muster zu bilden. Der Stent **300** schließt ferner eine Vielzahl von Brücken **308** ein, die angrenzende Reifen **302** verbinden. Wie aus dieser Figur erkannt wird, sind Brücken **308** nicht linear und zwischen angrenzenden Reifen gebogen. Die gebogenen Brücken ermöglichen es den Brü-

cken, sich um die Schlaufen und Streben so zu biegen, daß die Reifen enger zusammen angeordnet werden können, was wiederum den maximalen offenen Bereich des Stents minimiert und seine radiale Festigkeit ebenfalls erhöht. Dieses kann am besten unter Bezugnahme auf [Fig. 13](#) erklärt werden. Die oben beschriebene Stentgeometrie versucht, den größten Kreis zu minimieren, der zwischen den Brücken, Schlaufen und Streben umschrieben werden würde, wenn der Stent ausgedehnt wird. Eine Minimierung der Größe dieses theoretischen Kreises verbessert in großem Maße den Stent, da er dann besser geeignet ist, um embolisches Material einzuschließen, sobald er in den Patienten insertiert ist.

[0158] Wie oben erwähnt, ist es bevorzugt, daß der Stent der vorliegenden Erfindung aus einer supelastischen Legierung hergestellt wird und am bevorzugtesten hergestellt wird aus einem Legierungsma- terial mit mehr als 50,5 at-% Nickel und dem Rest Ti- tan. Mehr als 50,5 at-% Nickel ermöglicht eine Legierung, bei der die Temperatur, bei der die Martensit- phase sich vollständig in die Austenitphase umwan- delt (die A_f -Temperatur) unterhalb Körpertemperatur ist, und bevorzugt etwa 24°C bis etwa 37°C ist, so daß Austenit die einzige stabile Phase bei Körpertemperatur ist.

[0159] Bei der Herstellung des Nitinol-Stents ist das Material zunächst in der Form einer Röhre. Nitinol-Röhren, sind erhältlich von einer Vielzahl von Lieferanten, einschließlich Nitinol Devices and Components, Fremont, CA. Das röhrenförmige Element wird dann in eine Maschine geladen, die das vorgegebene Muster des Stents in die Röhre schneiden wird, wie es oben diskutiert und in den Figuren gezeigt ist. Maschinen zum Schneiden von Mustern in röhrenförmige Vorrichtungen, um Stents oder dergleichen herzu- stellen, sind Fachleuten auf dem Gebiet gut bekannt und kommerziell erhältlich. Solche Maschinen halten typischerweise die Metallröhre zwischen den offenen Enden, während ein Schneidlaser, bevorzugt unter Mikroprozessorsteuerung, das Muster schneidet. Die Musterabmessungen und Stile, Laserpositionie- rungserfordernisse und andere Informationen wer- den in einen Mikroprozessor programmiert, der alle Aspekte des Verfahren steuert. Nachdem das Stent- muster geschnitten ist, wird der Stent behandelt und unter irgendeiner Anzahl von Methoden oder Kombi- nationen von Methoden, die Fachleuten auf dem Ge- biet gut bekannt sind, poliert. Zuletzt wird der Stent dann abgekühlt, bis er vollständig martensitisch ist, zu seinem nicht-ausgedehnten Durchmesser ge- quetscht und dann in die Hülse der Liefervorrichtung geladen.

[0160] Wie in vorangehenden Abschnitten dieser Anmeldung erwähnt, können Markierungsmittel mit einer Strahlenundurchlässigkeit eingesetzt werden, die größer ist als diejenige der supelastischen Le-

gierungen, um eine genauere Anordnung des Stents innerhalb der Vaskulatur zu erleichtern. Zusätzlich können Markierungsmittel verwendet werden, um zu bestimmen, wann und ob ein Stent vollständig entfaltet ist. Beispielsweise kann man durch Bestimmung des Abstands zwischen den Markierungsmitteln bestimmen, ob der entfaltete Stent seinen maximalen Durchmesser erreicht hat und demzufolge unter Verwendung eines Befestigungsverfahrens eingestellt werden. [Fig. 16](#) veranschaulicht eine beispielhafte Ausführungsform des Stents **200**, der in [Fig. 10–Fig. 14](#) veranschaulicht ist, mit wenigstens einem Markierungsmittel an jedem Ende desselben. In einer bevorzugten Ausführungsform kann ein Stent mit 36 Streben pro Reifen sechs Markierungsmittel **800** aufnehmen. Jedes Markierungsmittel **800** umfasst ein Markierungsmittelgehäuse **802** und einen Markierungsmittelleinsatz **804**. Der Markierungsmittelleinsatz **804** kann aus irgendeinem biokompatiblen Material mit einer hohen Strahlenundurchlässigkeit unter Röntgenstrahlenfluoroskopie gebildet sein. Mit anderen Worten sollten die Markierungsmittelleinsätze **804** bevorzugt eine Strahlenundurchlässigkeit aufweisen, die höher ist als diejenige des Materials, das den Stent **200** umfasst. Die Zugabe der Markierungsmittelgehäuse **802** zum Stent erfordert, daß die Längen der Streben in den letzten zwei Reifen an jedem Ende des Stents **200** länger sind als die Strebenlängen im Körper des Stents, um die Dauerhaltbarkeit an den Stentenden zu erhöhen. Die Markierungsmittelgehäuse **802** werden bevorzugt aus dem gleichen Rohr wie der Stent wie oben kurz beschrieben wurde, geschnitten. Demzufolge sind die Gehäuse **802** integral mit dem Stent **200**. Wenn die Gehäuse integral mit dem Stent **200** sind, dient dies dazu, zu gewährleisten, daß die Markierungsmittel **800** nicht die Funktion des Stents stören.

[0161] [Fig. 17](#) ist eine Querschnittsansicht eines Markierungsgehäuses **802**. Das Gehäuse **802** kann elliptisch sein, wenn es von der äußeren Oberfläche betrachtet wird, wie es in [Fig. 16](#) veranschaulicht ist. Als ein Ergebnis des Laserschneidverfahrens ist das Loch **806** im Markierungsgehäuse **802** in der radialen Richtung mit der äußeren Oberfläche **808** mit einem Durchmesser größer als der Durchmesser der inneren Oberfläche **810** konisch, wie es in [Fig. 17](#) veranschaulicht ist. Das konische Verjüngen im Markierungsgehäuse **802** ist nützlich beim Bereitstellen einer Interferenzpassung zwischen dem Markierungseinsatz **804** und dem Markierungsgehäuse **802**, um zu verhindern, daß der Markierungseinsatz **804** entfernt wird, sobald der Stent **200** sich entfaltet. Eine detaillierte Beschreibung des Verfahrens zum Verriegeln des Markierungseinsatzes **804** im Markierungsgehäuse **802** wird unten gegeben.

[0162] Wie oben dargelegt, können die Markierungseinsätze **804** hergestellt werden aus irgendeinem geeigneten Material mit einer Strahlenundurch-

lässigkeit, die höher ist als für das superelastische Material, das den Stent oder eine andere medizinische Vorrichtung bildet.

[0163] Beispielsweise kann der Markierungseinsatz **804** aus Niob, Wolfram, Gold, Platin oder Tantal gebildet werden. In der bevorzugten Ausführungsform wird Tantal aufgrund seiner Nähe zu Nickel-Titan in der galvanischen Reihe verwendet und würde daher eine galvanische Korrosion minimieren. Zusätzlich wird das Oberflächenverhältnis der Tantalmarkierungseinsätze **804** zum Nickel-Titan optimiert, um den größtmöglichen Tantalmarkierungseinsatz bereitzustellen, der leicht zu sehen ist, während das galvanische Korrosionspotential minimiert wird. Beispielsweise ist bestimmt worden, daß bis zu neun Markierungseinsätze **804** mit einem Durchmesser von 0,25 mm (0,010 Inch) am Ende des Stents **200** angeordnet werden können; jedoch würden diese Markierungseinsätze **804** weniger sichtbar sein unter Röntgenstrahlenfluoroskopie. Auf der anderen Seite könnten drei bis vier Markierungseinsätze **804** mit einem Durchmesser von 0,64 mm (0,025 Inch) am Stent **200** aufgenommen werden; jedoch würde die galvanische Korrosionswiderstandsfähigkeit beeinträchtigt werden. Demzufolge werden in der bevorzugten Ausführungsform sechs Tantalmarkierungsmittel mit einem Durchmesser von 0,51 mm (0,020 Inch) an jedem Ende des Stents **200** für insgesamt 12 Markierungsmittel **800** eingesetzt.

[0164] Die Tantalmarkierungsmittel **804** können hergestellt und in das Gehäuse geladen werden unter Verwendung einer Vielzahl bekannter Methoden. In der beispielhaften Ausführungsform werden die Tantalmarkierungsmittel **804** aus einem getemperten Bandvorrat ausgestochen und geformt, um die gleiche Krümmung wie der Radius des Markierungsgehäuses **802**, wie es in [Fig. 17](#) gezeigt ist, zu haben. Sobald der Tantalmarkierungseinsatz **804** in das Markierungsgehäuse **802** geladen ist, wird ein Prägeverfahren verwendet, um den Markierungseinsatz **804** unterhalb der Oberfläche des Gehäuses **802** richtig einzusetzen. Der Prägestempel ist ebenfalls geformt, um den gleichen Krümmungsradius wie das Markierungsgehäuse **802** zu halten. Wie in [Fig. 17](#) veranschaulicht, deformiert das Prägeverfahren das Material des Markierungsgehäuses **802**, um sich in Markierungseinsatz **804** zu verankern.

[0165] Wie oben erwähnt, ist das Loch **806** im Markierungsgehäuse **802** konisch in der radialen Richtung mit der äußeren Oberfläche **808** mit einem Durchmesser größer als der Durchmesser der inneren Oberfläche **810**, wie es in [Fig. 17](#) veranschaulicht ist. Die inneren und äußeren Durchmesser variierten abhängig vom Radius der Röhre, aus welcher der Stent geschnitten wird. Die Markierungseinsätze **804**, wie oben erwähnt, werden durch Ausstanzen einer Tantalscheibe aus einem getemperten Bandvor-

rat gebildet und durch Formen desselben, um den gleichen Krümmungsradius wie das Markierungsgehäuse **802** zu haben. Es ist wichtig zu erwähnen, daß die Markierungseinsätze **804**, vor dem Positionieren in dem Markierungsgehäuse **804**, gerade Kanten haben. Mit anderen Worten sind sie nicht gewinkelt, um mit dem Loch **806** zusammenzupassen. Der Durchmesser des Markierungseinsatzes **804** liegt zwischen dem inneren und äußeren Durchmesser des Markierungsgehäuses **802**. Sobald der Markierungseinsatz **804** in das Markierungsgehäuse geladen ist, wird ein Prägeverfahren verwendet, um den Markierungseinsatz **804** unterhalb der Oberfläche des Gehäuses **802** richtig einzusetzen. In der bevorzugten Ausführungsform ist die Dicke des Markierungseinsatzes **804** kleiner oder gleich zur Dicke der Röhre und somit der Dicke oder Höhe des Loches **806**. Demzufolge kann durch Beaufschlagung des geeigneten Drucks während des Prägeverfahrens und unter Verwendung eines Prägewerkzeuges, das größer ist als der Markierungseinsatz **804** der Markierungseinsatz **804** im Markierungsgehäuse **802** eingesetzt werden in einer solchen Weise, daß er in Position durch einen radial ausgerichteten Vorsprung **812** verriegelt wird. Im wesentlichen treiben der beaufschlagte Druck und die Größe und Form des Gehäusewerkzeuges den Markierungseinsatz **804**, um den Vorsprung **812** im Markierungsgehäuse **802** zu bilden. Das Prägewerkzeug ist ebenfalls geformt, um den gleichen Krümmungsradius wie das Markierungsgehäuse zu halten. Wie in [Fig. 17](#) veranschaulicht, verhindert der Vorsprung **812**, daß der Markierungseinsatz **804** aus dem Markierungsgehäuse freigesetzt wird.

[0166] Es ist wichtig zu erwähnen, daß die Markierungseinsätze **804** in dem Markierungsgehäuse **802** positioniert und verriegelt werden, wenn der Stent **200** in seinem nicht-ausgedehnten Zustand ist. Dies liegt daran, daß es wünschenswert ist, daß die natürliche Krümmung der Röhre verwendet wird. Wenn der Stent in seinem ausgedehnten Zustand wäre, würde das Prägeverfahren die Krümmung aufgrund des Druckes oder der Kraft, der bzw. die durch das Prägewerkzeug ausgeübt ist, verändern.

[0167] Wie in [Fig. 18](#) veranschaulicht ist, bilden die Markierungseinsätze **804** eine im wesentlichen feste Linie, die klar die Enden des Stents im Stentliefersystem definiert, wenn er unter fluoroskopischer Ausrüstung betrachtet wird. Wenn der Stent **200** aus dem Stentliefersystem entfaltet wird, bewegen sich die Markierungsmittel **800** voneinander weg und öffnen sich blumenartig, wenn der Stent **200** sich ausdehnt, wie in [Fig. 16](#) veranschaulicht ist. Die Änderung in der Markierungsmittelgruppierung stellt den Arzt oder einen anderen Gesundheitspfleger mit der Fähigkeit bereit, zu bestimmen, ob der Stent **200** sich vollständig aus dem Stentliefersystem entfaltet hat.

[0168] Es ist wichtig zu erwähnen, daß die Markierungsmittel **800** an anderen Stellen am Stent **200** positioniert werden können.

[0169] Es wird angenommen, daß viele der Vorteile der vorliegenden Erfindung besser verstanden werden können durch eine kurze Beschreibung einer beispielhaften Liefervorrichtung für den Stent, wie er in [Fig. 19](#) und [Fig. 20](#) gezeigt ist. [Fig. 19](#) und [Fig. 20](#) zeigen eine sich selbst ausdehnende Stentliefervorrichtung **10** für einen Stent, der gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt ist. Vorrichtung **10** umfasst innere und äußere koaxiale Röhren. Die innere Röhre wird die Welle **12** genannt, und die äußere Röhre wird der Mantel **14** genannt. Die Welle **12** weist proximale und distale Enden auf. Das proximale Ende der Welle **12** endet an einer Luer-Lock-Nabe **16** (luer-lock hub). Bevorzugt weist die Welle **12** einen proximalen Bereich **18** auf, der aus einem verhältnismäßig steifen Material, wie rostfreiem Stahl, Nitinol oder irgendeinem anderen geeigneten Material, hergestellt ist, und einen distalen Bereich **12**, der hergestellt werden kann aus einem Polymer, wie Polyethylen, Polyimid, oder solchen, die unter den Marken Pellethane, Pebax, Vestamid, Cristamid und Grillamid verkauft werden, oder irgendeinem anderen geeigneten Material, das Fachleuten auf dem Gebiet bekannt ist. Die zwei Teile werden durch irgendeines einer Anzahl von Mitteln verbunden, die Fachleuten bekannt sind. Das proximale Ende aus rostfreiem Stahl gibt der Welle die notwendige Starrheit oder Steifigkeit, die sie benötigt, um den Stent effektiv zu schieben, während der polymere distale Bereich die notwendige Flexibilität bereitstellt, um gewundene Gefäße zu navigieren.

[0170] Der distale Bereich **20** der Welle **12** weist eine daran angefügte distale Spalte **22** auf. Die distale Spalte **22** weist ein proximales Ende **24** auf, dessen Durchmesser im wesentlichen der gleiche ist wie der äußere Durchmesser des Mantels **14**. Die distale Spalte **22** verjüngt sich zu einem schmaleren Durchmesser von ihrem proximalen Ende zu ihrem distalen Ende, wobei das distale Ende **26** der distalen Spalte **22** einen Durchmesser aufweist, der kleiner ist als der innere Durchmesser des Mantels **14**. Ebenfalls angefügt am distalen Bereich **20** der Welle **12** ist ein Stopper **28**, der zur distalen Spalte **22** proximal ist. Der Stopper **28** kann hergestellt werden aus irgendeiner Anzahl von Materialien, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, einschließlich rostfreien Stahl, und wird bevorzugter hergestellt aus einem hochstrahlenundurchlässigen Material, wie Platin, Gold oder Tantal. Der Durchmesser des Stoppers **28** ist im wesentlichen der gleiche wie der innere Durchmesser des Mantels **14** und würde tatsächlich den Reibungskontakt mit der inneren Oberfläche des Mantels herstellen. Der Stopper **28** hilft, den Stent aus dem Mantel während der Entfaltung herauszuschieben, und hilft, den Stent von einer Migration proximal in den Mantel

14 abzuhalten.

