



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 13 342 T2 2004.10.28**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 083 946 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 13 342.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/03022**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 923 516.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/062572**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.04.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.03.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **03.12.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.10.2004**

(51) Int Cl.7: **A61L 31/08**
A61L 33/00

(30) Unionspriorität:
98201835 03.06.1998 EP

(73) Patentinhaber:
Blue Medical Devices B.V., Helmond, NL

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, IE, IT, LI, LU,
NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**DE SCHEERDER, Ivan, B-9830
Sint-Martens-Latem, BE; DEMEYERE, Eddy,
B-8510 Marke, BE; NEERINCK, Dominique, B-8020
Hertsberge, BE; COPPENS, Wilfried, B-8510
Marke, BE**

(54) Bezeichnung: **STENTS MIT DIAMANTARTIGER BESCHICHTUNG**

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

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

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft einen intravaskulären Stent, der mit einer spezifischen biokompatiblen Zusammensetzung beschichtet ist.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Heparin, Phosphorylcholin und bestimmte Polymerbeschichtungen können bekanntlich die Thrombogenität von Koronarstents herabsetzen. Sie scheinen aber nicht die Neointimahyperplasie und die Instent-Restenose zu verringern. Es gibt eine große Anzahl verschiedener vasoaktiver Substanzen, die ohne feste chemische Verbindungen leicht in das Polymernetz eingebettet werden können. Deshalb können sie möglicherweise als intramurale Formulierung mit langsamer Freisetzung für vasoaktive Arzneimittel verwendet werden.

[0003] Inzwischen sind auf dem Markt zahlreiche röhrenförmige Stents erhältlich. Viele dieser Stents bestehen aus einem radial expandierbaren Metallnetz, das entweder in Form eines feinen Maschendrahts oder einer wellenförmigen Ringkonstruktion oder einer geschlitzten Metallrohrwand vorliegt, in die ein sich wiederholendes Lochmuster geschnitten ist (z. B. durch Laserschneiden). Die Stentwand besitzt eine Dicke zwischen 0,08 und 0,20 mm und bei dem Metall handelt es sich vorzugsweise um Edelstahl, Tantal oder NITINOL. Stents können auch eine expandierbare röhrenförmige Konstruktion ähnlich einer Metallfeder aufweisen (Spulenstent). Beispiele für Stentkonstruktionen sind beispielsweise aus US-Patent Nr. 4.739.762, 4.856.516, 5.133.732, 5.135.536, 5.161.547, 5.158.548, 5.183.085, 5.282.823, aus WO 94/17754, aus den europäischen Patentanmeldungen Nr. 0282175, 0382014, 0540290, 0621017, 0615769, 0669114, 0662307, 0657147 und aus der europäischen Patentanmeldung 0791341 des Antragstellers bekannt.

[0004] Diamantartige amorphe Materialien wie z. B. die diamantartige Nanozusammensetzung (DLN) sind aus WO97/40207 und WO98/33948 bekannt.

[0005] Die Verwendung von DLN als biokompatible Beschichtung für medizinische Vorrichtungen ist beispielsweise aus US 5.352.493, WO 97/40207 und WO 96/39943 bekannt. US 5.352.493 und WO96/39943 offenbaren die Applikation von DLN als biokompatible Beschichtung für medizinische Vorrichtungen, wie z. B. orthopädische Vorrichtungen.

[0006] WO97/40207 beschreibt die Applikation von DLN für die Beschichtung von Hüftprothesen.

[0007] Im Gegensatz zu den oben erwähnten Anwendungen muss die Beschichtung intravaskulärer Implantate, wie z. B. Stents, strengeren Anforderungen genügen. Die Beschichtung muss nicht nur biokompatibel sein, sondern sie muss auch Thrombogenität und eine histiolympozytische entzündliche Fremdkörperreaktion vermindern oder sogar ganz vermeiden. Hyperplasie der Neointima muss vermieden werden, weil sie zu einer Verengung oder sogar zum Verschluss des Hohlraums im Blutgefäß führen kann. Die Verengung des Blutgefäßhohlraums nach der Implantation eines Stent ist als Instent-Restenose bekannt.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines intravaskulären Stents, der mit einem biokompatiblen Material beschichtet ist, um Thrombogenität, histiolympozytische entzündliche Fremdkörperreaktion und Neointimahyperplasie zu vermeiden. Dadurch wird das Risiko für eine Instent-Restenose verringert oder vermieden.

[0009] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird erreicht, indem eine neue Klasse biokompatibler Materialien zur Beschichtung zumindest eines großen Teils der Wandfläche des Stents mit einer Beschichtungsdicke von vorzugsweise unter 4 µm und besonders bevorzugt zwischen 0,05 und 3 µm verwendet wird. Das erfindungsgemäß verwendete Material enthält ein diamantartiges amorphes Material. Da die Beschichtung wiederholter Verformung widersteht, kann sie auf einen Stent mit radial expandierbarem Metallmaschengeflecht oder einer Metallspulenkonstruktion aufgebracht werden.

[0010] Das diamantartige amorphe Material in der Beschichtung ist vorzugsweise eine diamantartige Nanozusammensetzung (DLN), die sich gegenseitig penetrierende Netze aus a-C:H und a-Si:O umfasst. Solche Be-

schichtungen und Verfahren zu ihrer Applikation sind unter anderem aus WO 97/40207, PCT/EP97/01878 und WO 98/33948 bekannt. Eine repräsentative Beschichtung aus a-C:H und a-Si:O enthält 30 bis 70 at-% C, 20 bis 40 at-% H, 5 bis 15 at-% Si und 5 bis 15% O. Für die Applikation dieser Beschichtungen auf Stents, befinden sich die Stents vorzugsweise in ihrem expandierten Zustand, wobei sie nicht nur radial sondern auch in Längsrichtung (axial) um ein bestimmtes Maß gedehnt werden, wenn dies das Maschengeflecht oder die Federkonstruktion zulässt. Dies gestattet eine im Wesentlichen gleichmäßige Abscheidung des biokompatiblen diamantartigen Materials (DLN) unter Verwendung plasma-gestützter CVD-Verfahren. Das Plasma wird aus einem Siloxan-Vorläufer hergestellt. Ein mit Si-dotiertes DLC kann ebenfalls abgeschieden werden; in diesem Fall wird dann ein Silan-Vorläufer verwendet.

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung.

[0011] Die Erfindung wird nun anhand der Beschreibung von zwei beispielhaften Ausführungsformen beschrieben. Verwendet wurde der Koronarstent vom Spulentyp-Design wie in US-Patent 5.183.085 beschrieben. Er bestand aus einem vorbehandelten, nicht-ferromagnetischen, hochpolierten Edelstahldraht (AISI 316L) mit einem Durchmesser von 0,18 mm. Dieses Design gestattete die Faltung (radiale Kompression) auf jedem herkömmlichen Ballon, was ein Stentablagensystem mit niedrigem Profil ergab, das mit einem Führungskatheter mit einem Durchmesser von 6F kompatibel war. Der prozentuale Anteil der axialen Verkürzung bei Expansion des Ballons beträgt weniger als 5% und der Stent ist in Längen von 12 mm bis 40 mm erhältlich, so dass eine Anpassung des Stents möglich ist. Diese Stents sind als blanke Stents oder als montierte Stents erhältlich. Im vorliegenden Beispiel wurden Stents mit einer Länge von 16 mm verwendet. Hochpolierte laser-geschnittene Edelstahl-Maschengeflechtstents können ebenfalls verwendet werden.

[0012] Der Spulenstent in seiner radial expandierten Form (wie in **Fig. 1** von US-Patent 5.183.085 gezeigt) wurde als Kathode im Vakuumreaktor montiert, in dem die diamantartige Nanozusammensetzung abgeschieden wurde.