[0171] Ein Stentbett **30** ist definiert als der Bereich der Welle zwischen der distalen Spitze **22** und dem Stopper **28**. Das Stentbett **30** und der Stent **200** sind koaxial, so daß der distale Bereich **20** der Welle **12** umfassend das Stentbett **30** innerhalb des Lumens des Stents **200** angeordnet ist. Jedoch macht das Stentbett **30** keinen Kontakt mit dem Stent **200** selbst. Schließlich weist die Welle **12** ein Führungsdrätlumen **32** auf, das sich entlang seiner Länge von seinem proximalen Ende und austretend durch seine distale Spitze **22** erstreckt. Dies ermöglicht es der Welle **12**, einen Führungsdrähten in der gleichen Weise aufzunehmen, in welcher ein gewöhnlicher Ballonangioplastikkatheter einen Führungsdrähten aufnimmt. Solche Führungsdrähte sind auf dem Fachgebiet gut bekannt und helfen Führungskathetern und anderen medizinischen Vorrichtungen durch die Vaskulatur des Körpers.

[0172] Der Mantel **14** ist bevorzugt ein polymerer Katheter und weist ein proximales Ende auf, das in einer Mantelnabe **40** endet. Der Mantel **14** weist ebenfalls ein distales Ende auf, das am proximalen Ende **24** der distalen Spitze **22** der Welle **12** endet, wenn der Stent in seiner vollständig unentfalteten Position ist, die in den Figuren gezeigt ist. Das distale Ende des Mantels **14** schließt ein strahlenundurchlässiges Markierungsband **34** ein, das entlang seiner äußeren Oberfläche angeordnet ist. Wie unten erklärt wird, ist der Stent vollständig aus der Liefervorrichtung entfaltet, wenn das Markierungsband **34** mit dem strahlenundurchlässigen Stopper **28** ausgerichtet ist, wodurch angezeigt wird, für den Arzt, daß es nun sicher ist, die Vorrichtung **10** aus dem Körper zu entfernen. Der Mantel **14** umfasst bevorzugt eine äußere polymere Schicht und eine innere polymere Schicht. Positioniert zwischen äußeren und inneren Schichten ist eine geflochtene Verstärkungsschicht. Die geflochtene Verstärkungsschicht wird bevorzugt hergestellt aus rostfreiem Stahl. Die Verwendung von geflochtenen Verstärkungsschichten und anderen Arten von medizinischen Vorrichtungen kann in den US 3,585,707, US 5,045,072 und US 5,254,107 gefunden werden.

[0173] [Fig. 19](#) und [Fig. 20](#) veranschaulichen den Stent **200**, wenn er in seiner vollständig unentfalteten Position ist. Dies ist die Position des Stents, wenn die Vorrichtung **10** in die Vaskulatur insertiert wird und sein distales Ende zu einer Zielstelle navigiert wird. Der Stent **200** ist um das Stentbett **30** und am distalen Ende des Mantels **14** angeordnet. Die distale Spitze **22** der Welle **12** ist distal zum distalen Ende des Mantels **14**, und das proximale Ende der Welle **12** ist proximal zum proximalen Ende des Mantels **14**. Der Stent **200** ist in einem zusammengedrückten Zustand und stellt Reibungskontakt mit der inneren Oberfläche **36** des Mantels **14** her.

[0174] Wenn er in einen Patienten insertiert wird, werden der Mantel **14** und die Welle **12** miteinander an ihren proximalen Enden durch ein Tuohy-Borst-Ventil **38** verriegelt. Dies vermeidet jegliche Gleitbewegung zwischen der Welle und dem Mantel, was in einer vorzeitigen Entfaltung oder teilweisen Entfaltung des Stents **200** resultieren könnte. Wenn der Stent **200** seine Zielstelle erreicht und zur Entfaltung bereit ist, wird das Tuohy-Borst-Ventil **38** geöffnet, so daß der Mantel **14** und die Welle **12** nicht länger miteinander verriegelt sind.

[0175] Das beispielhafte Verfahren, unter welchem die Vorrichtung **10** den Stent **200** entfaltet, ist leicht offensichtlich. Die Vorrichtung **10** wird zuerst in das Gefäß insertiert, bis die strahlenundurchlässigen Stentmarkierungsmittel **800** (vorderes **202** und hinteres **204** Ende, siehe [Fig. 16](#)) proximal und distal zur Zielläsion sind. Sobald dies stattgefunden hat, würde der Arzt das Tuohy-Borst-Ventil **38** öffnen. Der Arzt würde dann die Nabe **16** der Welle **12** greifen, um sie an Ort und Stelle zu halten. Anschließend würde der Arzt das proximale Ende des Mantels **14** greifen und es proximal, relativ zur Welle **12** verschieben. Der Stopper **28** verhindert, daß der Stent **200** mit dem Mantel **14** zurückgleitet, so daß, wenn der Mantel **14** zurückbewegt wird, der Stent **200** aus dem distalen Ende des Mantels **14** herausgeschoben wird. Wenn der Stent **200** entfaltet wird, bewegen sich die strahlenundurchlässigen Stentmarkierungsmittel **800** auseinander, sobald sie aus dem distalen Ende des Mantels **14** herauskommen. Die Stententfaltung ist vollständig, wenn das Markierungsmittel **34** am äußeren Mantel **14** den Stopper **28** an der inneren Welle **12** passiert. Die Vorrichtung **10** kann nun durch den Stent **200** zurückgezogen und aus dem Patienten entfernt werden.

[0176] [Fig. 21](#) veranschaulicht den Stent in einem teilweise entfalteten Zustand. Wie veranschaulicht, wenn der Stent **200** sich aus der Liefervorrichtung ausdehnt, bewegen sich die Markierungsmittel **800** voneinander weg und dehnen sich in einer blumenartigen Weise aus.

[0177] Es ist wichtig zu erwähnen, daß irgendeine der oben beschriebenen medizinischen Vorrichtungen mit Beschichtungen beschichtet werden kann, die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen umfassen. Zusätzlich kann die gesamte medizinische Vorrichtung beschichtet werden, oder lediglich ein Bereich der Vorrichtung kann beschichtet werden. Die Beschichtung kann einheitlich oder nicht einheitlich sein. Die Beschichtung kann diskontinuierlich sein. Jedoch werden die Markierungsmittel am Stent bevorzugt in einer Weise beschichtet, um einen Beschichtungsaufbau zu vermeiden, der die Funktion der Vorrichtung stören könnte.

[0178] In einer bevorzugten beispielhaften Ausfüh-

rungsform können die sich selbst ausdehnenden Stents, die oben beschrieben werden, mit einem Rapamycin enthaltenden Polymer beschichtet werden. In dieser Ausführungsform umfasst der polymere beschichtete Stent Rapamycin in einer Menge im Bereich von etwa 50 bis 1.000 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ Oberflächenbereich des Gefäßes, der durch den Stent überspannt wird. Das Rapamycin wird mit dem Polyvinylidenfluorid-Hexafluorpropylen-Polymer (oben beschrieben) im Verhältnis von Arzneimittel zu Polymer von etwa 30/70 vermischt. Das Polymer wird durch ein Chargenverfahren unter Verwendung der zwei Monomere, Vinylidenfluorid und Hexafluorpropylen, unter hohem Druck durch ein Emulsionspolymerisationsverfahren hergestellt. In einer alternativen beispielhaften Ausführungsform kann das Polymer hergestellt werden unter Verwendung eines Chargendispersionsverfahrens. Das Gewicht des polymeren Überzugs selbst liegt im Bereich von etwa 200 bis etwa 1700 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ Oberflächenbereich des Gefäßes, der durch den Stent überspannt wird.

[0179] Der beschichtete Stent umfasst eine Basisbeschichtung, die üblicherweise als eine Primerschicht bezeichnet wird. Die Primerschicht verbessert typischerweise die Anhaftung der Beschichtungsschicht, die das Rapamycin umfasst. Der Primer erleichtert ebenfalls eine einheitliche Benetzung der Oberfläche, wodurch die Herstellung eines einheitlichen, Rapamycin enthaltenden Überzug ermöglicht wird. Die Primerschicht kann unter Verwendung irgendeiner der oben beschriebenen Methoden aufgetragen werden. Sie wird bevorzugt unter Verwendung eines Eintauchbeschichtungsverfahrens aufgetragen. Die Primerbeschichtung ist im Bereich von etwa 1 bis etwa 10% des Gesamtgewichts der Beschichtung. Die nächste aufgetragene Schicht ist die Rapamycin enthaltende Schicht. Die Rapamycin enthaltende Schicht wird durch ein Spinbeschichtungsverfahren und ein anschließendes Trocknen in einem Vakuumofen für etwa 16 Stunden bei einer Temperatur im Bereich von etwa 50 bis 60°C aufgetragen. Nach dem Trocknen oder Härteten wird der Stent auf einem Stentlieferkatheter unter Verwendung eines Verfahrens ähnlich zum nicht-beschichteten Stent montiert. Der Stent wird dann verpackt und in einer Vielzahl von Wegen sterilisiert. In einer beispielhaften Ausführungsform wird der Stent unter Verwendung von Ethylenoxid sterilisiert.

[0180] Wie oben beschrieben, können verschiedene Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen lokal über medizinische Vorrichtungen geliefert werden. Beispielsweise können Rapamycin und Heparin durch einen Stent geliefert werden, um Restenose, Entzündung und Koagulation zu vermindern. Verschiedene Methoden zum Immobilisieren der Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen werden oben diskutiert, jedoch ist eine Bewahrung der Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen auf den medizinischen Vorrich-

tungen während Lieferung und Positionierung entscheidend für den Erfolg des Verfahrens oder der Behandlung. Beispielsweise kann ein Entfernen der Arzneimittel-, Agens- oder Verbindungsbeschichtung während der Lieferung des Stents potentiell ein Versagen der Vorrichtung bewirken. Für einen sich selbst ausdehnenden Stent kann der Rückzug des beschränkenden Mantels bewirken, daß sich die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen vom Stent abreiben. Für einen Ballon-ausdehbaren Stent kann die Ausdehnung des Ballons bewirken, daß sich die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen einfach vom Stent durch Kontakt mit dem Ballon oder über Ausdehnung delaminieren. Daher ist eine Vermeidung dieses möglichen Problems wichtig, um eine erfolgreiche therapeutische medizinische Vorrichtung, wie einen Stent, zu haben.

[0181] Es gibt eine Anzahl von Ansätzen, die eingesetzt werden können, um die oben beschriebenen Bedenken im wesentlichen zu reduzieren. In einer beispielhaften Ausführungsform kann ein Schmiermittel oder ein Formfreisetzungssagens eingesetzt werden. Das Schmiermittel oder Formfreisetzungssagens kann irgendeine geeignete, biokompatible, schmierige Beschichtung umfassen. Eine beispielhafte schmierige Beschichtung kann Silikon umfassen. In dieser beispielhaften Ausführungsform kann eine Lösung der Beschichtung auf Silikonbasis auf die Ballonoberfläche, auf die polymere Matrix und/oder auf die innere Oberfläche eines Mantels einer Liefervorrichtung mit sich selbst ausdehnendem Stent aufgetragen werden und kann unter Luft härteten. Alternativ kann die Beschichtung auf Siliconbasis in die polymere Matrix integriert werden. Es ist jedoch wichtig zu bemerken, daß irgendeine Anzahl von schmierigen Materialien eingesetzt werden kann, wobei die Basiserfordernisse sind, daß das Material biokompatibel ist, daß das Material nicht mit den Wirkungen/Effektivitäten der Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen wechselwirkt, und daß das Material nicht mit den Materialien wechselwirkt, die eingesetzt werden, um die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen auf der medizinischen Vorrichtung zu immobilisieren. Es ist ebenfalls wichtig zu bemerken, daß einer oder mehrere oder alle der oben beschriebenen Ansätze in Kombination eingesetzt werden kann bzw. können.

[0182] Sich nun beziehend auf [Fig. 22](#) wird ein Ballon **400** eines Ballonkatheters veranschaulicht, der eingesetzt werden kann, um einen Stent *in situ* zu expandieren. Wie veranschaulicht, umfaßt der Ballon **400** eine schmierige Beschichtung **402**. Die schmierige Beschichtung **402** fungiert, um die Anhaftung zwischen dem Ballon **400** und der Beschichtung auf der medizinischen Vorrichtung zu minimieren oder im wesentlichen zu eliminieren. In der oben beschriebenen beispielhaften Ausführungsform würde die schmierige Beschichtung **402** die Anhaftung zwi-

schen dem Ballon **400** und der Heparin- oder Rapamycinbeschichtung minimieren oder im wesentlichen eliminieren. Die schmierige Beschichtung **402** kann an dem Ballon **400** in einer Vielzahl von Wegen angefügt und am Ballon gehalten werden, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf Eintauchen, Sprühen, Bürsten oder Spincoating des Beschichtungsmaterials aus einer Lösung oder Suspension gefolgt von einem Härtungs- oder einem Lösungsmittelentfernungsschritt, wie es notwendig ist.

[0183] Materialien, wie synthetische Wachse, zum Beispiel Diethylenglykolmonostearat, hydriertes Castoröl, Ölsäure, Stearinsäure, Zinkstearat, Calciumstearat, Ethylenbis(stearamid), natürliche Produkte, wie Paraffinwachs, Spermacetiwachs, Carnuba-wachs, Natriumalginat, Ascorbinsäure und Mehl, fluorierte Verbindungen, wie Perfluoralkane, Perfluorfettsäuren und Alkohol, synthetische Polymere, wie Silicone, zum Beispiel Polydimethylsiloxan, Polytetrafluorethylen, Polyfluorether, Polyalkylglykol, zum Beispiel Polyethylenglykolwachse, und anorganische Materialien, wie Talk, Kaolin, Glimmer und Silica können verwendet werden, um diese Beschichtungen herzustellen. Dampfabscheidungspolymerisation, zum Beispiel Parylen-C-Abscheidung, oder RF-Plasma-Polymerisation von Perfluoralkenen und Perfluoralkanen kann ebenfalls verwendet werden, um diese schmierigen Beschichtungen herzustellen.

[0184] [Fig. 23](#) veranschaulicht einen Querschnitt eines Streifens **102** des Stents **100**, der in [Fig. 1](#) veranschaulicht ist. In dieser beispielhaften Ausführungsform wird die schmierige Beschichtung **500** auf der äußeren Oberfläche der polymeren Beschichtung immobilisiert. Wie oben beschrieben, können die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen in einer polymeren Matrix integriert werden. Der Stentstreifen **102**, der in [Fig. 21](#) veranschaulicht ist, umfaßt eine Basisbeschichtung **502** umfassend ein Polymer und Rapamycin, und eine obere Beschichtung **504** oder Diffusionsschicht **504** ebenfalls umfassend ein Polymer. Die schmierige Beschichtung **500** ist an der oberen Beschichtung **502** durch irgendein geeignetes Mittel befestigt, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf Sprühen, Bürsten, Eintauchen oder Spinbeschichten des Beschichtungsmaterials aus einer Lösung oder Suspension mit oder ohne die verwendeten Polymere, um die obere Beschichtung zu erzeugen, gefolgt von einem Härtungs- oder einem Lösungsmittelentfernungsschritt, wie es notwendig ist. Eine Dampfabscheidungspolymerisation und RF-Plasmapolymerisation können ebenfalls verwendet werden, um solche schmierigen Beschichtungsmaterialien an der oberen Beschichtung zu befestigen, die sich selbst für dieses Abscheidungsverfahren anbieten. In einer alternativen beispielhaften Ausführungsform kann die schmierige Beschichtung direkt in die polymere Matrix integriert werden.

[0185] Wenn ein sich selbst ausdehnender Stent eingesetzt wird, kann die schmierige Beschichtung auf der inneren Oberfläche der beschränkenden Hülse befestigt werden. [Fig. 22](#) veranschaulicht einen sich selbst ausdehnenden Stent **200** innerhalb des Lumens einer Liefervorrichtungshülse **14**. Wie veranschaulicht, wird eine schmierige Beschichtung **600** an den inneren Oberflächen der Hülse **14** angebracht. Demzufolge minimiert (oder im wesentlichen eliminiert) bei Entfaltung des Stents **200** die schmierige Beschichtung **600** bevorzugt die Anhaftung zwischen der Hülse **14** und dem mit Arzneimittel, Agens oder der Verbindung beschichteten Stent **200**.