[0013] In einer ersten Ausführungsform wurde ein einzelnes diamantartiges Nanozusammensetzungsmaterial (DLN) der in Anspruch 2 von WO 97/40207 beschriebenen Art mit einer durchschnittlichen Dicke von 2,5 µm abgeschieden. In einer zweiten Ausführungsform wurde eine Beschichtung mit derselben Dicke abgeschieden, wobei wesentliche Merkmale des Verfahrens aus WO 98/33948 verwendet wurden. Dies bedeutet, dass eine erste Schicht des diamantartigen Nanozusammensetzungsmaterials mit einer durchschnittlichen Dicke von 0,5 µm abgeschieden wurde. Darauf wurde eine Schicht mit derselben durchschnittlichen Dicke von diamantartigem Kohlenstoff (DLC = a-C:H) mit einer dazwischen liegenden Übergangsschicht mit einer Dicke von 1,5 µm abgeschieden, die ein Gemisch mit einer Zusammensetzung enthielt, die sich allmählich von der ersten Nanozusammensetzung (DLN) nach DLC veränderte. Die Beschichtung auf der Außenseite der Spule war im Allgemeinen etwas dicker als auf der Innenseite. Die Außenseite des beschichteten Drahts des Stents war extrem eben und glatt.

[0014] Beide Ausführungsformen wurden zyklischen Ermüdungsbiegungstests unterworfen, um ihr Adhäsionsverhalten und die Adhäsionsretention am Draht nach einer Anzahl Biegezyklen zu bestimmen. Dabei fand sich keine signifikante Trennung der Beschichtung von der Stahloberfläche, insbesondere bei dem Stent mit der einzelnen DLN-Beschichtung, da die kritische Belastung in einem Kratztest in der Tat zuvor einen Wert von 33 bis 36 N ergeben hatte. Die Kratztests wurden bei einer relativen Feuchte von 50% und einer Temperatur von 22°C mit einer Revetest-Vorrichtung (CSEM) durchgeführt. Der für den Kratztest verwendete Dorn ist eine Rockwell C Diamantspitze (120°C mit einem Spitzenradius von 200 µm). Die Belastungsrate beträgt 100 N/mm, während die Verschieberate des Dorns auf der Beschichtung 10 mm pro Minute beträgt. Die kritische Belastung wird mit optischer Mikroskopie bestimmt und entspricht der Belastung, bei der die Delamination der Beschichtung an den Rändern des Kratzpfads beginnt. Somit wird hier bestätigt, dass DLN hervorragende Adhäsion und Adhäsionsretention nach wiederholter Biegung bietet. Das inerte diamantartige Material stellt gleichzeitig eine geeignete Schutzschicht gegen möglichen korrosiven Angriff der Stahloberfläche (Freisetzung von Cr, Ni und/oder Fe) durch mit der Stentfläche in Kontakt kommendes Blut und Gefäßgewebe dar.

[0015] Die Stents wurden anschließend auf einem Ballonkatheter (Durchmesser 3 bis 3,5 mm) radial komprimiert, bis sie die in **Fig. 3** aus US-Patent 5.183.085 gezeigte Konfiguration erreicht hatten, und willkürlich in einer Reihe von Koronararterien von 20 gekreuzten Hausschweinen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 25 bis 30 kg implantiert. Dreizehn Stück von jeweils drei Stentarten, d. h. beschichtete Stents nach der ersten und zweiten oben beschriebenen Ausführungsform und (als dritte Art) unbeschichtete hochpolierte Edelstahl-Federstents, wurden für Vergleichszwecke implantiert. Alle Stentablagen und -implantationen verliefen erfolgreich und führten zu richtig mit Stent versehenen Gefäßsegmenten. Die Schweine wurden im gesamt-

ten Studienverlauf mit einer natürlichen Körner-Standardnahrung ohne Lipid- oder Cholesterinergänzung gefüttert. Alle Tiere wurde entsprechend dem Leitfadens des National Institute of Health für die Pflege und Verwendung von Labortieren behandelt und versorgt. Sechs Wochen nach der Implantation wurde eine Kontrollangiographie der Gefäße mit den implantierten Stents durchgeführt und die Schweine wurden anschließend getötet. Zu diesem Zeitpunkt betrug ihr durchschnittliches Körpergewicht ca. 70 kg und die Gefäße waren im Vergleich zur Größe zum Implantationszeitpunkt somit erheblich gewachsen.

[0016] Vor Implantation der Stents, unmittelbar danach und bei der Verlaufskontrolle erfolgte eine angiographische Analyse (quantitative Koronarangiographie) der Gefäßsegmente mit dem implantierten Stent mithilfe des POLYTRON 1000-Systems wie von De Scheerder et al. im Journal of Invasive Cardiology 1996; 8: 215–222 beschrieben. Die Lumendurchmesser der Gefäßsegmente wurden vor der Stentimplantation (= Arterien-durchmesserwerte vor Stentimplantation), unmittelbar danach (= Werte nach Stentimplantation) und bei der Verlaufskontrolle (= Durchmesser nach 6 Wochen) gemessen. Das Ausmaß der Übergröße (%) wurde ausgedrückt als gemessene maximale Ballongröße minus ausgewählter Arterien-durchmesser geteilt durch den ausgewählten Arterien-durchmesser. Die Rückfederung (%) wurde ausgedrückt als gemessene maximale Ballongröße minus minimaler Stentlumendurchmesser (gemessen 15 Minuten nach Stentimplantation) und geteilt durch die gemessene maximale Ballongröße. Der Spätverlustwert ist ein Hinweis auf Hyperplasie und ist der Unterschied zwischen dem Wert nach Stentimplantation und dem Durchmesser bei der Verlaufskontrolle. Die Ergebnisse der angiographischen Messungen für jede der drei Stentarten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

TABELLE 1

| Mittlerer Arterien-durchmesser (mm) | Unbeschichtet | Beschichtung DLN | Beschichtung DLN/DLC |
|--------------------------------------|---------------|------------------|----------------------|
| Vor Stentimplantation (mm) | 2,52±0,18 | 2,57±0,22 | 2,41±0,18 |
| Ballongröße (mm) | 2,93±0,16 | 2,96±0,10 | 2,91±0,15 |
| Nach Stentimplantation (mm) | 2,68±0,16 | 2,71±0,20 | 2,64±0,14 |
| Übergröße (%) | 16 ± 6 | 16 ± 8 | 21 ± 7 |
| Rückfederung (%) | 8 ± 4 | 8 ± 4 | 9 ± 6 |
| Verlaufskontrolle nach 6 Wochen (mm) | 2,52±0,29 | 2,65±0,27 | 2,54±0,37 |
| Spätverlust | 0,16±0,28 | 0,06±0,27 | 0,10±0,34 |

[0017] Die für die Ausgangswernerhebung ausgewählten Arterien, der gemessene Ballondurchmesser und der Durchmesser nach Stentimplantation waren für die drei Stentarten vergleichbar. Auch die Übergröße und die Rückfederung waren vergleichbar. Bei der Verlaufskontrolle nach sechs Wochen fand sich ein etwas größerer minimaler Lumenstentdurchmesser und ein etwas kleinerer Spätverlust für die Stentausführungsform mit der DLN-Beschichtung.

[0018] Nach Tötung der Schweine wurden die Koronarsegmente zusammen mit 10 mm minimalem Gefäßsegment proximal und distal vom Stent sorgfältig ausgeschnitten. Die histopathologische Untersuchung mit lichtmikroskopischer Auswertung erfolgte an sehr dünnen Querschnittsscheiben der Arterienabschnitte mit den implantierten Stents. Eine durch die Ablage des Stents verursachte Verletzung der Arterienwand wurde als erster Faktor beurteilt und nach der Methode von Schwartz et al. (J.Am.Coll.Cardiol 1992; 19: 267–274) eingestuft. Gleichfalls wurde auf eine Entzündungsreaktion an jeder Stentdrahtstelle untersucht (zweiter Faktor), indem nach Entzündungszellen gesucht wurde, und diese wurde ebenfalls eingestuft. Als dritter Faktor wurde das Auftreten einer Thrombus beurteilt und eingestuft. Der Mittelwert jedes Faktors für die 12 Proben jedes der drei

Stentarten wurde errechnet.