[0186] In einem alternativen Ansatz können physikalische und/oder chemische Vernetzungsverfahren angewendet werden, um die Bindungsfestigkeit zwischen der polymeren Beschichtung enthaltend die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen und der Oberfläche der medizinischen Vorrichtung oder zwischen der polymeren Beschichtung enthaltend die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen und einem Primer zu verbessern. Alternativ können andere Primer, aufgetragen durch entweder herkömmliche Beschichtungsverfahren, wie Eintauchen, Sprühen oder Spinbeschichtung oder durch RF-Plasmapolymerisation, ebenfalls verwendet werden, um die Bindungsfestigkeit zu verbessern. Wie beispielsweise in [Fig. 23](#) gezeigt ist, kann die Bindungsfestigkeit durch zunächst ein Abscheiden einer Primerschicht **700**, wie von dampfpolymerisiertem Parylen-C auf der Vorrichtungsoberfläche und dann eines Anordnens einer zweiten Schicht **702** verbessert werden, die ein Polymer umfaßt, das in der chemischen Zusammensetzung ähnlich ist zu einem oder mehreren der Polymere, die die Arzneimittel enthaltende Matrix **704** ausbilden, zum Beispiel Polyethylen-co-vinylacetat oder Polybutylmethacrylat, welches jedoch modifiziert worden ist, um die Vernetzungseinheiten zu enthalten. Diese zweite Schicht **702** wird dann mit dem Primer nach Exposition gegenüber ultraviolettem Licht vernetzt. Es sollte bemerkt werden, daß jeder, der sich auf dem Fachgebiet auskennt, erkennen würde, daß ein ähnliches Ergebnis erreicht werden könnte unter Verwendung von Vernetzungsmitteln, die durch Wärme mit oder ohne die Gegenwart eines Aktivierungsagens aktiviert werden. Die Arzneimittel enthaltende Matrix **704** wird dann auf die zweite Schicht **702** unter Verwendung eines Lösungsmittels beschichtet, das teilweise oder vollständig die zweite Schicht **702** quellt. Dies fördert das Mitreißen von Polymerketten aus der Matrix in die zweite Schicht **702** und umgekehrt aus der zweiten Schicht **702** in die Arzneimittel enthaltende Matrix **704**. Bei Entfernen des Lösungsmittels aus den beschichteten Schichten wird ein sich gegenseitig durchdringendes oder verriegelndes Netzwerk der Polymerketten zwischen den Schichten gebildet, wodurch die Anhaftungsfestigkeit zwischen diesen erhöht wird. Eine obere Beschichtung **706** wird wie oben beschrieben verwen-

det.

[0187] Eine verwandte Schwierigkeit tritt bei medizinischen Vorrichtungen, wie Stents, auf. Im gekrümmten Zustand der mit Arzneimittel beschichteten Stents kommen einige Streben miteinander in Kontakt, und wenn der Stent ausgedehnt wird, bewirkt die Bewegung, daß die polymere Beschichtung umfassend die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen anhaftet und sich dehnt. Diese Wirkung kann potentiell bewirken, daß die Beschichtung sich von dem Stent in bestimmten Bereichen abtrennt. Für den vorherrschenden Mechanismus der Beschichtungselbsthaftung wird angenommen, aufgrund mechanischer Kräfte vorzuliegen. Wenn das Polymer mit sich selbst in Kontakt kommt, können sich seine Ketten verwickeln, was die mechanische Bindung bewirkt, ähnlich zu Velcro®. Bestimmte Polymere verbinden sich nicht miteinander, beispielsweise Fluorpolymere. Für andere Polymere können jedoch Pulver eingesetzt werden. Mit anderen Worten kann ein Pulver auf das eine oder die mehreren Polymere integrierend die Arzneimittel, Agentien oder anderen Verbindungen auf der Oberfläche der medizinischen Vorrichtung aufgetragen werden, um die mechanische Bindung zu reduzieren. Jedes geeignete biokompatible Material, das nicht mit den Arzneimitteln, Agentien, Verbindungen oder Materialien, die eingesetzt werden, um die Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen auf der medizinischen Vorrichtung zu immobilisieren, wechselwirkt, kann eingesetzt werden. Beispielsweise kann eine Bestäubung mit einem wasserlöslichen Pulver die Klebrigkeit der Beschichtungsoberfläche reduzieren, und dies wird das Polymer von einem Ankleben an sich selbst durch Reduzieren des Potentials zur Delaminierung abhalten. Das Pulver sollte wasserlöslich sein, so daß es nicht ein Embolierisiko darstellt. Das Pulver kann ein Antioxidationsmittel, wie Vitamin C umfassen, oder es kann ein Anti-Koagulationsmittel, wie Aspirin oder Heparin, umfassen. Ein Vorteil des Einsatzes eines Antioxidationsmittels kann in der Tatsache liegen, daß das Antioxidationsmittel die anderen Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen über eine lange Zeitdauer konserviert.

[0188] Es ist wichtig zu erwähnen, daß kristalline Polymere im allgemeinen nicht klebrig oder anhaftend sind. Wenn demzufolge kristalline Polymere anstelle von amorphen Polymeren eingesetzt werden, sind die zusätzlichen Materialien nicht unbedingt notwendig. Es ist ebenfalls wichtig zu bemerken, daß polymere Beschichtungen ohne Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen die Betriebseigenschaften der medizinischen Vorrichtungen verbessern können. Beispielsweise können die mechanischen Eigenschaften der medizinischen Vorrichtung durch eine polymere Beschichtung, mit oder ohne Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen, verbessert werden. Ein beschichteter Stent kann eine verbes-

serte Flexibilität und erhöhte Beständigkeit aufweisen. Zusätzlich kann die polymere Beschichtung eine galvanische Korrosion zwischen den unterschiedlichen Metallen, die die medizinische Vorrichtung umfassen, im wesentlichen reduzieren oder eliminieren. Das gleiche trifft für Anastomosevorrichtungen zu.

[0189] Jede der oben beschriebenen medizinischen Vorrichtungen kann für die lokale Lieferung von Arzneimitteln, Agentien und/oder Verbindungen zu anderen Bereichen, nicht unmittelbar um die Vorrichtung selbst herum, eingesetzt werden. Um die potentiellen Komplikationen zu vermeiden, die mit einer systemischen Arzneimittellieferung verbunden sind, können die medizinischen Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden, um therapeutische Agentien zu Bereichen zu liefern, die benachbart zu der medizinischen Vorrichtung sind. Beispielsweise kann ein mit Rapamycin beschichteter Stent das Rapamycin zu den Geweben liefern, die den Stent umgeben, und ebenso zu Bereichen stromaufwärts des Stents und stromabwärts des Stents. Der Grad der Gewebedurchdringung hängt von einer Anzahl von Faktoren ab, einschließlich das Arzneimittel, Agens oder Verbindung, die Konzentrationen des Arzneimittels und die Freisetzungsgeschwindigkeit des Agens. Das gleiche gilt für beschichtete Anastomosevorrichtungen.

[0190] Die Arzneimittel-, Agens- und/oder Verbindung/Träger oder -bindemittelzusammensetzungen, die oben beschrieben wurden, können in einer Vielzahl von Wegen zubereitet werden. Beispielsweise können sie zubereitet werden unter Einsatz zusätzlicher Komponenten oder Bestandteilen, einschließlich einer Vielzahl von Bindemittelagentien und/oder Formulierungskomponenten, um eine Verarbeitbarkeit, Beschichtungsintegrität, Sterilisierbarkeit, Arzneimittelstabilität und Arzneimittelfreisetzungsgeschwindigkeit zu beeinflussen. Innerhalb beispielhafter Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung können Bindemittelagentien und/oder Formulierungskomponenten zugegeben werden, um sowohl Arzneielaierungsprofile mit schneller Freisetzung und verzögerte Freisetzung zu erzielen. Solche Bindemittelagentien können Salze und/oder anorganische Verbindungen, wie Säuren/Basen oder Pufferkomponenten, Antioxidationsmittel, Tenside, Polypeptide, Proteine, Kohlenhydrate, einschließlich Sucrose, Glucose oder Dextrose, Chelat-bildende Mittel, wie EDTA, Glutathion oder andere Bindemittel oder Agentien einschließen.

[0191] In den oben beschriebenen beispielhaften Ausführungsformen liegt der Schwerpunkt auf der lokalen Lieferung von Arzneimitteln, Agentien und/oder Verbindungen für die Behandlung von Restenose und einer mit Restenose in Beziehung stehenden Gefäßerkrankung und den dafür verwendeten Vorrichtungen. In den unten beschriebenen beispielhaf-

ten Ausführungsformen liegt der Schwerpunkt auf einer unterschiedlichen Art einer Gefäßerkrankung, nämlich einem anfälligen Herd (vulnerable plaque). Demzufolge werden beispielhafte Vorrichtungen und Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen für die Behandlung eines anfälligen Herdes unten im Detail beschrieben und veranschaulicht.

[0192] Arteriosklerose ist eine Verdickung und Härtung der Arterien, und man nimmt im allgemeinen an, daß diese durch den fortschreitenden Aufbau von Fettsubstanzen, zum Beispiel Cholesterin, zellulären Abfallprodukten, Entzündungszellen, Calcium und anderen Substanzen in der inneren Auskleidung oder Gefäßinnenhaut der Arterien verursacht wird. Der Aufbau dieser Substanzen kann wiederum Zellen in den Wänden der beeinträchtigten Arterien stimulieren, um zusätzliche Substanzen zu produzieren, die in einem weiteren Aufbau der Zellen resultieren.

[0193] Arteriosklerose ist eine langsame, komplexe Erkrankung, die typischerweise in der Kindheit beginnt und mit zunehmendem Alter der Individuen voranschreitet. Die Geschwindigkeit des Voranschreitens kann durch eine Anzahl von Faktoren beeinflusst werden, einschließlich Blutcholesterolgehalte, Diabetes, Fettleibigkeit, physische Inaktivität, hoher Blutdruck und Tabakgebrauch. Dieser Aufbau wird im allgemeinen bezeichnet als Herd und kann groß genug wachsen, um den Blutfluß durch die beeinträchtigten Arterien beträchtlich zu reduzieren.

[0194] Im wesentlichen vergrößern die Ablagerungen der verschiedenen, oben dargelegten Substanzen, und die Proliferation der zusätzlichen zellulären Substanzen oder Bestandteile, die dadurch verursacht werden, die Gefäßinnenhaut beträchtlich, was wiederum den luminalen Querschnittsbereich reduziert und den Durchmesser der beeinträchtigten Arterie oder der beeinträchtigten Arterien absenkt, was wiederum die Sauerstoffversorgung an ein oder mehrere Organe reduziert. Die Ablagerungen oder der Herd können ebenfalls reißen und Blutklumpchen oder Thromben bilden, die den Blutfluß in der beeinträchtigten Arterie vollständig verstopfen oder aufbrechen und Embolien zu einem anderen Körperteil aufbrechen oder überführen. Wenn einer dieser Anlässe auftritt, kann das Individuum unter einem myokardialen Infarkt leiden, wenn die Arterie oder die Arterien das Herz versorgen, oder einen Schlaganfall, wenn die Arterie oder die Arterien Blut zum Gehirn liefern. Wenn die beeinträchtigte Arterie oder die Arterien Blut zu einer Gliedmaße oder einem Fortsatz liefern, kann ein Wundbrand resultieren.

[0195] Wie oben angezeigt, wird im weiten Sinne betrachtet, daß Herzanfälle, beispielsweise, aus ernsten Blockaden resultieren, die durch Arteriosklerose erzeugt werden. Die Zunahme von Lipiden in der Arterie oder den Arterien und die darauf folgende

Gewebereaktion führen zu einer Verengung der beeinträchtigten Arterie oder den beeinträchtigten Arterien, was wiederum in einer Angina und eventuell einem Herzverschluß, einem plötzlichen Herztod und einem thrombotischen Schlaganfall resultieren kann. Relativ kürzliche Forschung führt jedoch zu einer Verschiebung beim Verständnis von Arteriosklerose. Die Forscher glauben nun, daß wenigstens eine Herzarterienerkrankung ein Entzündungsverfahren ist, bei dem eine Entzündung einen Herdaufbau oder -fortschritt oder -riß bewirkt. Diese Herde, die dazu neigen zu reißen, werden im allgemeinen als anfällige Herde bezeichnet, blockieren nicht den Fluß in der beeinträchtigten Arterie oder beeinträchtigten Arterien per se, sondern können vielmehr, wie ein Abszess, in der Arterienwand verwurzelt werden, so daß sie schwierig zu detektieren sind. Essentiell können diese anfälligen Herde nicht durch herkömmliche Angiographie und/oder Fluoroskopie erkannt werden, und sie bewirken typischerweise keine Symptome, wie Kurzatmigkeit oder Schmerz. Methoden zum Bestimmen der Gegenwart von anfälligen Herden werden jedoch wie anschließend diskutiert verbessert.

[0196] Für eine Vielzahl von Gründen werden diese sogenannten anfälligen Herde viel wahrscheinlicher erodieren oder reißen, was Embolie und rohe oder exponierte Gewebeoberflächen erzeugt, die hoch thrombogen sind. Demzufolge wird nun akzeptiert, daß die Mehrzahl der Fälle einer akuten Myokardialinfarktbildung, eines plötzlichen Herzodes und eines thrombolytischen Schlaganfalles aus dem Aufreißen von anfälligen Arterioskleroseherden resultiert, was zu Thrombose führt. Daher sind diese anfälligen Herde viel gefährlicher als andere Herde, die einfach Schmerz verursachen, und können verantwortlich sein für 60 bis 80% aller Herzanfälle.

[0197] Insbesondere sind instabile oder anfällige Herde entzündliche Gefäßläsionen, die sich in arteriosklerotischen Blutgefäßen entwickeln. Anfällige Herde werden gekennzeichnet durch eine aktive Entzündung, zelluläre Hyperplasie und variable Grade einer Lumenobstruktion. Morphologisch umfassen anfällige Herde eine faserartige Kappe in Kontakt mit dem Lumen des Gefäßes überliegend einem Lipidkern und zellulärem Material. Anfällige Herdläsionen werden nicht typischerweise obstruktiv, im Gegensatz zu chronischen stabilen Herden, die ischämische Symptome erzeugen. Aus diesem Grunde sind sie nicht leicht zu detektieren.

[0198] Die Kennzeichnung anfälliger Herde ist eine aktive Entzündung mit einer beträchtlichen Entzündungszellinfiltration, vorherrschend T-Lymphozyten und Makrophagen, bewirkend die Erzeugung von proteolytischen Enzymen, die im wesentlichen die Wand der faserartigen Kappe verdauen, wodurch Herdstabilität und eventuell Herdreißer induziert wird. Ein Herdreißer exponiert hoch thrombogenes

Material im Lipidkern gegenüber fließendem Blut, was zu einer schnellen Entwicklung von okklusiven Thromben führt.

[0199] Ein gerissener anfälliger Herd ist, wie oben erwähnt, der Hauptgrund von akuten Herz- und Zerebralsyndromen. Diese schließen instabile Angina, myokardiale Infarktbildung, sowohl Q-Wellen als auch Nicht-Q-Wellen-Myokardialinfarktbildung, Zerebralschlaganfall und dauerhafte Zerebralischämie ein. Mit anderen Worten ist ein gerissener anfälliger Herd für einen beträchtlichen Prozentanteil einer Herzgefäßmorbidität und -mortalität verantwortlich.

[0200] Unter dem gegebenen Mangel von gegenwärtig verfügbaren effektiven Technologien zum Detektieren eines anfälligen Herdes wird die Behandlung eines anfälligen Herdes typischerweise initiiert lediglich, nachdem der Herd gerissen ist und sich klinische Symptome entwickelt haben. Detektionstechnologien, die gegenwärtig unter Untersuchung stehen, schließen eine verfeinerte Magnetresonanzbildung, thermische Sensoren, die die Temperatur der Arterienwand messen, unter der Annahme, daß das Entzündungsverfahren Wärme erzeugt, Elastizitätssensoren, intravaskulären Ultraschall, optische Kohärenzthomographie, Kontrastmittel und nahe Infrarot- und Infrarotlicht ein. Wenn bessere diagnostische Verfahren entwickelt werden, um anfällige Herdläsionen zu identifizieren, bevor sie reißen, wird es möglich, diskrete Läsionen zu behandeln, bevor gefährliche klinische Symptome auftreten. Die Behandlung eines anfälligen Herdes ist daher bevorzugt, wie es unten beschrieben wird.

[0201] Im wesentlichen gibt es zwei physiologische Verfahren, die bei einem aktiven anfälligen Herd, einer Entzündung und einem Lipidmetabolismus aktuell sind. Eine Entzündung ist ein anhaltendes Verfahren, welches die Entzündung der faserartigen Kappe einschließt und eine Kappe erzeugt, die für ein Reißen anfällig ist. Ein Lipidmetabolismus ist die Bildung einer geschmolzenen oder aktiven Lipidansammlung oder eines Kerns umfassend ein paliabiles, cholesterolemisches Lipidmaterial, das für ein Reißen empfänglich ist. Das Entzündungsverfahren ist die akute Phase und der Lipidmetabolismus die chronische Phase einer anfälligen Herderkrankung.

[0202] Ein Stent oder eine andere Gerüststruktur, die ausgewählt ist, um Gefäßdurchgängigkeit zu bewahren und eine Multilaminatbeschichtungsarchitektur umfasst, einschließend ein oder mehrere therapeutische Agentien, Arzneimittel und/oder Verbindungen zur Behandlung sowohl des Entzündungs- als auch des Lipidmetabolismusverfahrens, kann eingesetzt werden, um effektiv anfällige Herde zu behandeln. In der bevorzugten Ausführungsform wird ein Stent umfassend eine Beschichtung mit einem zweischichtigen Freisetzungprofil eingesetzt, um

sowohl die akuten als auch chronischen Phasen eines anfälligen Herdes zu behandeln. Beispielsweise werden entzündungshemmende therapeutische Agentien, wie Kortikosteroide, nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel, Acetylsalicylsäure, Acetaminophen und Ibuprofen, in die Beschichtungsarchitektur zur "schnellen Freisetzung" und kürzeren Gesamtdauer integriert, um die akute Phase einer anfälligen Herderkrankung zu behandeln, und Lipid absenkende oder Lipid modifizierende Mittel werden in die Beschichtungsarchitektur zur "langsam Freisetzung" und längeren Gesamtdauer integriert, um die chronische Phase einer anfälligen Herderkrankung zu behandeln. Die gesamte Architektur aus Stent, Arzneimittel, Agens und/oder Verbindung kann freigegeben werden unter Verwendung einer Vielzahl von nicht-resorbierbaren oder resorbierbaren Polymeren, um das Lieferprofil für eine optimale physiologische Wirkung zu steuern, zu modulieren und/oder zu optimieren. Mit anderen Worten können spezifische therapeutische Lieferprofile für Arzneimittel, Agens und/oder Verbindungen in Verbindung mit dem Stent eingesetzt werden, um alle Aspekte von anfälligen Herden zu behandeln, zum Beispiel entzündungshemmende Schnellfreisetzungszneimittel, -agentien und/oder -verbindungen, um den Entzündungsriß der faserartigen Kappe zu adressieren, und Lipid absenkende oder Lipid modifizierende Langsamfreisetzungszneimittel, -agentien und/oder -verbindungen, um die Größe und Zusammensetzung der anfälligen Herdlipidansammlung zu beeinflussen.

[0203] Der Stent kann jede geeignete Gerüststruktur umfassen, einschließend Ballon-ausdehnbare Stents, für die eine beispielhafte Ausführungsform in [Fig. 26](#) veranschaulicht ist, konstruiert aus rostfreiem Stahl oder anderen Metalllegierungen, und/oder selbst-ausdehnende Stents, für die eine beispielhafte Ausführungsform in [Fig. 10](#) veranschaulicht ist, konstruiert aus Nitinol oder anderen Formspeichermetalllegierungen. Alternativ kann der Stent hergestellt werden aus nicht-metallischen Materialien, wie Keramiken und/oder Polymeren, die bioabbaubar sein können. Der bioabbaubare Stent würde als ein temporäres Gerüst dienen und sich eventuell über eine Zeitdauer im Bereich von Tagen oder Wochen bis Monaten und Jahren auflösen. Der Stent würde auf einem Lieferkatheter montiert und perkutan durch das Lumen eines Blutgefäßes zur Stelle der anfälligen Herdläsion geliefert werden, wie es im Detail in Bezug auf die Behandlung von Restenose oben beschrieben wurde. Der wie oben beschriebene Stent ist ausgelegt, um Gefäßdurchgängigkeit zu bewahren und ebenfalls strukturelle Stütze für die geschwächte oder potentiell geschwächte faserartige Kappe bereitzustellen und sie von einem Reißen abzuhalten. Der Stent stellt ebenfalls ein Mittel zur Vermeidung einer weiteren Beeinträchtigung durch die Läsion bereit.

[0204] Das eine oder die mehreren therapeutischen(n) Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen, die in Verbindung mit dem Stent eingesetzt werden, würden bevorzugt eine neointimale Hyperplasie vermeiden, die gewöhnlich bei der Stentbildung involviert ist, und die zu einer Restenose und zu einem Vorrichtungsversagen führen könnte, was im Detail oben beschrieben wird. Zusätzlich würden die gleichen oder zusätzliche therapeutische Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen bevorzugt die Läsion stabilisieren oder passivieren durch Reduzierung einer lokalen Entzündung und durch Vermeidung einer weiteren Erosion der faserartigen Kappe. Das eine oder die mehreren therapeutischen Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen können in einer polymeren Matrixbeschichtung geliefert werden, die auf den Stentstreben aufgetragen ist oder in dem Material eingebettet ist, das den Stent selbst bildet, und würden in die Gefäßwand über eine vorgegebene Zeitdauer freigegeben werden, bevorzugt unter Verwendung der Doppelprofilfreisetzungsgeschwindigkeit, wie sie oben kurz beschrieben wurde.

[0205] Wie oben erwähnt, kann irgendeine Art eines Stents verwendet werden; jedoch wird zur Vereinfachung der Erklärung eine Stentart beschrieben. In einer beispielhaften Ausführungsform kann der in [Fig. 26](#) veranschaulichte Ballon-ausdehnbare Stent ein oder mehrere therapeutische Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen umfassen, die in eine polymere Matrix für die Behandlung eines anfälligen Herdes integriert sind. Die polymere Matrix mit Arzneimittel, Agens und/oder Verbindung kann unter Verwendung irgendeiner der oben beschriebenen Methoden und Methodologien aufgetragen werden.

[Fig. 27](#) ist eine Querschnittsansicht einer Strebe oder eines Elements des Stents **900**, der in [Fig. 26](#) veranschaulicht ist, mit therapeutischen Dosierungen eines oder mehrerer Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen darauf für die Behandlung eines anfälligen Herdes. Wie im Detail oben beschrieben, können verschiedene Polymere und Kombinationen von Polymeren in verschiedenen Konfigurationen als eine Trägersubstanz für die Lieferung des einen oder mehrerer therapeutischer Agentien eingesetzt werden. In der in [Fig. 27](#) veranschaulichten beispielhaften Ausführungsform umfasst eine erste Polymerschicht **1002** eine Lösung aus Polyethylen-co-vinylacetat) und Polybutylmethacrylat. Ein Lipid absenkendes oder Lipid modifizierendes Langsamfreisetzungssarzneimittel, -agens und/oder -verbindung in therapeutischen Dosierungen kann in diese erste Polymerschicht **1002** integriert werden. Diese Lipid absenkende oder Lipid modifizierende Arzneimittel, Agens und/oder Verbindung kann irgendein geeignetes therapeutisches Arzneimittel, Agens und/oder Verbindung, einschließlich HMG-Co-Enzymreduktase-Inhibitoren oder Statine und Lipid transportierende Mittel umfassen. Die Auswahl an Polymere sollte bevorzugt mit den bestimmten therapeutischen Arznei-

mittel(n), Agens(ien) und/oder Verbindung(en) kompatibel sein. Eine zweite Polymerschicht **1004** umfassend lediglich Polybutylmethacrylat und kein therapeutisches Arzneimittel, Agens und/oder Verbindung kann als eine Diffusionsbarriere eingesetzt werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeit des Lipid absenkenden Agens zu steuern. Die Dicke der zweiten Polymerschicht **1004** kann eingesetzt werden, um die Geschwindigkeit zu bestimmen, mit der das Lipid absenkende Arzneimittel, Agens und/oder Verbindung aus dem beschichteten Stent **900** eluiert. In einer alternativen beispielhaften Ausführungsform kann eine einzige Schicht eingesetzt werden. Beispielsweise wäre keine Diffusionsbarriere notwendig in dem Fall mit den oben beschriebenen Fluorpolymeren. Wie oben beschrieben, eluiert das eine oder mehrere Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen aus der Polymermatrix durch Diffusion durch diese. Polymere sind permeabel, wodurch es Feststoffen, Flüssigkeiten und Gasen ermöglicht wird, daraus zu entweichen. Eine dritte polymere Schicht **1006** umfasst eine Lösung aus Polyethylen-co-vinylacetat) und Polybutylmethacrylat und einem oder mehreren therapeutischen Arzneimitteln, Agentien und/oder Verbindungen zur Behandlung des Entzündungsverfahrensbeitrags gegenüber einem anfälligen Herdreißen. Obwohl diese dritte Polymerschicht **1006** als umfassend die gleichen Polymere wie die erste Polymerschicht **1002** beschrieben wird, können unterschiedliche oder zusätzliche Polymere eingesetzt werden. In dieser dritten Polymerschicht **1006** können eines oder mehrere der oben beschriebenen anti-proliferativen Mittel, entzündungshemmenden Mittel und anti-thrombotischen Mittel eingesetzt werden. Zusätzlich können Herdstabilisatoren ebenfalls in dieser dritten Schicht **1006** verwendet werden.

[0206] Jede Anzahl an anti-proliferativen Mitteln kann in der dritten Schicht **1006** eingesetzt werden. Beispielsweise Rapamycin oder irgendein Analogon oder Derivat von Rapamycin, das an FKBP **12** bindet und TOR inhibiert, einen direkten Inhibitor der TOR-Kinase, ein Taxan, wie Paclitaxel oder ein Taxanderivat, das mikrotubuläre Funktion inhibiert, ein Cyclin abhängiger Kinaseinhibitor, der den Zellzyklus blockieren wird, Retinoid, wie Tretinoin, ein Wachstumsfaktorrezeptorkinaseinhibitor, wie RWJ 540973, oder ein Farnesyltransferaseinhibitor, wie R115,777. Wie im Falle für anti-proliferative Mittel kann irgendeine Anzahl von entzündungshemmenden Mitteln in der dritten Schicht **1006** eingesetzt werden. Beispielsweise Rapamycin, Steroide, wie Dexamethason oder andere Kortikosteroide, ein P38 MAP-Kinaseinhibitor, ein Antagonist von Tumornekrosefaktor, ein Mastzellenstabilisator, ein Antioxidationsmittel, um eine Lipidperoxidation zu vermeiden, wie Probucon oder AGI-1067. Der Herdstabilisator kann einen Proteaseinhibitor einschließen, einschließlich einen Matrixmetalloproteaseinhibitor (MMP), entweder spezifisch für eine bestimmte MMP, bei-

spielsweise MMP2 oder MMP9, oder einen nicht spezifischen MMP-Inhibitor, einen Inhibitor der Komplimentkaskade, ein anti-apoptotisches Agens, wie einen BCL2-Inhibitor, oder einen Caspaseinhibitor, einen TGFbeta-Agonisten oder Mimetikum, um Kappenfestigkeit zu fördern, und/oder einen Vitronektin-Antagonisten (Av/B3). Eine vierte Polymerschicht **1008** umfassend lediglich Polybutylmethacrylat und kein therapeutisches Arzneimittel, Agens und/oder Verbindung kann als eine Diffusionsbarriere verwendet werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeit der therapeutischen Agentien zur Behandlung des Entzündungsverfahrensbeitrags gegenüber anfälligem Herd zu steuern. Obwohl diese vierte Polymerschicht **1008** als umfassend das gleiche Polymer wie die zweite Polymerschicht **1004** beschrieben wird, können unterschiedliche oder zusätzliche Polymere eingesetzt werden. In einer alternativen beispielhaften Ausführungsform kann eine einzige Schicht verwendet werden.

[0207] In der oben beschriebenen beispielhaften Ausführungsform werden vier unabhängige Schichten **1002**, **1004**, **1006** und **1008** beschrieben; jedoch ist es wichtig zu bemerken, daß mehr oder weniger Schichten eingesetzt werden können. Wie in [Fig. 28](#) veranschaulicht, kann beispielsweise eine Dreischichtstruktur eingesetzt werden. In dieser beispielhaften Ausführungsform kann die erste Polymerschicht **2002** identisch sein zur ersten Polymerschicht **1002**, die in [Fig. 27](#) veranschaulicht ist, die zweite Polymerschicht **2004** kann identisch sein zur dritten Polymerschicht **1006**, die in [Fig. 27](#) veranschaulicht ist, und die dritte Polymerschicht **2006** kann identisch sein zur zweiten Polymerschicht **1004** oder zur vierten Polymerschicht **1008**, die in [Fig. 27](#) veranschaulicht werden. Mit anderen Worten kann eine einzige Diffusionsschicht eingesetzt werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeit des einen oder der mehreren therapeutischen Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen zu steuern. Im wesentlichen abhängig von den eingesetzten Polymeren und den spezifischen Arzneimitteln, Agentien und/oder Verbindungen kann eine einzige Schicht in der Lage sein zum Liefern von unterschiedlichen Arzneimitteln, Agentien und/oder Verbindungen mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten, wodurch sowohl die akuten als auch chronischen Phasen der anfälligen Herderkrankung adressiert werden.

[0208] Es ist wichtig zu erwähnen, daß eine große Vielzahl an unterschiedlichen Arzneimitteln, Agentien und/oder Verbindungen alleine oder in Kombination eingesetzt werden kann, um beide Verfahren beim anfälligen Herdreißen zu behandeln. Zusätzlich kann irgendeine Anzahl von biokompatiblen Polymeren eingesetzt werden. Um die besten Ergebnisse zu erzielen, ist es bevorzugt, daß die gesamte polymere Matrix so ausgelegt ist, daß die Freisetzung des einen oder der mehreren Arzneimittel, Agentien

und/oder Verbindungen für die Behandlung der Lipidansammlung, die mit einer langsamen Geschwindigkeit und für eine lange Dauer freizusetzen sind, bevorzugt im Bereich von etwa null Tagen bis etwa 12 Monaten oder länger liegt, und daß das eine oder die mehreren Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen zur Behandlung des Entzündungsverfahrens, die mit einer verhältnismäßig schnellen Geschwindigkeit und kürzeren Dauer freizusetzen sind, bevorzugt im Bereich von etwa 0 Tagen bis etwa 30 Tagen liegt.

[0209] Es ist wichtig zu erwähnen, daß Rapamycin selbst bei der Behandlung sowohl der akuten als auch chronischen Phasen der anfälligen Herderkrankung nützlich ist. Zusätzlich kann die systemische Lieferung eines oder mehrerer Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen in Verbindung mit der lokalen Lieferung geeignet sein, wie es oben in Bezug auf Restenose beschrieben wurde.

[0210] Wie oben erwähnt kann ein einzelnes Arzneimittel, wie Rapamycin, bei der Behandlung sowohl der akuten als auch chronischen Phasen der anfälligen Herderkrankung eingesetzt werden. Andere Arzneimittel, Agentien oder Verbindungen, wie HMG-Co-Enzym-Reduktaseinhibitoren, können ebenfalls eingesetzt werden, um beide Phasen der Erkrankung zu behandeln. Heparin kann ebenfalls in die polymere Matrix integriert werden. Heparin und andere Thrombolytika oder Antithrombotika können eingesetzt werden, um Sekundäreffekte der Thrombusbildung bei Exposition der Lipidansammlung gegenüber Blut im Falle des Reißens zu behandeln. Diese Antithrombotika oder thrombolytischen Arzneimittel würden ebenfalls Teil der Behandlung der chronischen Phase sein.

[0211] Zusätzlich zu den verschiedenen Arzneimitteln, Agentien und/oder Verbindungen, die oben beschrieben wurden, kann die oben beschriebene Beschichtungstechnologie erzeugt oder entwickelt werden, so daß eine einzelne Beschichtungsschicht mit Barrierefürberzug die therapeutischen Arzneimittel, Agentien und/oder Verbindungen mit unterschiedlichen Kinetiken freigibt. Ebenfalls muß der Barrierefürberzug kein Polymer sein. Vielmehr kann der Barrierefürberzug eine Oberflächenbehandlung umfassen, wie eine chemische Modifikation, z.B. Oxidation.

[0212] Wie oben beschrieben, kann ein Stent oder ein anderes Gerüst an der Läsionsstelle positioniert werden; jedoch können andere Positionen vorteilhafter sein. Wenn beispielsweise der Herd "hoch" anfällig ist, kann der beschichtete Stent proximal zur Behandlungsstelle positioniert werden, da eine Stentbildung der Läsion den Zustand eher verschlimmert als den Zustand behandelt oder hindert. In einer beispielhaften Ausführungsform würde die Stelle oder die Anordnung des Stents hauptsächlich proximal zur

Läsion sein, mit dem Potential zur Behandlung mehrerer distaler Läsionen, entweder in der gleichen Leitung oder in Nebenleitungen derselben.

Patentansprüche

1. Medizinische Vorrichtung für die Behandlung eines anfälligen Atheroskleroseherdes, welche umfaßt:
 eine Gerüststruktur zum Bewahren einer luminalen Durchgängigkeit;
 eine biokompatible Trägersubstanz (**1002, 1004, 1006, 1008; 2002, 2004, 2006**), die an wenigstens einen Bereich (**900**) der Gerüststruktur angefügt ist; und
 zwei oder mehr Agentien in therapeutischen Dosierungen, die in der biokompatiblen Trägersubstanz enthalten sind, wobei die biokompatible Trägersubstanz konfiguriert ist, um das eine oder mehrere Agentien über eine oder mehrere Zeitspannen freizugeben; **dadurch gekennzeichnet**, daß die Vorrichtung wenigstens ein entzündungshemmendes, anti-proliferatives oder anti-thrombotisches Mittel einschließt, das in der biokompatiblen Trägersubstanz zur Behandlung einer akuten Phase des anfälligen Herdes enthalten ist; und wenigstens ein Lipidsenkungs- oder Lipidmodifikationsagens, das in der biokompatiblen Trägersubstanz zur Behandlung einer chronischen Phase des anfälligen Herdes enthalten ist, wobei die biokompatible Trägersubstanz konfiguriert ist, um das wenigstens eine entzündungshemmende, anti-proliferative oder anti-thrombotische Agens schneller als das wenigstens eine Lipidsenkungs- oder Lipidmodifikationsagens freizusetzen und das wenigstens eine entzündungshemmende, anti-proliferative oder anti-thrombotische Agens für eine kürzere Dauer als das wenigstens eine Lipidsenkungs- oder Lipidmodifikationsagens freizusetzen.

2. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Gerüststruktur einen Stent umfaßt.

3. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei der Stent ballon-expandierbar ist.

4. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei der Stent selbst-expandierend ist.

5. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die biokompatible Trägersubstanz eine polymere Beschichtung umfaßt.

6. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 5, wobei die polymere Beschichtung wenigstens eine Schicht (**1002, 1004, 1006, 1008; 2002, 2004, 2006**) umfaßt, die konfiguriert ist, um das entzündungshemmende, anti-proliferative oder anti-thrombotische Agens mit einer ersten Geschwindigkeit für eine erste Dauer freizusetzen, um die akute Phase des anfälli-

gen Herdes zu behandeln, und das Lipidsenkungs- oder -Lipidmodifikationsagens mit einer zweiten Geschwindigkeit und für eine zweite Dauer freizusetzen, um die chronische Phase der Gefäßerkrankung zu behandeln, wobei die erste Geschwindigkeit schneller ist als die zweite Geschwindigkeit und die erste Dauer kürzer ist als die zweite Dauer.

7. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei das Lipidsenkungs- oder Lipidmodifikationsagens ein HMG-co-Enzym-Reduktase-Inhibitor oder Statin oder Lipidtransportagens ist.

8. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei das wenigstens eine entzündungshemmende, anti-proliferative oder anti-thrombotische Agens wenigstens eines der folgenden umfaßt: Rapamycin, Dexamethason, entzündungshemmende Corticosteroide, Rapamycinderivate und Analoga, einen direkten Inhibitor des Ziels von Rapamycininkinase (mTOR), ein Taxan einschließend Paclitaxel und ein Taxanderivat, das eine Mikrotubulusfunktion inhibiert, einen Zyklin-abhängigen Kinaseinhibitor, der den Zellzyklus blockieren wird, ein Retinoid, einen Wachstumsfaktorrezeptorkinaseinhibitor, einen Farnesylytransferaseinhibitor, einen P38-MAP-Kinase-Inhibitor, einen Antagonisten des Tumornekrosefaktors, einen Mastzellenstabilisator, ein Antioxidationsmittel, einen Proteaseinhibitor einschließend einen Matrix-Metalloprotease-Inhibitor, ein antiapoptotisches Agens, einen TGFbeta-Agonisten und einen Vitronectin-Antagonisten.

Es folgen 20 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

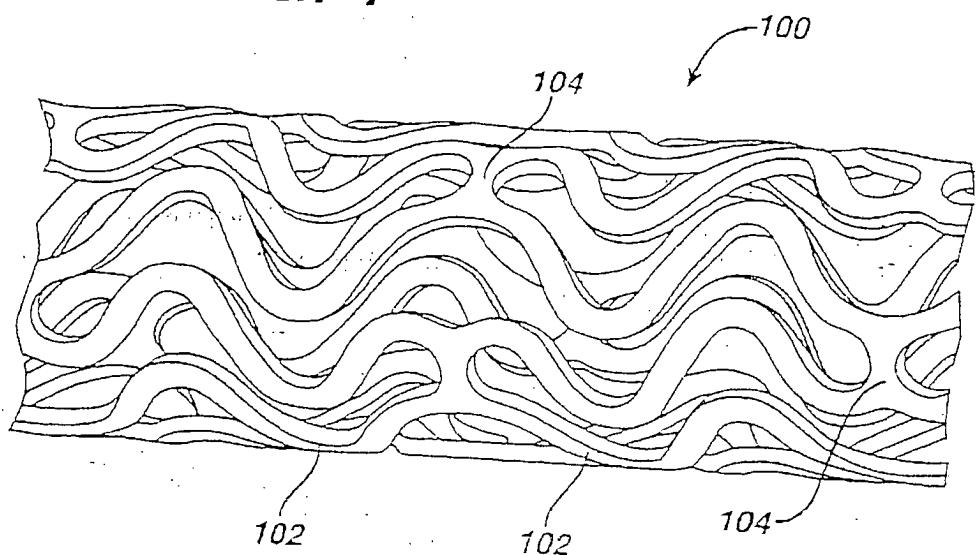


FIG. 2

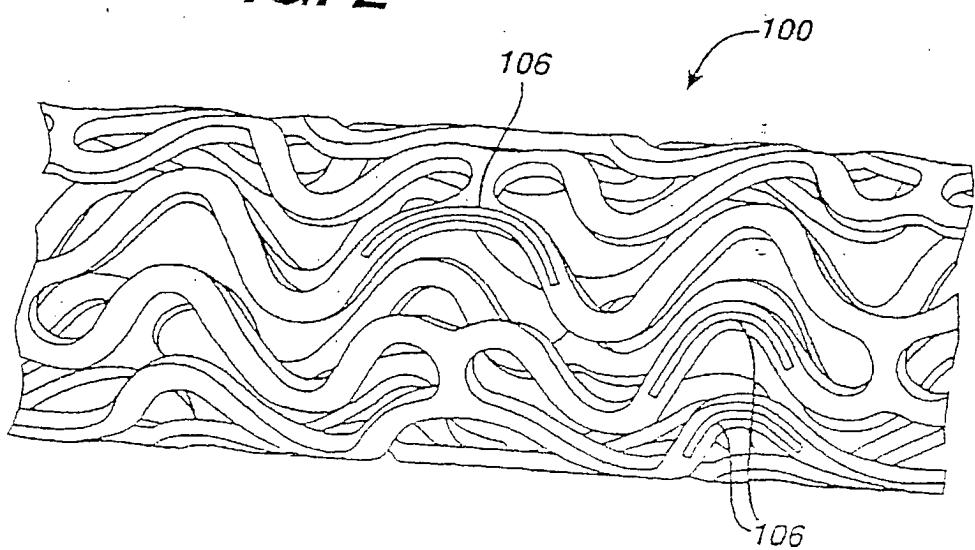


FIG. 3

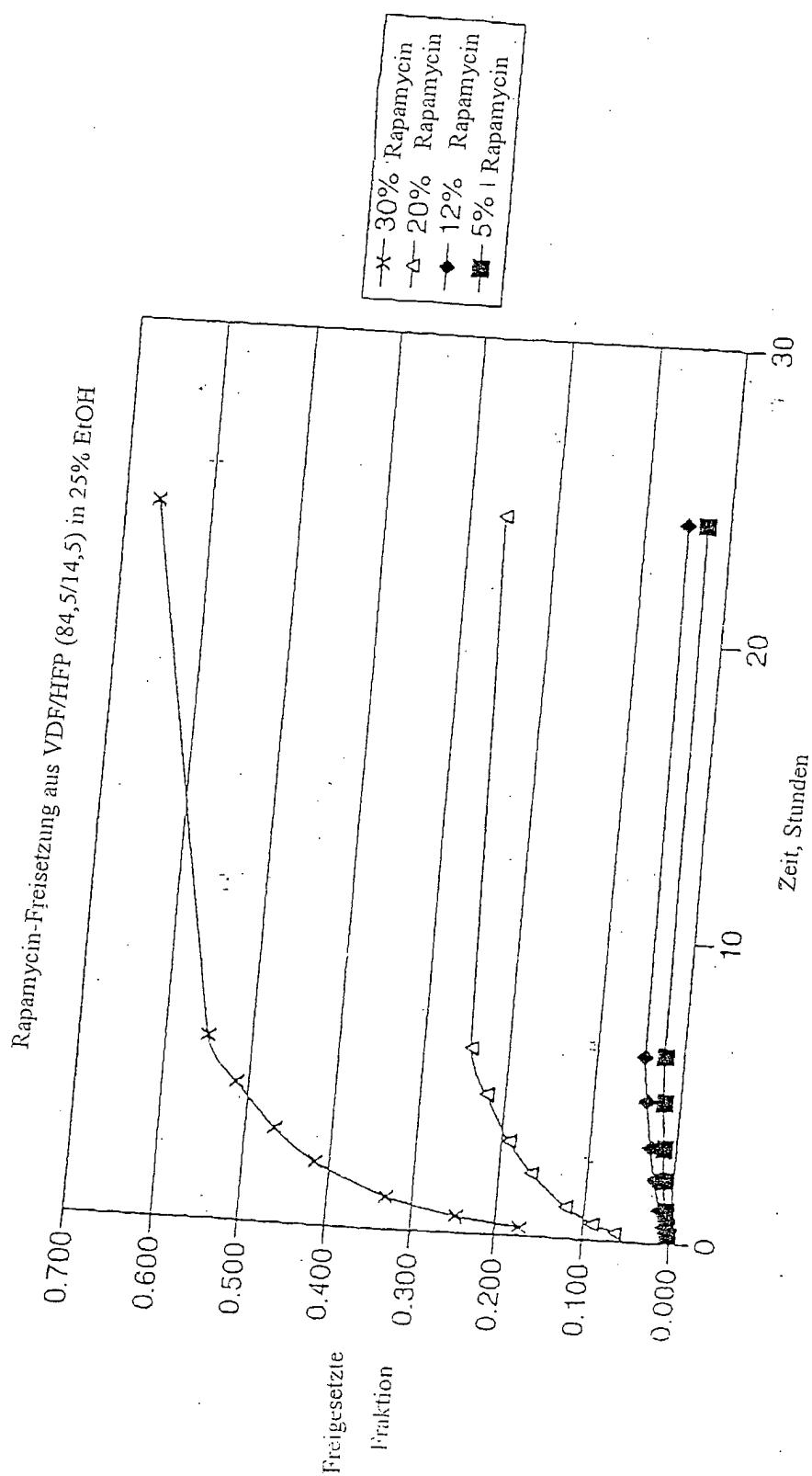


FIG. 4

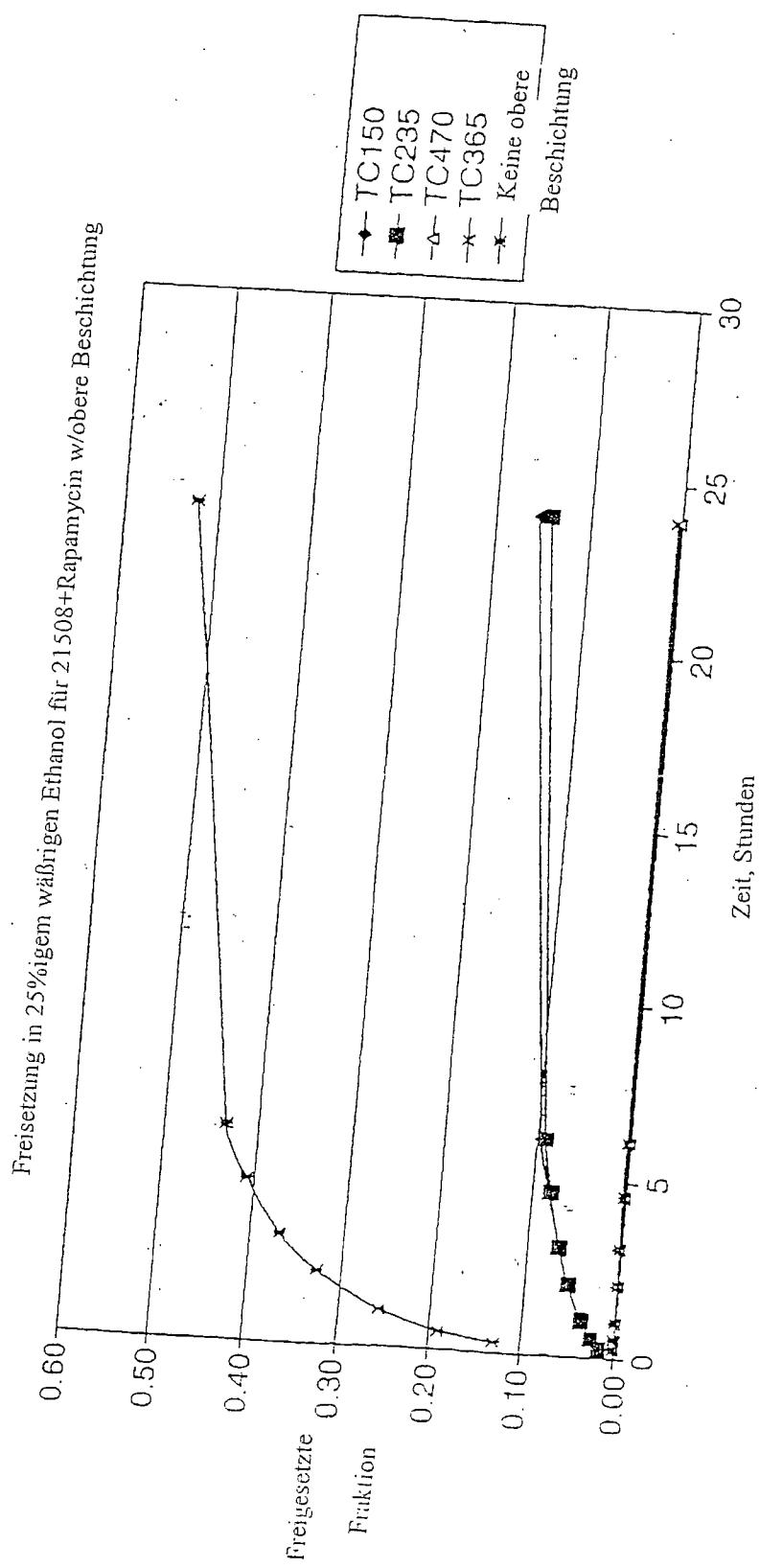


FIG. 5

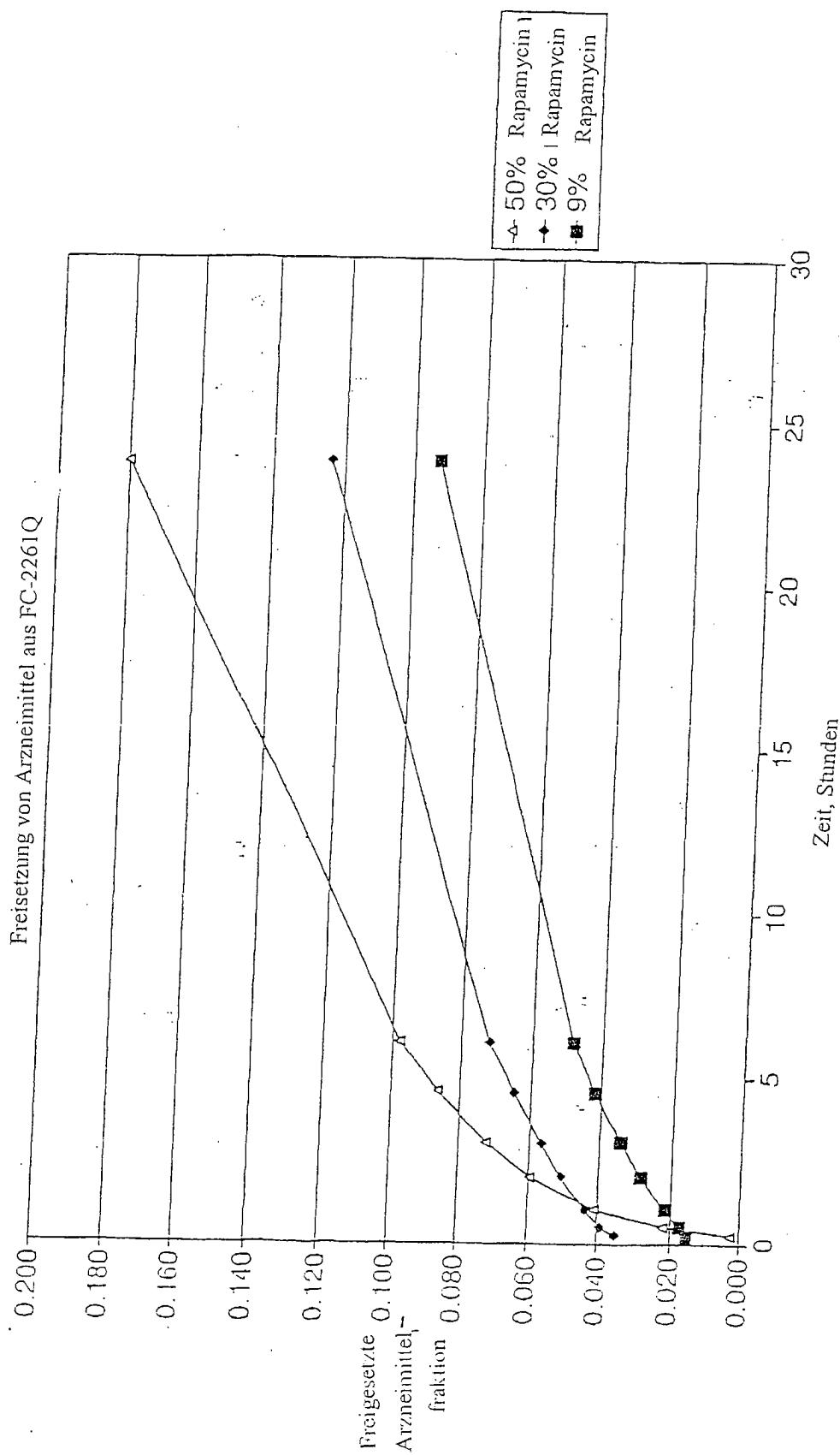


FIG. 6

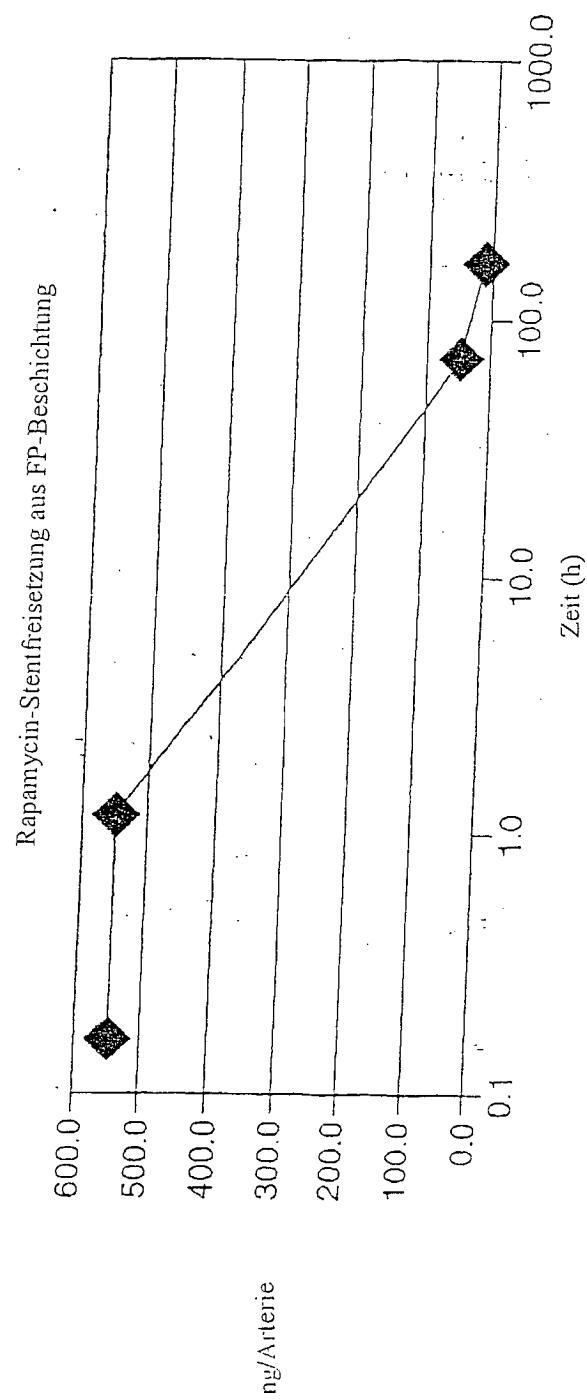


FIG. 7

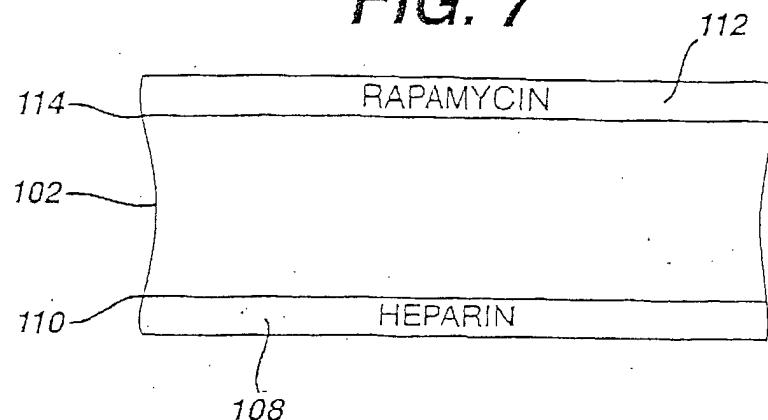


FIG. 8

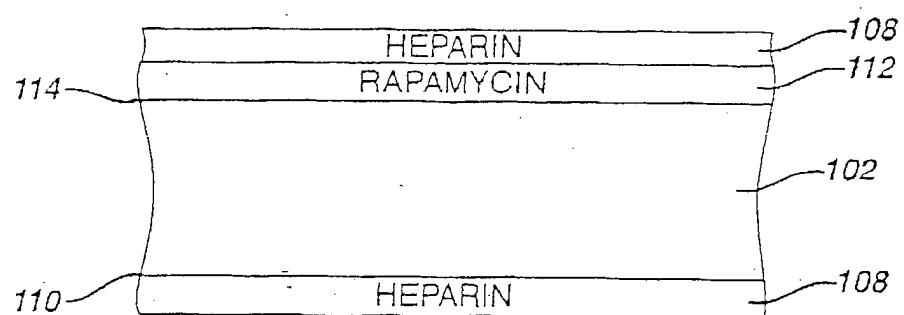


FIG. 9

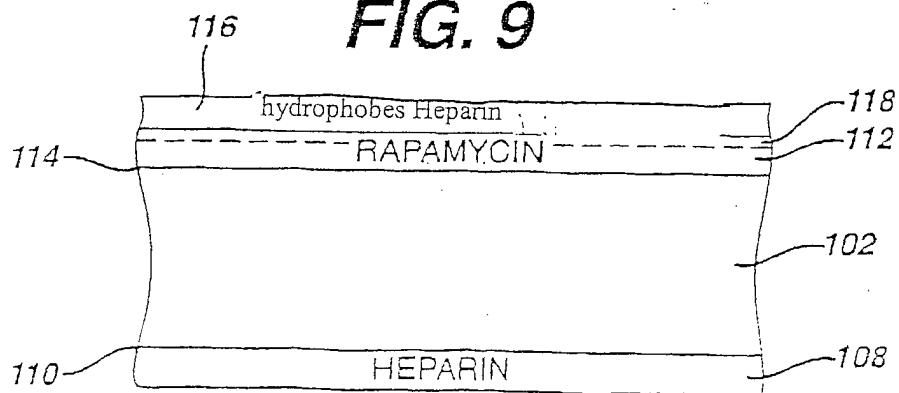


FIG. 10

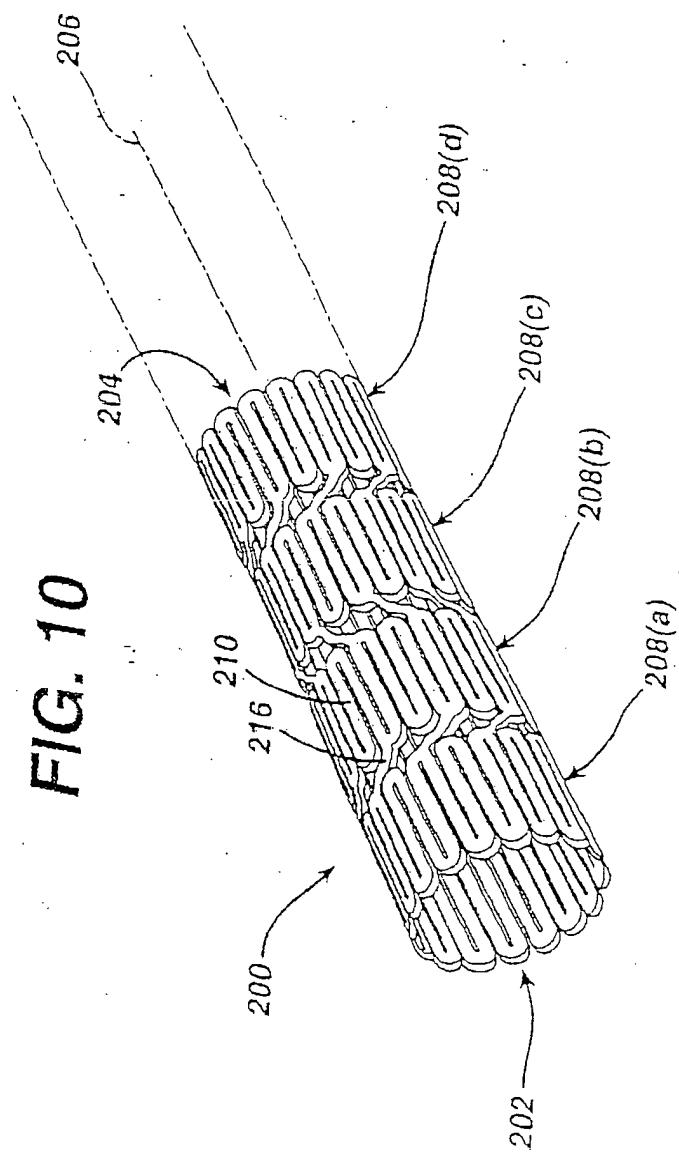
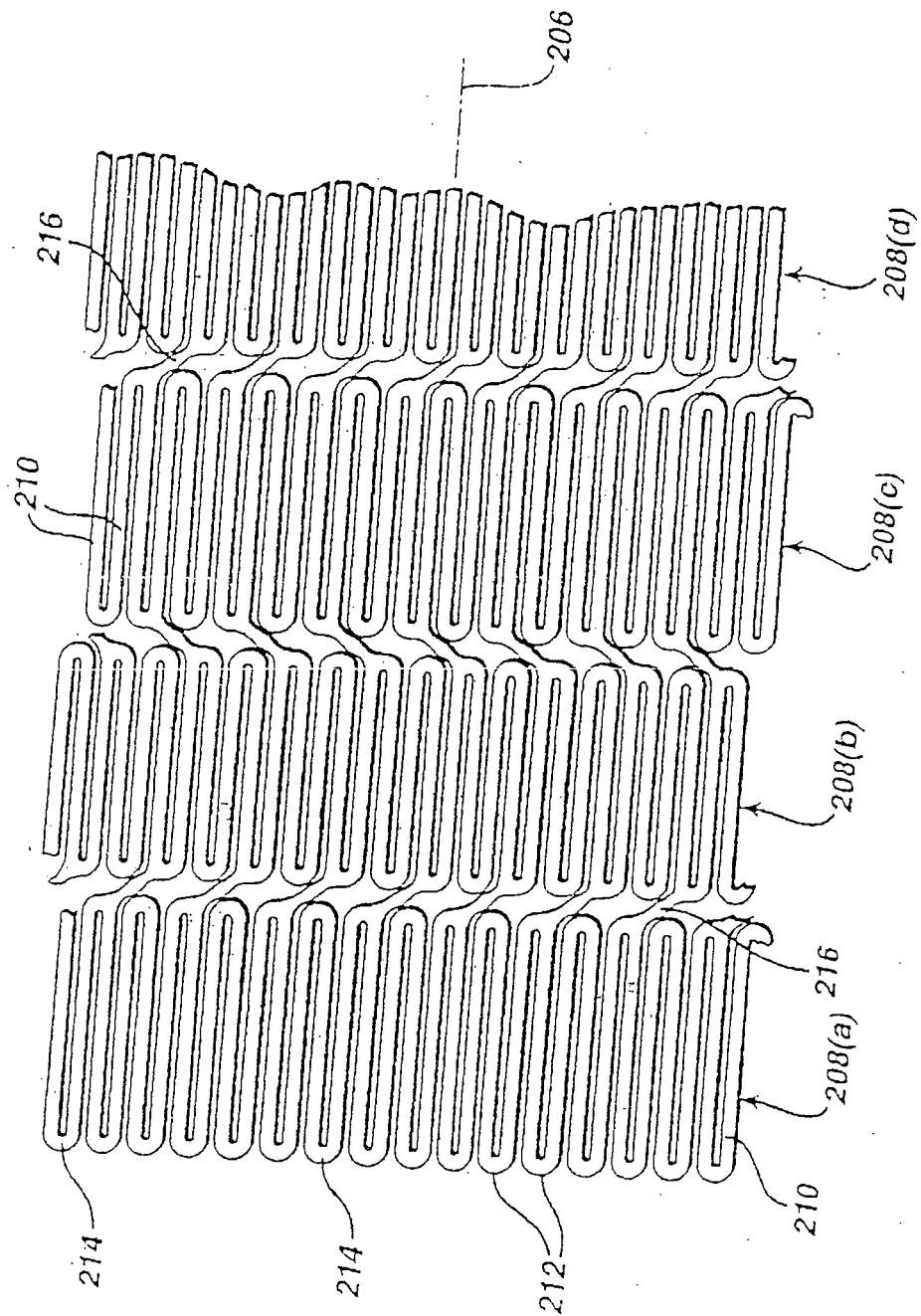


FIG. 11



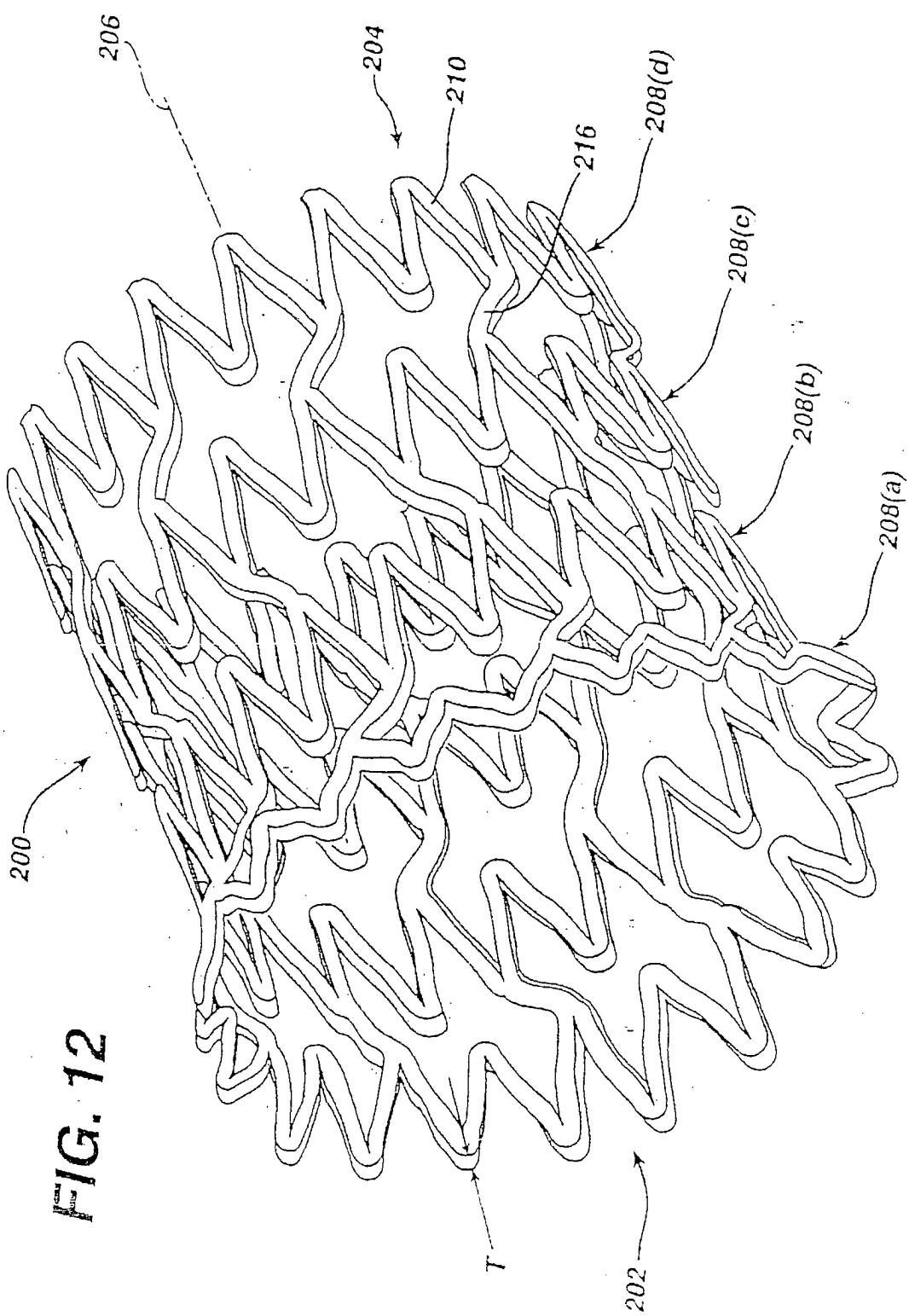


FIG. 13

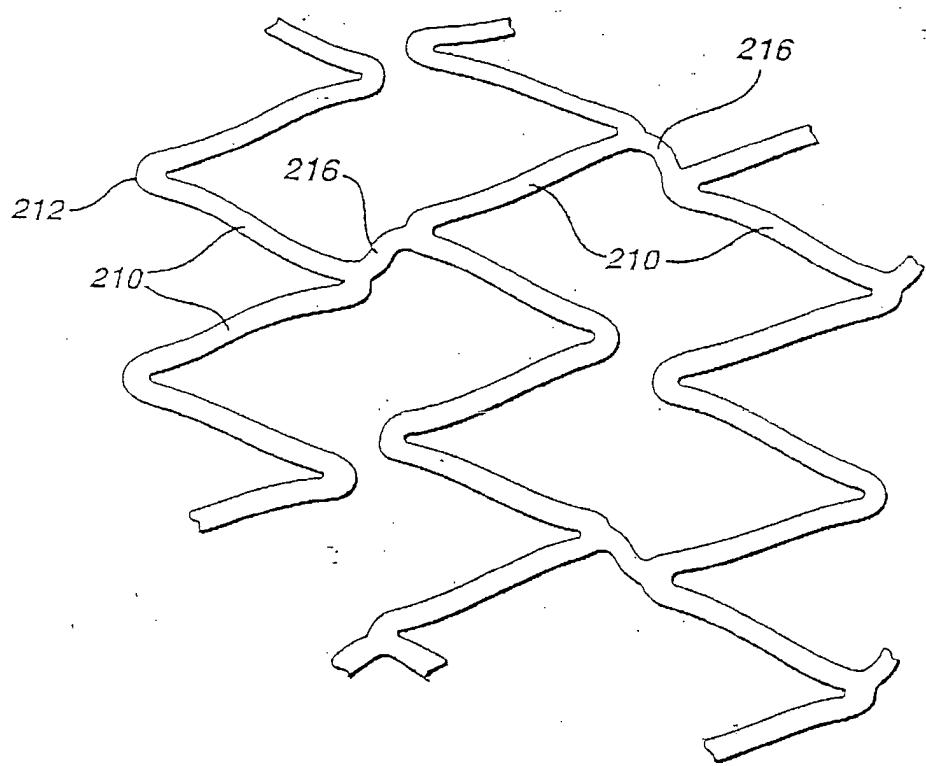


FIG. 14

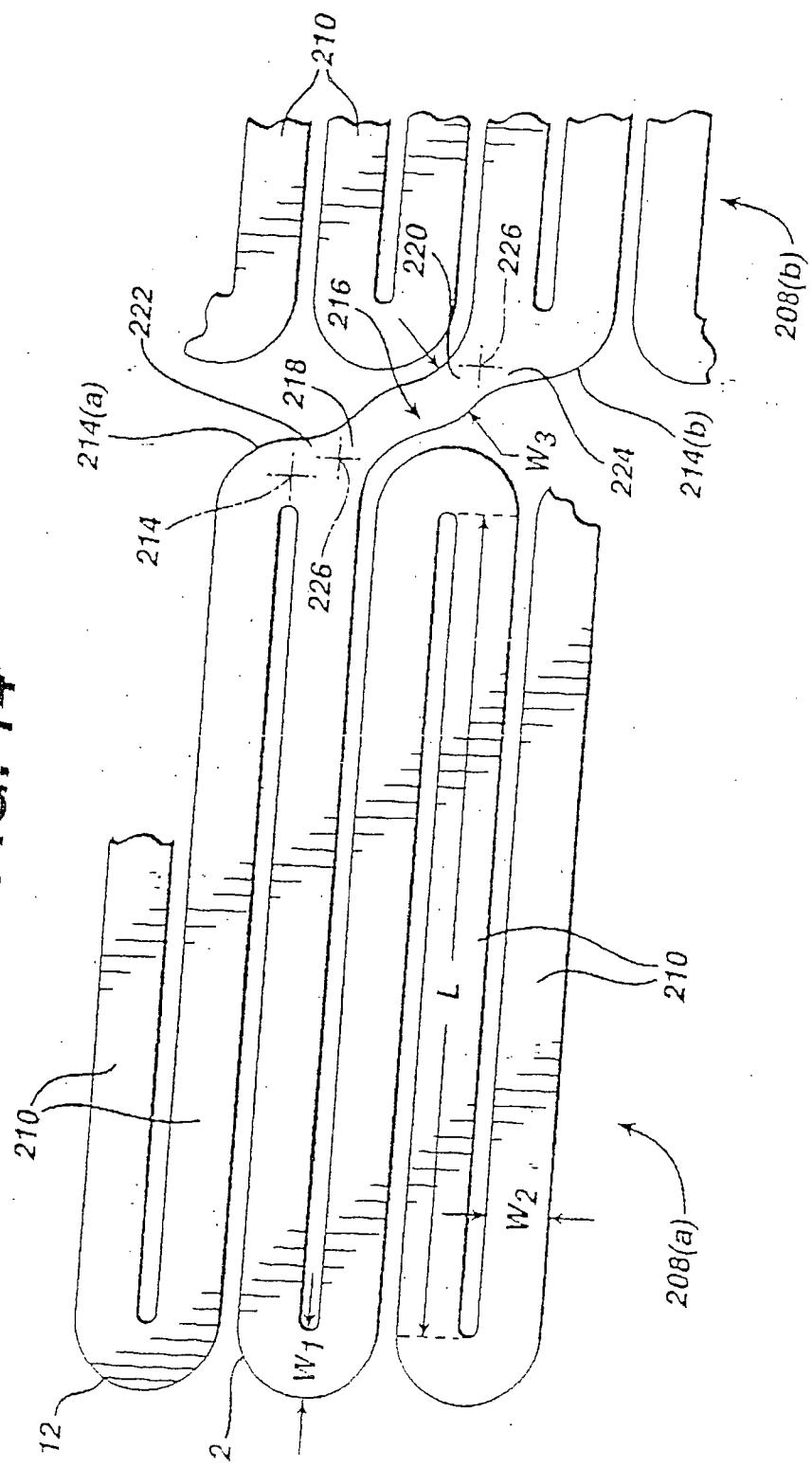


FIG. 15

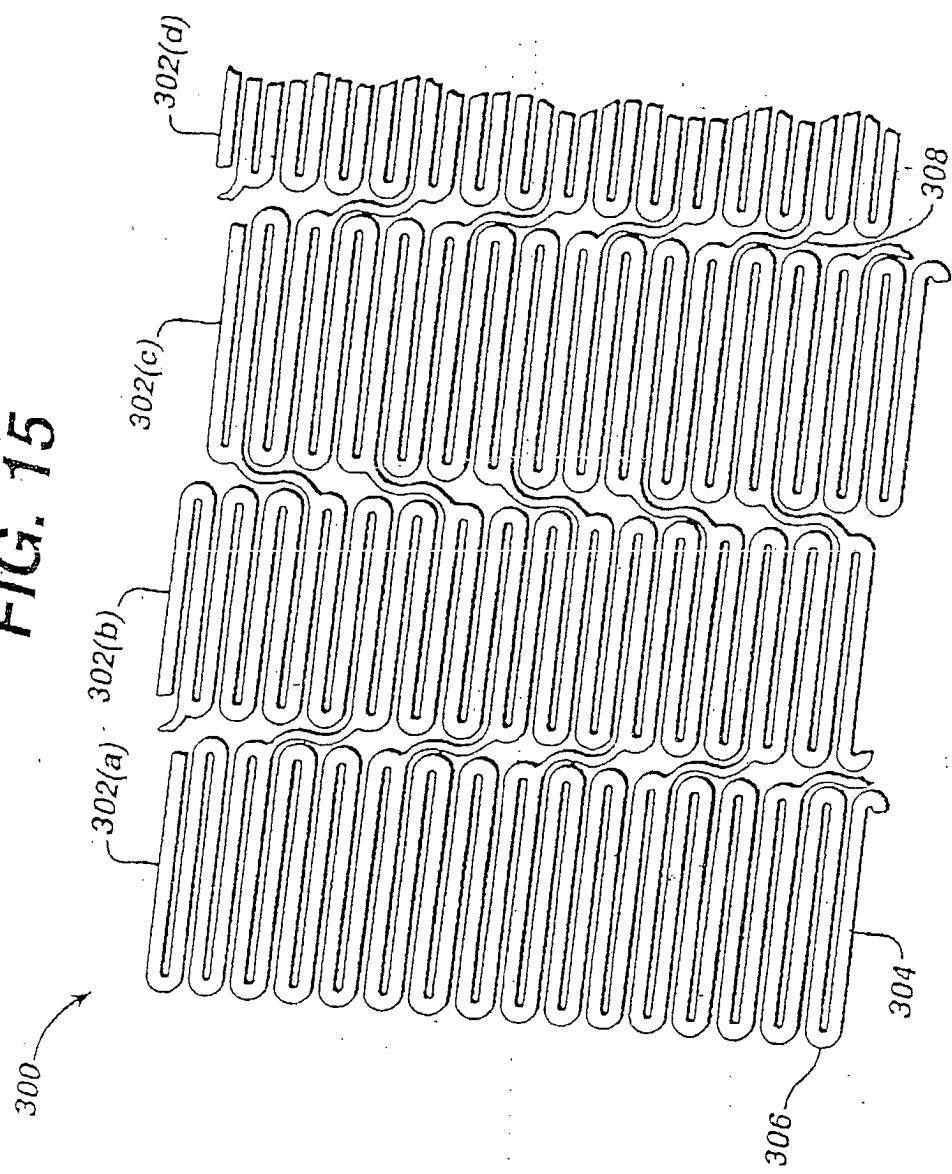


FIG. 16

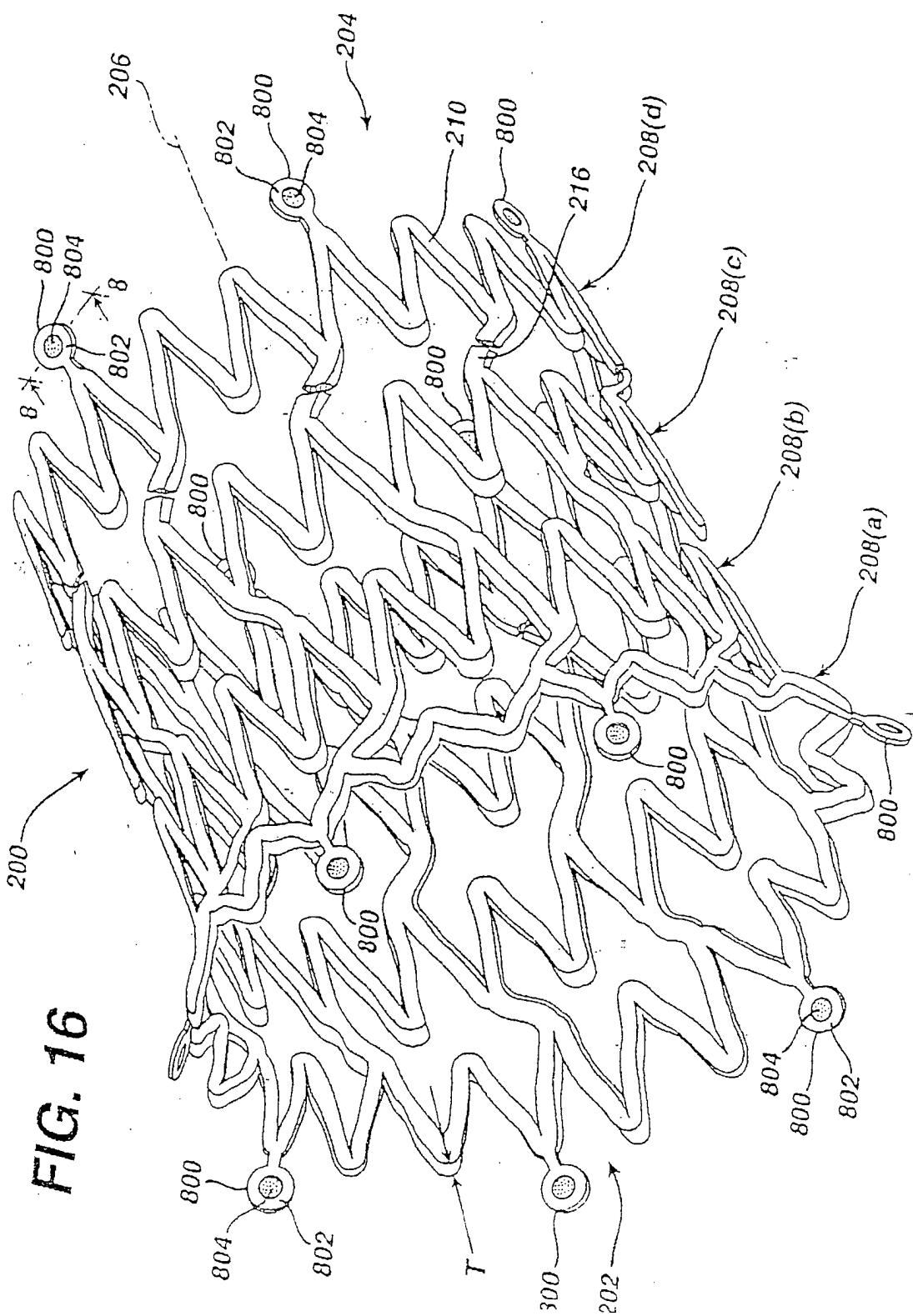


FIG. 17

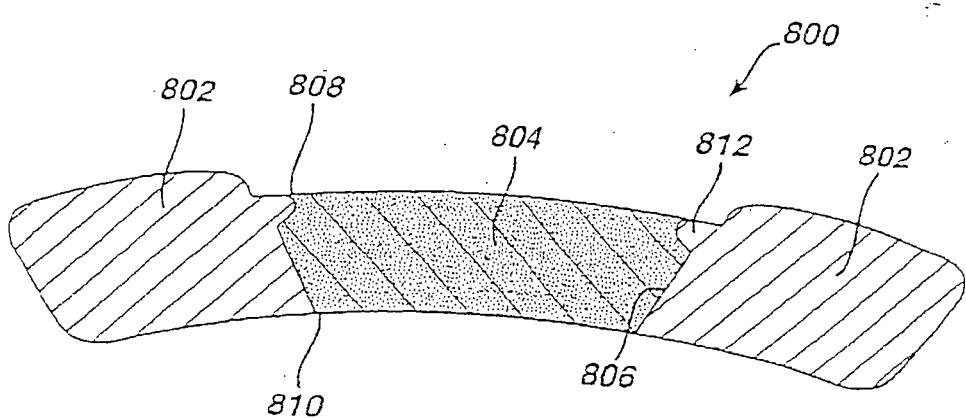


FIG. 18

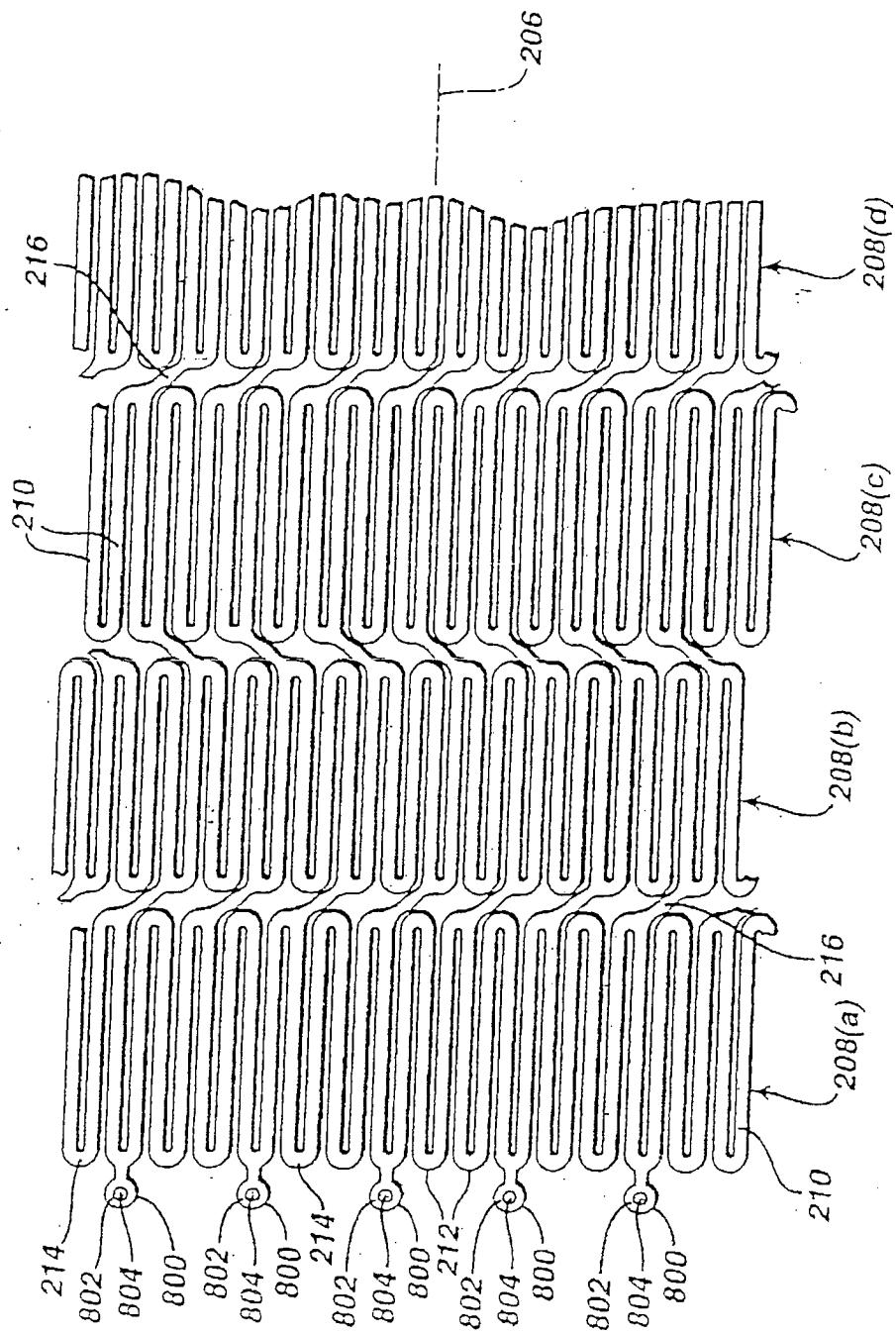


FIG. 19

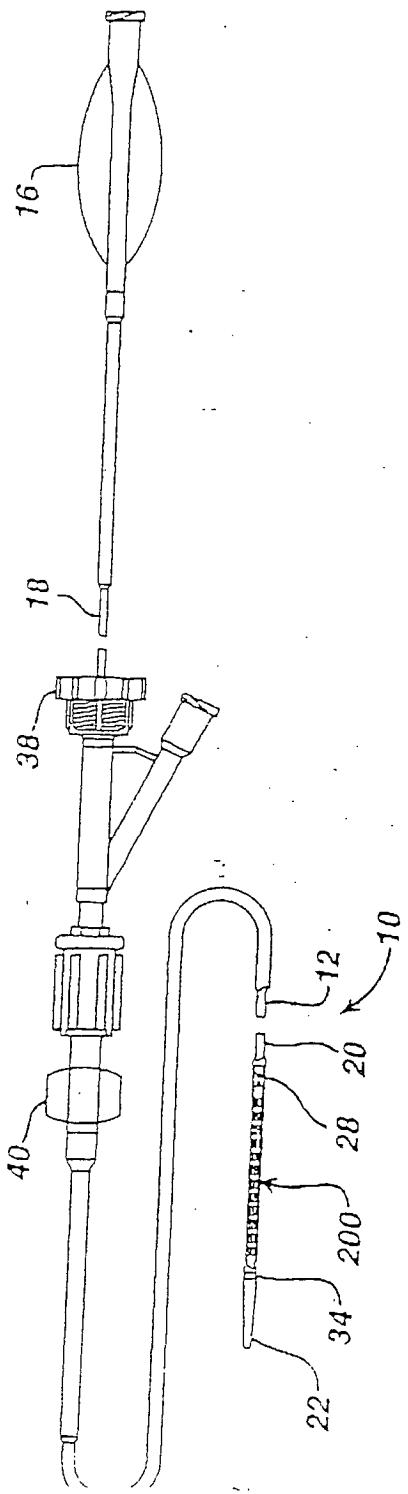


FIG. 20

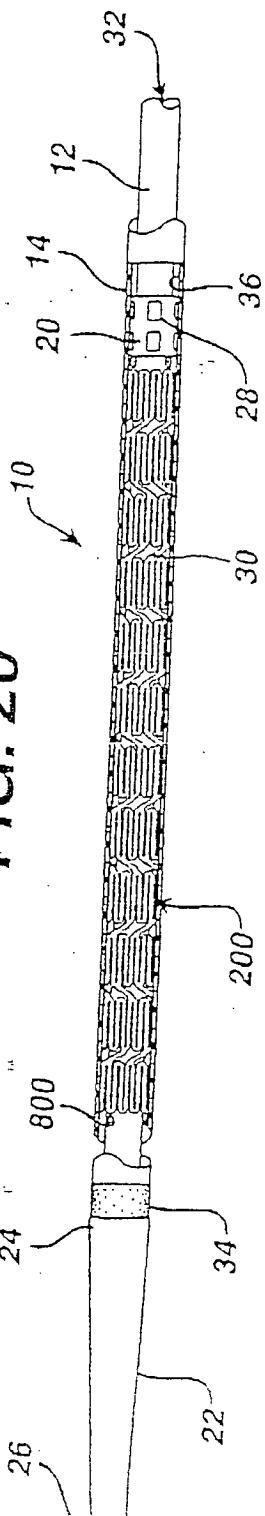


FIG. 21

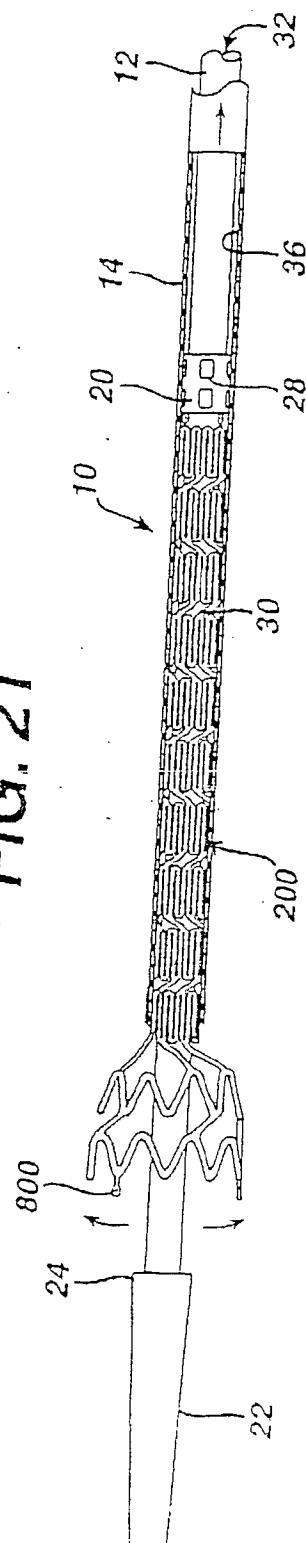


FIG. 22

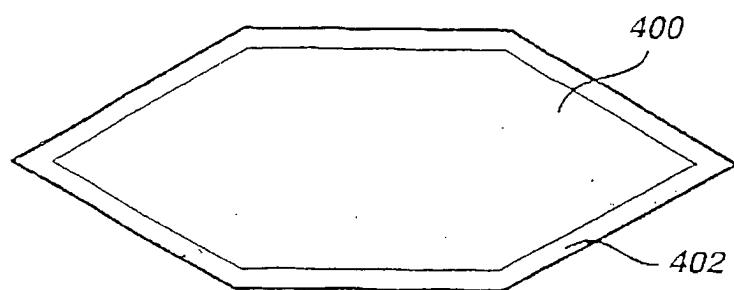


FIG. 23

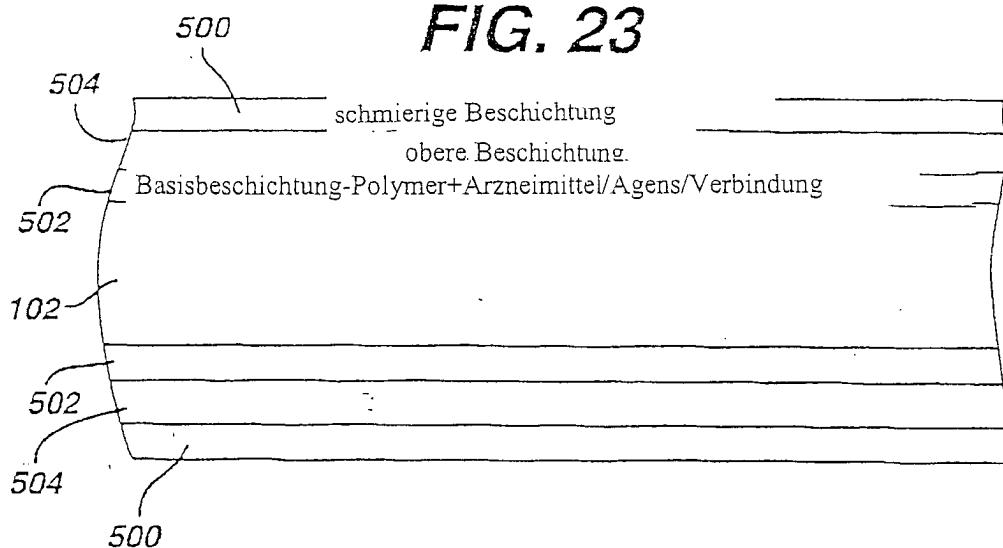


FIG. 24

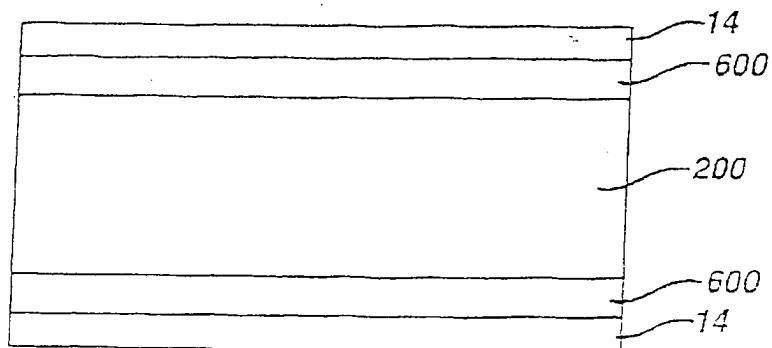


FIG. 25

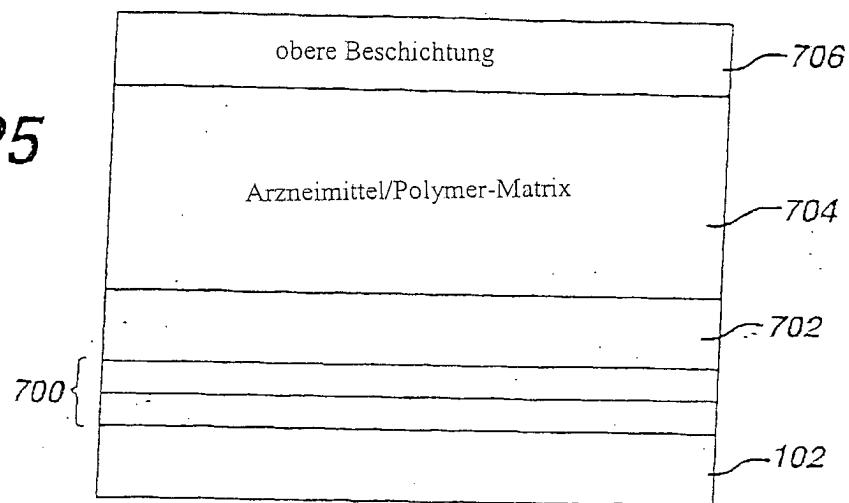


FIG. 26

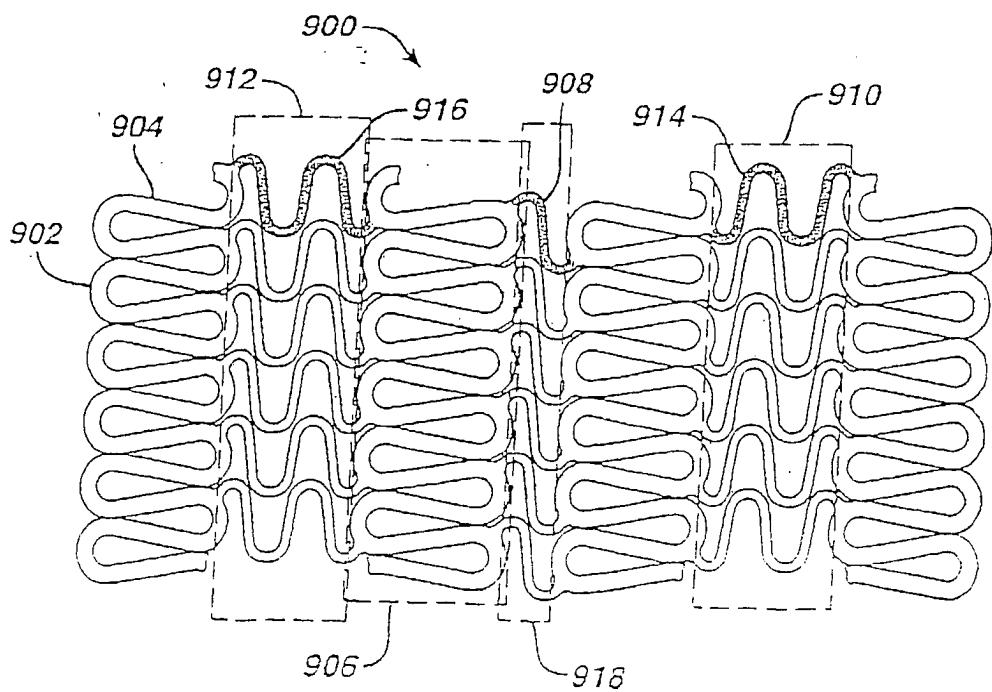


FIG. 27

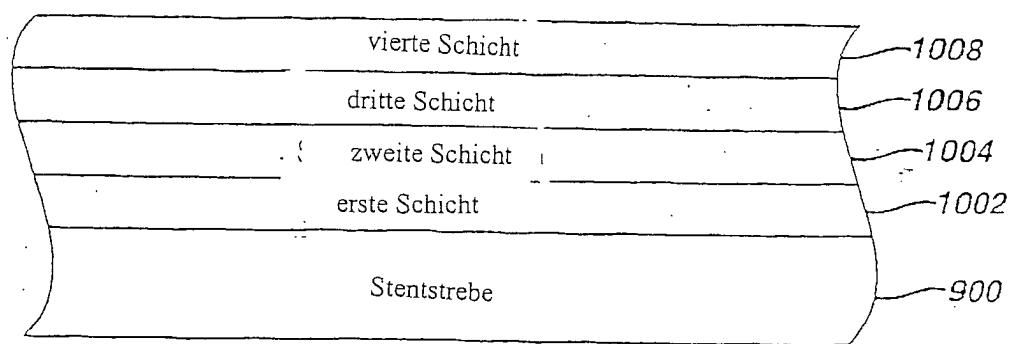


FIG. 28