[0019] Die Thrombusbildung war bei beiden beschichteten Stentarten, d. h. Stents mit DLN- oder DLN/DLC-Beschichtung verringert. Die histopathologische Untersuchung zeigte jedoch für die unbeschichteten Stents und die mit DLN/DLC beschichteten Stents eine verstärkte Entzündungsreaktion im Vergleich mit der Stentart mit der einzelnen DLN-Beschichtung. Es wird angenommen, dass die inerte DLN-Beschichtung besonders nützlich ist, die Anziehung und Anheftung von Proteinen auf der Stentoberfläche zu verzögern.

[0020] Schließlich wurde an den Gefäßsegmenten mit den implantierten Stents zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle sechs Wochen nach der Implantation eine morphometrische Untersuchung durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte mit einem computerisierten Morphometrie-Programm (Leitz CBA 8000). An den Arterienstellen wurden die Lumenfläche, das Lumen innerhalb des inneren elastischen Laminabereichs (= IEL-Fläche) und das Lumen innerhalb des äußeren elastischen Laminabereichs (= EEL-Fläche) in mm² gemessen. Daraus wurden Neointimahyperplasie (= IEL-Fläche minus Lumenfläche) und Stenose in % als Verhältnis von Hyperplasie zu IEL-Fläche entnommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

TABELLE 2

| Mittlere Querschnittsfläche (mm ²) | Unbeschichtet | Beschichtung DLN | Beschichtung DLN/DLC |
|--|---------------|------------------|----------------------|
| Lumenfläche (mm ²) | 1,71 ± 0,66 | 2,31 ± 0,89 | 1,93 ± 0,73 |
| IEL-Fläche (mm ²) | 3,87 ± 1,39 | 3,84 ± 0,67 | 3,59 ± 0,54 |
| EEL-Fläche (mm ²) | 5,74 ± 2,06 | 5,15 ± 0,89 | 4,95 ± 0,66 |
| Hyperplasie (mm ²) | 2,16 ± 1,48 | 1,53 ± 0,54 | 1,66 ± 0,38 |
| Flächenstenose (%) | 54 ± 15 | 41 ± 17 | 48 ± 16 |

[0021] Wiederum lieferten die mit DLN beschichteten Stents die besten Ergebnisse, d. h. die größte Lumenfläche nach 6 Wochen, verursacht durch verminderte Neointimahyperplasie. Die Abdeckung der mit DLN/DLC oder DLN beschichteten Stents mit einer Heparin- oder Phosphorylcholin-Schicht kann Neointimahyperplasie noch weiter verringern.

[0022] Obwohl die Erfindung im Zusammenhang mit Blutgefäßen beschrieben wurde, können ähnliche Ergebnisse bei Stents mit diamantartigen Beschichtungen in anderen Gefäßen in tierischen oder menschlichen Körpern, beispielsweise in Lebenssaft führenden Leitungen, erhalten werden.

Patentansprüche

1. Intravaskulärer Stent mit einer röhrenförmigen Wand und einer biokompatiblen Beschichtung zumindest auf einem Großteil der Wandfläche, wobei die Beschichtung eine Dicke von weniger als 4 µm aufweist und ein diamantartiges Nanozusammensetzungs- (DLN) Material enthält, wobei das Nanozusammensetzungsmaterial zwei sich gegenseitig penetrierende Netze aus a-C:H und a-Si:O umfasst.

2. Stent nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Stentwand ein radial expandierbares Metallmaschengewebe oder eine Metallfederkonstruktion ist.

3. Stent nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Material 30 bis 70 at-% C, 20 bis 40 at-% H, 5 bis 15 at-% Si und 5 bis 15% O enthält.

4. Stent nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das der Drahtoberfläche am nächsten liegende Material ein Nanozusammensetzungs-DLN-Material ist, das sich gegenseitig penetrierende Netze aus a-C:H und a-Si:O umfasst und dass dieses Material mit einer Übergangsschicht aus einem Gemisch dieses Nanozusammensetzungs-DLN und einer diamantartigen Kohlenstoffschicht (DLC) und ferner mit einer DLC-Schicht bedeckt ist.

5. Stent nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Metallkonstruktion eine polierte Edelstahl-

konstruktion ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen