



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 696 37 302 T2** 2008.07.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 559 439 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 37 302.5**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 006 630.7**

(96) Europäischer Anmeldetag: **05.09.1996**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.08.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **24.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.07.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 27/00** (2006.01)
A61F 2/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

526273	11.09.1995	US
663490	13.06.1996	US

(73) Patentinhaber:

**Boston Scientific Scimed, Inc., Maple Grove,
Minn., US**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Ding, Ni, Plymouth, MN 55446, US; Helmus,
Michael N., Worcester, MA 01609, US**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Beschichtung von Arzneimittel enthaltenden Stents**

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

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

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

I. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen therapeutische ausdehnbare Stentprothesen zur Vaskularimplantation und insbesondere ein Verfahren zum Bereitstellen von biostabilen elastomeren Beschichtungen auf derartigen Stents, die biologisch aktive Spezies mit den Eigenschaften der gesteuerten Freisetzung direkt in der Beschichtungsstruktur beinhalten.

II. Fachgebiet

[0002] Bei chirurgischen oder anderen verwandten invasiven medizinischen Vorgehensweisen wurde das Einsetzen und die Ausdehnung von Stentvorrichtungen in Blutgefäße/n, Harntrakte/n oder andere/n schwierig zugängliche/n Stellen zum Zwecke des Verbeugens einer Restenose, des Bereitstellens einer Gefäß- oder Lumenwandabstützung oder -verstärkung und für andere therapeutische oder kräftigende Funktionen zu einer gängigen Form der Langzeitbehandlung. Typischerweise werden derartige Prothesen unter Verwendung eines Vaskularkatheters oder einer ähnlichen transluminalen Vorrichtung an einem Ort von Interesse angebracht, um den Stent an den Ort von Interesse zu bringen, wo er anschließend freigesetzt wird, um sich in situ auszudehnen oder ausgedehnt zu werden. Diese Vorrichtungen werden im Allgemeinen als Dauerimplantate bezeichnet, die in das Vaskulargewebe oder ein anderes Gewebe, mit welchem sie bei der Implantation in Kontakt kommen, eingebracht werden können.

[0003] Ein Typ eines selbst-ausdehnenden Stents weist einen flexiblen röhrenförmigen Körper auf, der aus etlichen einzelnen flexiblen Fadenelementen gebildet ist, wobei sich jedes davon in einer spiralförmigen Konfiguration erstreckt, wobei die Mittellinie des Körpers als gemeinsame Achse dient. Die Elemente sind in einer gemeinsamen Richtung gewunden, jedoch in Bezug zu einander axial versetzt und treffen in kreuzender Weise auf eine gleiche Anzahl an ebenfalls derart axial versetzten jedoch in entgegengesetzter Windungsrichtung vorliegende Elemente. Diese Konfiguration stellt eine nachgiebige geflochtene Röhrenstruktur bereit, die bei Entspannung stabile Dimensionen annimmt. Eine axiale Federkraft erzeugt eine Verlängerung und entsprechende Durchmesserkontraktion, wodurch es ermöglicht wird, dass der Stent an einer Kathetervorrichtung befestigt und als schmale längliche Vorrichtung durch das Vaskularsystem befördert wird. Nach der Entspannung der Federkraft in situ kehrt die Vorrichtung zumindest im Wesentlichen zu ihrer ursprünglichen Gestalt zurück. Prothesen der einen geflochtenen flexiblen Röhren-

körper einschließenden Klasse sind in den US-Patenten 4,655,771 und 4,954,126 an Wallsten und 5,061,275 an Wallsten et al. veranschaulicht und beschrieben.

[0004] Implantierte Stents wurden auch verwendet, um medizinische Mittel wie thrombolytische Mittel zu tragen. US-Patent 5,163,952 an Froix offenbart eine sich durch Wärmespeicher ausdehnende Kunststoffstentvorrichtung, die durch Einsatz des Materials des Stents selbst als inerte polymerer Arzneistoffträger zum Tragen eines Medikaments formuliert werden kann. Pinchuk offenbart in US-Patent 5,092,877 einen Stent aus einem polymeren Material, das mit einer mit der Abgabe von Arzneistoffen verbundenen Beschichtung eingesetzt werden kann. Andere Patente, die Vorrichtungen der bioabbaubare oder biosorbierbare Polymere einsetzenden Klasse schließen Tang et al., US-Patent 4,916,193 und MacGregor, US-Patent 4,994,071 ein. Sahatjian offenbart in US-Patent Nr. 4,304,121 eine auf einen Stent aufgebraute Beschichtung, die aus einem Hydrogelpolymer und einem vorher ausgewählten Arzneistoff besteht; mögliche Arzneistoffe schließen Zellwachstumshemmer und Heparin ein. Ein weiteres Verfahren zur Herstellung eines beschichteten Intravaskularstents, der ein therapeutisches Material trägt, wobei eine polymere Beschichtung in einem Lösungsmittel gelöst und das therapeutische Material im Lösungsmittel dispergiert und das Lösungsmittel anschließend abgedampft wird, ist in Berg et al., US-Patent 5,464,650, erteilt am 5. November 1995 und in der entsprechenden europäischen Patentanmeldung 0 623 354 A1, veröffentlicht am 9. November 1994, beschrieben.

[0005] Ein Artikel von Michael N. Helmus (ein Miterfinder der vorliegenden Erfindung) mit dem Titel „Medical Device Design – A System Approach: Central Venous Catheters“, 22. International Society for the Advancement of Material and Process Engineering Technical Conference (1990), betrifft Polymer/Arzneistoff/Membran-Systeme zum Freisetzen von Heparin. Diese Polymer/Arzneistoff/Membran-Systeme erfordern, um zu funktionieren, zwei gesonderte Schichten.

[0006] Metallstents von gleicher Dicke und Webart weisen im Allgemeinen bessere mechanische Eigenschaften als polymere Stents auf. Metallvaskularstents, die aus einem gleichförmigen, relativ feinen Metallfilament geflochten sind, können einen großen Stärkebetrag bereitstellen, um dem nach innen gerichteten peripheren Druck in Blutgefäßen standzuhalten. Damit ein polymeres Material vergleichbare Stärkeeigenschaften bereitstellt, ist eine viel dickwandigere Struktur oder stärkere, dichtere Filamentwebart erforderlich. Dies reduziert wiederum den durch den Fluss durch den Stent erforderlichen Querschnittsbereich und die relative Menge an offenem

Raum, der in der Struktur verfügbar ist. Zudem ist es gegebenenfalls üblicherweise schwieriger, polymere Stents unter Verwendung eines Vaskularkatheterabgabesystems zu beladen und abzugeben.

[0007] Es ist anzumerken, dass, während bestimmte Stenttypen wie geflochtene Metallstents gegenüber anderen bei einigen Anwendungen überragend sein können, das Verfahren der vorliegenden Erfindung nicht in dieser Hinsicht beschränkt ist und zum Beschichten einer breiten Vielfalt von Vorrichtungen verwendet werden kann. Die vorliegende Erfindung gilt z. B. auch für die Klasse von Stents, die nicht selbst-ausdehnend sind, einschließlich denjenigen, die z. B. mit einem Ballon ausgedehnt werden können. Polymere Stents sämtlicher Arten können unter Verwendung des Verfahrens beschichtet werden. So wird die Verwendung der Erfindung ungeachtet der besonderen detaillierten Ausführungsformen nicht als Beschränkung in Bezug entweder auf den Stentaufbau oder die Konstruktionsmaterialien betrachtet oder sie ist nicht in ebensolcher Hinsicht beabsichtigt.

[0008] Demzufolge ist es eine primäre Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zum Beschichten eines Stents bereitzustellen, der als eingesetzte Stentprothese zu verwenden ist, wobei die Beschichtung zur Langzeitabgabe von biologisch aktiven Materialien in der Lage ist.

[0009] Andere Aufgaben und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden dem Fachmann klar, wenn er sich mit der Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen vertraut macht.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die vorliegende Erfindung stellt Verfahren zur Herstellung einer relativ dünnen Schicht aus einem biostabilen elastomeren Material bereit, in welcher eine Menge an biologisch aktivem Material als Beschichtung auf den Oberflächen einer einsetzbaren Stentprothese verteilt ist. Der bevorzugte zu beschichtende Stent ist eine selbst-ausdehnende, röhrenförmige Stentprothese mit offenen Enden. Wenn gleich andere Materialien, einschließlich polymerer Materialien verwendet werden können, ist der röhrenförmige Stent in der bevorzugten Ausführungsform aus einem offen-geflochtenen oder feinen Einzel- oder Polyfilamentmetalldraht gebildet, der sich ohne zusammen zu fallen biegt und sich für einen transluminalen Einsatz über einen Vaskularkatheter leicht zu einer länglichen Gestalt axial verformt. Der Stent versucht spannkraftig, durch eine Entspannung in situ vorher bestimmte stabile Dimensionen anzunehmen.

[0011] Die Beschichtung wird vorzugsweise als Gemisch, Lösung oder Suspension von polymerem Material und fein verteilter biologisch aktiver Spezies,

dispergiert in einem organischem Vehikulum oder als Lösung oder Teillösung von derartiger Spezies in einem Lösungsmittel oder Vehikulum für das Polymer und/oder die biologisch aktive Spezies aufgebracht. Für den Zweck dieser Anwendung bedeutet der Begriff „fein verteilt“ jeden beliebigen Typ oder jede beliebige Größe von eingeschlossenem Material aus gelösten Molekülen durch Suspensionen, Kolloide und teilchenförmige Gemische. Das aktive Material wird in einem Trägermaterial dispergiert, bei welchem es sich um das Polymer, ein Lösungsmittel oder Beides handeln kann. Die Beschichtung wird vorzugsweise als eine Mehrzahl von relativ dünnen Schichten aufgebracht, die nacheinander in einer relativ schnellen Abfolge aufgebracht werden, und wird vorzugsweise mit dem Stent in einem radial ausgedehnten Zustand aufgebracht. Erfindungsgemäß umfasst die Beschichtung eine Initialhaftschrift oder eine untere Verbundschicht und eine obere Verbundschicht. Das Verhältnis der Beschichtungsdicke der Oberschicht zu der Unterschicht kann mit der gewünschten Wirkung und/oder dem Elutionssystem variieren. Diese liegen in verschiedenen Formulierungen vor.

[0012] Die Beschichtung kann durch Eintauchen oder Besprühen unter Verwendung von verdampfbareren Lösungsmittelmateriale mit relativ hohem Dampfdruck zur Herstellung der gewünschten Viskosität und zum raschen Aufbau der Beschichtungsschichtdicken aufgebracht werden. Das bevorzugte Verfahren basiert auf einer reziproken Sprühbeschichtung eines sich drehenden radial ausgedehnten Stents unter Einsatz einer Airbrush-Vorrichtung. Das Beschichtungsverfahren ermöglicht es, dass das Material konform an der gesamten Oberfläche der Filamente der offenen Struktur des Stents anhaftet und diese bedeckt, jedoch in einer derartigen Weise, dass die offene Gitternatur der Struktur des geflochtenen oder anderen Musters in der beschichteten Vorrichtung bewahrt wird.

[0013] Die Beschichtung wird für eine bestimmte Zeitdauer (möglicherweise einer Stunde oder mehr) zur Lösungsmittelvehikulumverdampfung einer Belüftung bei Raumtemperatur ausgesetzt. Anschließend wird das polymere Vorläufermaterial bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen gehärtet oder, wie es der Fall sein kann, das Lösungsmittel von dem gelösten Polymer abgedampft. Das Härten ist als der Prozess der Umwandlung des elastomeren oder polymeren Materials zu dem fertigen oder nützlichen Zustand durch die Anwendung von Wärme und/oder Chemikalien, die physikalisch-chemische Beladungen einschließen, definiert. Werden z. B. thermoplastische Polyurethanelastomere verwendet, kann die Lösungsmittelverdampfung bei Raumtemperatur stattfinden, was das polymere Material für eine gesteuerte Arzneimittelfreisetzung ohne weiteres Härten nützlich macht. Nicht-beschränkende Bei-

spiele für eine Härtung gemäß dieser Definition schließen die Anwendung von Wärme und/oder Chemikalien und die Verdampfung von Lösungsmitteln, was physikalisch-chemische Veränderungen herbeiführen kann, ein.

[0014] Die Belüftungszeit und -temperatur zur Härtung werden durch das jeweilige beteiligte Polymer und die jeweiligen Arzneistoffe bestimmt. Zum Beispiel sind Silikon- oder Polysiloxanmaterialien (wie Polydimethylsiloxan) erfolgreich verwendet worden. Diese Materialien werden als Präpolymer in die Beschichtungszusammensetzung eingebracht und müssen anschließend gehärtet werden. Die bevorzugten Spezies weisen relativ niedrige Härtungstemperaturen auf und sind als bei Raumtemperatur vulkanisierbare (RTV) Materialien bekannt. Einige Polydimethylsiloxanmaterialien können z. B. durch Aussetzung an Luft bei etwa 90°C für eine Zeitdauer wie 16 Stunden gehärtet werden. Ein Härtungsschritt kann sowohl nach der Aufbringung einer bestimmten Anzahl an tieferen Unterschichtschichten als auch der Oberschichtschichten oder einen einzelnen Härtungsschritt, der nach dem Vollenden der Beschichtung verwendet wird, implementiert werden.

[0015] Die beschichteten Stents können anschließend einem Nachhärtungssterilisationsverfahren unterzogen werden, das eine Behandlung mit inertem Gasplasma einschließt, und dann kann auch Gammastrahlung, Elektronenstrahlung, Ethylenoxid (ETO) oder Dampfsterilisation eingesetzt werden.

[0016] Bei der Plasmabehandlung werden nicht unter Spannung stehende beschichtete Stents in eine Reaktorkammer gegeben, und das System wird mit Stickstoff gespült, und Vakuum wird auf etwa 20–50 mTorr angelegt. Anschließend wird Inertgas (Argon, Helium oder ein Gemisch davon) zur Plasmabehandlung dem Reaktor zugeführt. Ein stark bevorzugtes Betriebsverfahren besteht aus der Verwendung von Argongas, betrieben bei einem Leistungsbereich von 200 bis 400 Watt, einer Fließgeschwindigkeit von 150–650 Standard-ml pro Minute, was mit etwa 100–450 mTorr äquivalent ist, und einer Behandlungszeit von 30 Sekunden bis etwa 5 Minuten. Die Stents können sofort nach der Plasmabehandlung entfernt werden oder für eine zusätzliche Zeitdauer, typischerweise 5 Minuten in der Argonatmosphäre verbleiben.

[0017] Nach der Argonplasmavorbehandlung werden die beschichteten und gehärteten Stents einer Gammastrahlungssterilisation, nominal bei 2,5–3,5 Mrad, unterzogen. Die Stents erfreuen sich nach der Bestrahlung einer vollständigen Elastizität, egal ob im gespannten oder ungespannten Zustand. Es wurde gefunden, dass gespannte Stents, die einer Gammastrahlungssterilisation ohne den Einsatz der Argonplasmavorbehandlung unterzogen wurden, Elastizität verlie-

ren und sich mit keiner ausreichenden oder geeigneten Geschwindigkeit erholen können.

[0018] Das elastomere Material, das einen Hauptbestandteil der Stentbeschichtung bildet, sollte bestimmte Eigenschaften aufweisen. Es ist vorzugsweise ein geeignetes hydrophobes biostabiles elastomeres Material, das sich nicht abbaut und eine Gewebeabstoßung und Gewebeentzündung minimiert, und eines, das durch sich neben der Stentimplantationsstelle befindendes Gewebe eine Einkapselung erfährt. Polymere, die für derartige Beschichtungen geeignet sind, schließen Silikone (z. B. Polysiloxane und substituierte Polysiloxane), Polyurethane (einschließlich Polycarbonateurethane), thermoplastische Elastomere im Allgemeinen, Ethylenvinylacetatcopolymer, Polyolefinelastomere, EPDM-Kautschuks und Polyamidelastomere ein. Die vorstehend genannten Materialien werden in Bezug auf die erwogene Umgebung der Erfindung als hydrophob betrachtet.

[0019] Mittel, die zum Einbringen geeignet sind, schließen Antithrobotika, Antikoagulanzen, Mittel gegen Plättchenbildung, Thrombolytika, wucherungshemmende Mittel, entzündungshemmende Mittel, Mittel, die Hyperplasie und insbesondere Restenose hemmen können, Glattmuskelzellhemmer, Antibiotika, Wachstumsfaktoren, Wachstumsfaktorhemmer, Zellhaftungshemmer, Zellhaftungsverstärker und Arzneistoffe, die die Bildung von gesundem neointimalem Gewebe, einschließlich der Endothelialzellregeneration, verbessern können, ein. Die positive Wirkung kann aus Hemmung bestimmter Zellen (z. B. Glattmuskelzellen) oder der Gewebebildung (z. B. fibromuskuläres Gewebe) herrühren, während eine unterschiedliche Zellmigration (z. B. Endothelium) und Gewebebildung (neointimales Gewebe) gefördert wird.

[0020] Die bevorzugten Materialien zum Anfertigen des geflochtenen Stents schließen Edelstahl, Tantal, Titanlegierungen, einschließlich Nitinol (ein Nickel-Titan-Legierungsmaterial mit Wärme-Memoryeffekt) und bestimmte Cobaltlegierungen, einschließlich Cobalt-Chrom-Nickel-Legierungen wie Elgiloy® und Phynox® ein. Weitere die Anfertigung betreffende Details und Details über andere Aspekte der Stents selbst können in den vorstehend genannten US-Patenten 4,655,771 und 4,954,126 an Wallsten und 5,061,275 an Wallsten et al. nachgelesen werden. Insofern zusätzliche in den vorstehend genannten Patenten enthaltene Informationen für ein Verständnis der vorliegenden Erfindung nötig sind, gelten sie als hier unter Bezugnahme eingebracht.

[0021] Verschiedene Kombinationen von Polymerbeschichtungsmaterialien können mit biologisch aktiven Spezies von Interesse abgestimmt werden, um gewünschte Wirkungen zu erzeugen, wenn sie auf

erfindungsgemäß zu implantierende Stents aufgetragen werden. Die Beladungen mit therapeutischen Materialien können Variieren. Der Einbringungsmechanismus der biologisch aktiven Spezies in die Oberflächenbeschichtung und der Ausgangsmechanismus hängen sowohl von der Natur des Oberflächenbeschichtungspolymers und dem einzubringenden Material ab. Der Freisetzungsmechanismus hängt auch von dem Einbringungsmodus ab. Das Material kann über Zwischenteilchenwege eluieren oder über den Transport oder die Diffusion durch das Einkapselungsmaterial selbst verabreicht werden.

[0022] Für die Zwecke dieser Beschreibung ist „Elution“ als ein beliebiges Freisetzungsverfahren definiert, das die Extraktion oder Freisetzung durch direkten Kontakt des Materials mit Körperflüssigkeiten durch die Zwischenteilchenwege, die mit dem Äußeren der Beschichtung verbunden sind, beinhaltet. „Transport“ oder „Diffusion“ sind derart definiert, dass sie einen Freisetzungsmechanismus einschließen, in welchem ein freigesetztes Material ein anderes Material durchläuft.

[0023] Das gewünschte Freisetzungsgeschwindigkeitsprofil kann durch Variieren der Beschichtungsdicke, der radialen Verteilung (Schicht an Schicht) von bioaktiven Materialien, das Mischverfahren, die Menge an bioaktivem Material, die Kombination von verschiedenen Matrixpolymermaterialien an verschiedenen Schichten und die Vernetzungsdichte des polymeren Materials zugeschnitten werden. Die Vernetzungsdichte ist mit der erfolgenden Vernetzungsmenge und auch der relativen Festigkeit der Matrix, die durch das jeweilige verwendete Vernetzungsmittel gebildet wird, verbunden. Dies bestimmt während des Härungsverfahrens die Vernetzungsmenge und somit die Vernetzungsdichte des Polymermaterials. Für bioaktive Materialien, die aus der vernetzten Matrix freigesetzt werden, wie Heparin erhöht eine Vernetzungsstruktur mit größerer Dichte die Freisetzungzeit.

[0024] Es ist auch einleuchtend, dass eine nicht-medizinische dünne Silikondeckschicht gegenüber einer Arzneistoff enthaltenden Deckschicht einen Vorteil bereitstellt. Ihre Oberfläche weist eine beschränkte Porosität auf und ist im Allgemeinen glatt, was weniger thrombogen sein kann und die Möglichkeit der Entwicklung einer Kalkablagerung, die am häufigsten auf der porösen Oberfläche auftritt, reduzieren kann.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0025] In den Zeichnungen, in welchen gleiche Nummern durchwegs gleiche Teile bezeichnen

[0026] ist [Fig. 1](#) ein schematisches Fließdiagramm, das die Schritte des Verfahrens der Erfindung veran-

schaulich;

[0027] stellt [Fig. 2](#) ein Freisetzungsprofil für ein mehrschichtiges System dar, das den Prozentanteil von über eine zweiwöchige Dauer freigesetztem Heparin zeigt;

[0028] stellt [Fig. 3](#) ein Freisetzungsprofil für ein mehrschichtiges System dar, das die relative Freisetzungsgeschwindigkeit von Heparin über eine zweiwöchige Dauer zeigt;

[0029] veranschaulicht [Fig. 4](#) ein Profil von Freisetzungskinetiken für verschiedene Arzneistoffbeladungen bei ähnlichen Beschichtungsdicken, wobei die Freisetzung von Heparin über eine zweiwöchige Dauer veranschaulicht wird;

[0030] veranschaulicht [Fig. 5](#) Arzneistoffelutionskinetiken bei einer vorgegebenen Beladung von Heparin über eine zweiwöchige Dauer bei unterschiedlichen Beschichtungsdicken;

[0031] veranschaulicht [Fig. 6](#) die Freisetzungskinetiken in einer Beschichtung mit einer vorgegebenen Haftschichtdicke für unterschiedliche Deckschichtdicken, wobei der Prozentanteil von Heparin in der Haftschicht und in den Deckschichten konstant gehalten wird.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0032] Erfindungsgemäß werden die Stentbeschichtungen, die biologisch aktive Materialien enthalten, für eine zeitlich gesteuerte Abgabe in situ in ein Körperlumen von Interesse vorzugsweise in vielen dünnen Schichten aus hergestellten Beschichtungslösungen oder -suspensionen aufgesprüht. Die Verfahrensschritte sind allgemein in [Fig. 1](#) veranschaulicht. Die Beschichtungslösungen oder -suspensionen werden, wie später beschrieben, bei **10** hergestellt. Die gewünschte Menge Vernetzungsmittel wird der Suspension/Lösung wie bei **12** zugesetzt, und dann wird das Material bewegt oder gerührt, um eine homogene Beschichtungszusammensetzung bei **14** herzustellen, die anschließend zu einem Aufbringungsbehälter oder einer Vorrichtung, bei welcher es sich um einen Behälter für den Sprühanstrich handeln kann, bei **16** überführt wird. Typische beispielhafte Herstellungen von Beschichtungslösungen, die für Heparin und Dexamethason verwendet wurden, werden als nächstes aufgezeigt.

Allgemeine Herstellung einer Heparinbeschichtungszusammensetzung

[0033] Silikon wurde als Polymervorläufer in einem Lösungsmittel-(Xylol)-Gemisch erhalten. Zum Beispiel wurde ein Silikonfeststoffgewichtsgehalt in Xylol von 35% von Applied Silicone, Part #40,000, bereit-

gestellt. Zuerst wurde das Silikon-Xylol-Gemisch gewogen. Der Silikonfeststoffgehalt wurde gemäß der Vendor-Analyse bestimmt. Vorberechnete Mengen an fein verteiltem Heparin (2–6 Mikron) wurden dem Silikon zugesetzt, dann wurde Tetrahydrofuran (THF), HPLC-Qualität, (Aldrich oder EM) zugesetzt. Für eine 37,5%ige Heparinbeschichtung z. B. gilt: $G(\text{Silikon}) = 5 \text{ g}$; Feststoffprozentanteil = 35%; $G(\text{Hep}) = 5 \times 0,35 \times 0,375 / (0,625) = 1,05 \text{ g}$. Die in der Beschichtungslösung benötigte THF-Menge (44 ml) wurde durch die Verwendung der Gleichung $G(\text{Silikonfeststoff})/V(\text{THF}) = 0,04$ für eine 37,5%ige Heparinbeschichtungslösung berechnet. Schließlich wurde die Vernetzungsmittellösung des Herstellers durch Verwendung einer Pasteur-P-Pipette zugesetzt. Die Vernetzungsmittelmenge wurde derart gebildet, dass das Freisetzungsgeschwindigkeitsprofil bewirkt wurde. Typischerweise wurden fünf Tropfen Vernetzungsmittellösung für jeweils fünf Gramm Silikon-Xylol-Gemisch zugesetzt. Bei dem Vernetzungsmittel kann es sich um ein beliebiges geeignetes und verträgliches Mittel, einschließlich Materialien auf Platin- und Peroxidbasis, handeln. Die Lösung wurde durch die Verwendung des Rührstabs gerührt, bis die Suspension homogen und milchig war. Die Beschichtungslösung wurde dann in einen „Farbbehälter“ in einem Zustand für die Aufbringung durch eine Airbrush überführt.

Allgemeine Herstellung einer Dexamethasonbeschichtungszusammensetzung

[0034] Silikon (35%ige Lösung wie vorstehend) wurde in ein Becherglas auf einer Mettler-Waage eingewogen. Das Gewicht der freien Alkohol- oder Acetatform von Dexamethason wurde durch das Silikongewicht, multipliziert mit 0,35 berechnet, und der gewünschte Prozentanteil von Dexamethason (1 bis 40%) und die erforderliche Menge wurden dann eingewogen. Beispiel: $G(\text{Silikon}) = 5 \text{ g}$; für eine 10%ige Dexamethasonbeschichtung, $G(\text{Dex}) = 5 \times 0,35 \times 0,1 / 0,9 = 0,194 \text{ g}$ und das in der berechneten Beschichtungslösung benötigte THF. $G(\text{Silikonfeststoff})/V(\text{THF}) = 0,06$ für eine 10%ige Dexamethasonbeschichtungslösung. Beispiel: $G(\text{Silikon}) = 5 \text{ g}$; $V(\text{THF}) = 5 \times 0,35 / 0,06 = 29,17 \text{ ml}$. Das Dexamethason wurde in einem Becherglas auf einer Analysenwaage gewogen, und die Hälfte der Gesamtmenge an THF wurde zugesetzt. Die Lösung wurde gut gerührt, um eine vollständige Auflösung des Dexamethasons zu gewährleisten. Die gerührte DEX-THF-Lösung wurde dann in den Silikonbehälter überführt. Das Becherglas wurde mit dem restlichen THF gewaschen, und dies wurde in den Silikonbehälter überführt. Das Vernetzungsmittel wurde unter Verwendung einer Pasteur-Pipette zugesetzt. Typischerweise wurden fünf Tropfen Vernetzungsmittel für fünf Gramm Silikon verwendet.

[0035] Die Aufbringung des Beschichtungsmateri-

als auf den Stent war bei sämtlichen Materialien ziemlich ähnlich und für die Heparin- und Dexamethason suspensionen, die wie in den vorstehenden Beispielen hergestellt wurden, gleich. Die aufzubringende Suspension wurde in eine Aufbringungsrichtung, typischerweise ein Farbbehälter, dar an eine Airbrush angebracht war, wie ein Badger, Modell 150, geliefert mit einer Luftdruckquelle durch einen Regulator (Norgren, 0–160 psi) überführt. Nachdem der Airbrushschlauch an die Quelle für Druckluft stromabwärts am Regulator angebracht war, wurde die Luft aufgebracht. Der Druck wurde auf etwa 1–1,7 atm (15–25 psi) eingestellt und der Düsenzustand durch Auslösen des Auslöseelements überprüft.

[0036] Jedes beliebige geeignete Verfahren kann zum Befestigen des Stents zum Besprühen verwendet werden, und Drehhalterungen wurden im Labor erfolgreich eingesetzt. Beide Enden des entspannten Stents wurden an der Halterung durch zwei elastische Halter, üblicherweise Krokodilklemmen mit einem Abstand zwischen den Klemmen befestigt, wobei der Abstand zwischen den Klemmen derart eingestellt wurde, dass der Stent in einem entspannten, ungedehnten Zustand blieb. Der Rotor wurde dann gestartet und die Drehgeschwindigkeit auf die gewünschte Beschichtungsgeschwindigkeit, nominal etwa 40 UpM, eingestellt.

[0037] Dadurch dass sich der Stent in einer im Wesentlichen horizontalen Ebene drehte, wurde die Sprühdüse derart eingestellt, dass der Abstand von der Düse zu dem Stent etwa 2–4 Zoll betrug, und die Zusammensetzung wurde im Wesentlichen horizontal aufgesprüht, indem die Airbrush entlang des Stents vom entfernten Ende des Stents zum nahen Ende und dann vom nahen Ende zum entfernten Ende in einer abtastenden Bewegung mit einer derartigen Geschwindigkeit geführt wurde, dass ein Sprühzyklus in etwa drei Stentdrehungen erfolgte. Typischerweise verging zwischen den Schichten eine Pause von weniger als einer Minute, normalerweise etwa einer halben Minute. Natürlich variierte und variiert die Anzahl an Beschichtungsschichten mit der jeweiligen Anwendung. Zum Beispiel sind für einen Beschichtungsbetrag von 3–4 mg Heparin pro cm^2 projizierte Fläche 20 Zyklen Beschichtungsaufbringung nötig, und etwa 30 ml Lösung werden für einen Durchmesser von 3,5 mm durch einen 14,5 cm langen Stent verbraucht.

[0038] Die Drehgeschwindigkeit des Motors, genauso wie die Viskosität der Zusammensetzung und die Fließgeschwindigkeit der Sprühdüse, kann natürlich, wie es zum Modifizieren der geschichteten Struktur gewünscht ist, eingestellt werden. Im Allgemeinen wurden mit den vorstehenden Gemischen die besten Ergebnisse bei Drehgeschwindigkeiten im Bereich von 30–50 UpM und mit einer Sprühdüsengeschwindigkeit im Bereich von 4–10 ml Beschichtungszusam-

mensetzung pro Minute, je nach Stentgröße, erhalten. Man kann davon ausgehen, dass eine anspruchsvollere, computergesteuerte Beschichtungsapparatur das Verfahren, das sich im Labor als durchführbar zeigte, erfolgreich automatisiert.

[0039] Etliche aufgebraute Schichten bilden das, was als Haftschrift bezeichnet wird, bei **18**, und zusätzliche obere Schichten, die eine andere Zusammensetzung in Bezug auf die polymeren Matrixmaterialien aufweisen, werden als Oberschrift wie bei **20** aufgebracht. Die Aufbringung der Oberschrift folgt derselben Beschichtungsvorgehensweise wie bei der Haftschrift, wobei die Anzahl und die Dicke der Schichten optional sind. Natürlich kann die Dicke einer beliebigen Schicht durch Modifizieren der Drehgeschwindigkeit des Stents und der Sprühbedingungen eingestellt werden. Im Allgemeinen wird die Gesamtbeschichtungsdicke durch die Anzahl an Sprühzyklen oder der dünnen Beschichtungen, die die Gesamtbeschichtung bilden, gesteuert.

[0040] Wie an **22** in [Fig. 1](#) dargestellt, wird der beschichtete Stent anschließend einem Härtungsschritt unterzogen, in welchem das Präpolymer und die Vernetzungsmittel zusammen wirken, um eine gehärtete Polymermatrix zu bilden, die die biologisch aktive Spezies enthält. Das Härtungsverfahren beinhaltet das Abdampfen des Lösungsmittels Xylol, THF usw. und das Härten und Vernetzen des Polymers. Bestimmte Silikonmaterialien können bei relativ niedrigen Temperaturen (d. h. RT-50°C gehärtet werden, was als Verfahren der Raumtemperaturvulkanisation (RTV) bekannt ist. Typischer beinhaltet jedoch das Härtungsverfahren bei höheren Temperaturen aushärtende Materialien, und die beschichteten Stents werden für eine Dauer von etwa 16 Stunden in einen Ofen bei etwa 90°C oder höher gegeben. Die Temperatur kann auf so hoch wie 150°C für Dexamethason enthaltende beschichtete Stents erhöht werden. Natürlich können die Zeit und die Temperatur mit bestimmten Silikon, Vernetzungsmitteln und biologisch aktiven Spezies variieren.

[0041] In der beschriebenen Weise beschichtete und gehärtete Stents müssen vor dem Verpacken für eine zukünftige Implantation sterilisiert werden. Zur Sterilisation ist Gammastrahlung ein bevorzugtes Verfahren, insbesondere für Heparin enthaltende Beschichtungen; allerdings wurde gefunden, dass gemäß dem Verfahren der Erfindung beschichtete und gehärtete Stents, die einer Gammasterilisation unterzogen werden, zu langsam ihre ursprüngliche Haltung zurück erlangen, wenn sie an eine Vaskular- oder andere Lumenstelle unter Verwendung eines Katheters abgegeben werden, wenn nicht zuerst ein Vorbehandlungsschritt wie bei **24** bei dem beschichteten, gehärteten Stent angewandt wird.

[0042] Der Vorbehandlungsschritt beinhaltet eine

Argonplasmabehandlung der beschichteten, gehärteten Stents in der ungezwungenen Konfiguration. Gemäß dieser Vorgehensweise werden die Stents in eine Kammer eines Plasmaoberflächenbehandlungssystems wie eines Plasma Science 350 (Hi-mont/Plasma Science, Forster City, Ca) gegeben. Das System ist mit einer Reaktorkammer und einem RF-Festzustandsgenerator, betrieben bei 13,56 MHz und 0–500 Watt Leistungsausgabe und ausgestattet mit einer vollständigen Vakuumpumpenpackung, ausgestattet. Die Reaktionskammer enthält ein ungehindertes Arbeitsvolumen von 42,55 cm (16,75 Zoll) mal 34,3 cm (13,5 Zoll) mal 44,45 cm (17,5 Zoll) in der Tiefe.

[0043] Im Plasmaverfahren werden ungezwungene, beschichtete Stents in eine Reaktorkammer gegeben, und das System wird mit Stickstoff gespült, und Vakuum wird auf 20–50 mTorr angelegt. Anschließend wird Inertgas (Argon, Helium oder ein Gemisch davon) der Reaktionskammer für die Plasmabehandlung zugeführt. Ein stark bevorzugtes Betriebsverfahren besteht aus der Verwendung von Argongas, betrieben bei einem Leistungsbereich von 200 bis 400 Watt, einer Fließgeschwindigkeit von 150–650 Standard-ml pro Minute, was mit 100–450 mTorr äquivalent ist, und einer Aussetzungszeit von 30 Sekunden bis etwa 5 Minuten. Die Stents können unmittelbar nach der Plasmabehandlung entfernt werden oder in der Argonatmosphäre für eine zusätzliche Zeitdauer, typischerweise fünf Minuten verbleiben.

[0044] Danach werden, wie bei **26** dargestellt, die Stents einer Gammastrahlung bei 2,5–3,5 Mrad ausgesetzt. Die Strahlung kann durchgeführt werden, indem sich der Stent entweder im radial ungespannten Zustand – oder im radial gespannten Zustand befindet.

[0045] In Bezug auf das blutgerinnungshemmende Material Heparin beträgt der Prozentanteil in der Haftschrift nominal etwa 20–50% und derjenige der Oberschrift etwa 0–30% aktives Material. Das Verhältnis der Beschichtungsdicke der Oberschrift zu der Haftschrift variiert von etwa 1:10 bis 1:2 und liegt vorzugsweise im Bereich von etwa 1:6 bis 1:3.

[0046] [Fig. 4](#) beschreibt die allgemeine Wirkung der Arzneistoffbeladung für Beschichtungen von ähnlicher Dicke. Die anfängliche Elutionsgeschwindigkeit nimmt mit der Arzneistoffbeladung wie in [Fig. 5](#) dargestellt zu. Die Freisetzungsgeschwindigkeit nimmt ebenfalls mit der Dicke der Beschichtung bei derselben Beladung zu, allerdings ist sie tendenziell umgekehrt proportional zu der Dicke der Oberschrift, wie durch dieselbe Arzneistoffbeladung und eine ähnliche Haftschriftdicke in [Fig. 6](#) dargestellt.

[0047] Aus den bis heute gewonnenen Daten ersichtlich ist allerdings, dass es das Verfahren der vor-

liegenden Erfindung ermöglicht, dass die Arzneistoffelutionskinetiken derart modifiziert werden können, dass die Erfordernisse der jeweiligen Stentanwendung erfüllt werden. In einer ähnlichen Weise können Stentbeschichtungen unter Verwendung einer Kombination aus zwei oder mehr Arzneistoffen hergestellt werden, und die Arzneistofffreisetzungssequenz und -geschwindigkeit können gesteuert werden. Zum Beispiel können wucherungshemmende Arzneistoffe in der Unterschicht und thrombosehemmende Arzneistoffe in der Deckschicht kombiniert werden. Auf diese Weise eluieren die thrombosehemmenden Arzneistoffe, z. B. Heparin zuerst, gefolgt von wucherungshemmenden Arzneistoffen, z. B. Dexamethason, um besser eine sichere Einkapselung des implantierten Stents zu ermöglichen.

[0048] Die Heparinkonzentrationsmessungen wurden unter Verwendung einer Standardkurve, hergestellt durch Komplexieren des Farbstoffs Azure A mit verdünnten Heparinlösungen, durchgeführt. Sechzehn Standards wurden verwendet, um die Standardkurve in einer bekannten Weise zu erstellen.

[0049] Für den Elutionstest wurden die Stents in eine Phosphatpufferlösung bei pH 7,4 in einem Inkubator bei etwa 37°C getaucht. Periodische Probenentnahmen der Lösung wurden verarbeitet, um die eluierte Heparinmenge zu bestimmen. Nach jeder Probenentnahme wurde jeder Stent in heparinfreie Pufferlösung gegeben.

[0050] Wie vorstehend angegeben, kann, während eine zulässige Beladung des elastomeren Materials mit Heparin variieren kann, im Falle von Silikonmaterialien Heparin 60% des Gesamtgewichts der Schicht übersteigen. Allerdings liegt die im Allgemeinen am vorteilhaftesten verwendete Beladung im Bereich von etwa 10 bis 45% des Gesamtgewichts der Schicht. Im Falle von Dexamethason kann die Beladung so hoch wie 50% oder mehr des Gesamtgewichts der Schicht betragen, liegt jedoch vorzugsweise im Bereich von etwa 0,4 bis 45%.

[0051] Es ist klar, dass der Mechanismus der Einbringung der biologisch aktiven Spezies in eine dünne Oberflächenbeschichtungsstruktur, die auf einen Metallstent aufgebracht werden kann, ein wichtiger Aspekt der vorliegenden Erfindung ist. Die Notwendigkeit von relativ dickwandigen Polymerelutionsstents oder von jeglichen Membranüberschichten, die mit vielen früheren Arzneistoffelutionsvorrichtungen verbunden sind, wird vermieden, genauso wie die Notwendigkeit der Verwendung von bioabbaubaren oder reabsorbierbaren Vehikulen zum Tragen der biologisch aktiven Spezies. Die Technik ermöglicht deutlich eine Langzeitabgabe und minimiert Störungen der unabhängigen mechanischen oder therapeutischen Vorteile des Stents selbst.

[0052] Beschichtungsmaterialien werden mit einer besonderen Beschichtungstechnik konstruiert, indem die Beschichtungs-/Arzneistoff-Kombination und der Arzneistoffinfusionsmechanismus berücksichtigt werden. Die Berücksichtigung der jeweiligen Form und des jeweiligen Mechanismus der Freisetzung der biologisch aktiven Spezies in der Beschichtung ermöglicht es der Technik, überragende Ergebnisse zu erzielen. Auf diese Weise kann die Abgabe der biologisch aktiven Spezies von der Beschichtungsstruktur derart zugeschnitten werden, dass sie an eine Vielfalt von Anwendungen angepasst wird.

[0053] Während die vorstehenden Beispiele Beschichtungen mit zwei verschiedenen Arzneistoffbeladungen oder Prozentanteilen des freizusetzenden biologisch aktiven Materials beschreiben, gilt dies keinesfalls als Beschränkung in Bezug auf die Erfindung, und es ist zu berücksichtigen, dass jede beliebige Anzahl an Schichten und Kombinationen von Beladungen der Schichten eingesetzt werden können. Zum Beispiel kann eine stufenweise Graduierung und Veränderung in den Beladungen der Schichten eingesetzt werden, wobei z. B. höhere Beladungen in den Innenschichten verwendet werden. Auch können Schichten verwendet werden, die überhaupt keine Arzneistoffbeladungen aufweisen. Zum Beispiel kann ein pulsierendes Heparinfreisetzungssystem durch eine Beschichtung erzielt werden, in welcher alternierende Schichten, die Heparin enthalten, zwischen unbeladene Schichten von Silikon oder anderen Materialien für einen Teil der Beschichtung sandwichförmig angeordnet sind. Mit anderen Worten ermöglicht die Erfindung eine unermessliche Anzahl an Kombinationen, die zu einem großen Ausmaß an Flexibilität in Bezug auf das Steuern der Freisetzung von biologisch aktiven Materialien in Anbetracht eines implantierten Stents führen. Jede aufgetragene Schicht beträgt typischerweise etwa 0,5 bis 15 Mikron in der Dicke. Die Gesamtanzahl an aufgespritzten Schichten kann natürlich von weniger als 10 bis mehr als 50 Schichten breit variieren; üblicherweise sind 20 bis 40 Schichten eingeschlossen. Die Gesamtdicke der Beschichtung kann ebenfalls breit variieren, kann jedoch im Allgemeinen etwa 10 bis 200 Mikron betragen.

[0054] Während das Polymer der Beschichtung ein verträgliches biostabiles elastomeres Material sein kann, das in der Lage ist, auf dem Stentmaterial als dünne Schicht anzuhafte, sind hydrophobe Materialien bevorzugt, da es gefunden wurde, dass die Freisetzung der biologisch aktiven Spezies mit derartigen Materialien im allgemeinen vorhersagbarer gesteuert werden kann. Bevorzugte Materialien schließen Silikonkautschukelastomere und insbesondere biostabile Polyurethane ein.

Patentansprüche

1. Beschichtete ausdehnbare vaskuläre Stentprothese mit einer offenen Struktur mit Filamenten, und mit einer äußeren Oberfläche, die mit einer Beschichtung bedeckt ist, welche ein hydrophobes, polymeres oder elastomeres Material umfasst, das eine Menge von darin verteiltem biologisch aktivem Material beinhaltet, wobei das Material der Beschichtung konform an den Filamenten der offenen Struktur des Stents anhaftet und diese bedeckt, **dadurch gekennzeichnet**, dass

die Beschichtung eine untere Verbundschicht und eine obere Verbundschicht, wobei das Material der Oberschicht eine andere Formulierung aufweist als die Formulierung des Materials der Unterschicht in Bezug auf das Matrixpolymermaterial, mit der Maßgabe, dass das Material der Oberschicht nicht Fibrin ist.

2. Stentprothese nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Beschichtung biostabil ist.

3. Stentprothese nach Anspruch 1 oder 2, bei welcher das Material der Beschichtung Silikon, Polyurethan, Polyamid-Elastomer, Ethylvinylacetat-Copolymer, Polyolefin-Elastomer, EPDM-Kautschuk oder einer Kombination davon umfasst.

4. Stentprothese nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung zwei verschiedene Arzneimittelbeladungen oder Prozentanteile biologisch aktiven Materials aufweist.

5. Stentprothese nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Beladung des biologisch aktiven Materials in den inneren Schichten der Beschichtung höher ist.

6. Stentprothese nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Stentprothese eine offene Gitterstruktur aufweist, die in der Beschichtung vorliegt.

7. Stentprothese nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Stentprothese aus Metall hergestellt ist.

8. Verfahren zum Beschichten einer ausdehnbaren vaskulären Stentprothese mit einer äußeren Oberfläche, die mit einer Beschichtung bedeckt ist, welche ein hydrophobes, polymeres oder elastomeres Material umfasst, das eine Menge von darin verteiltem biologisch aktivem Material beinhaltet, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst: Aufbringen mehrerer Schichten zum Bilden einer Unterschicht auf der ausdehnbaren Stentprothese als eine Mischung, Lösung oder Suspension aus hydro-

phobem, polymerem oder elastomerem Material und fein verteiltem, biologisch aktivem Material durch Sprühen oder Eintauchen, und

Aufbringen mehrerer Schichten zum Bilden einer Oberschicht auf der Unterschicht durch Sprühen oder Eintauchen, wobei das Material der Oberschicht eine andere Formulierung aufweist in Bezug auf das Matrixpolymermaterial als die Formulierung des Materials der Unterschicht.

mit der Maßgabe, dass das Material der Oberschicht nicht Fibrin ist.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der Beschichtung biostabil ist.

10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, bei welchem das Material der Beschichtung Silikon, Polyurethan, Polyamid-Elastomer, Ethylvinylacetat-Copolymer, Polyolefin-Elastomer, EPDM-Kautschuk oder eine Kombination davon umfasst.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Beladung des biologisch aktiven Materials in den inneren Schichten der elastomeren Beschichtung höher ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Stentprothese eine offene Gitterstruktur aufweist, die durch die Aufbringung der Beschichtung bewahrt ist.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Stentprothese aus Metall hergestellt ist.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass ein einziger Härtungsschritt implementiert wird, nachdem die Beschichtung vollendet ist.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass ein Härtungsschritt implementiert wird, sowohl nach Aufbringen einer bestimmten Anzahl von tieferen Unterschichtschichten als auch der Oberschichtschichten.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

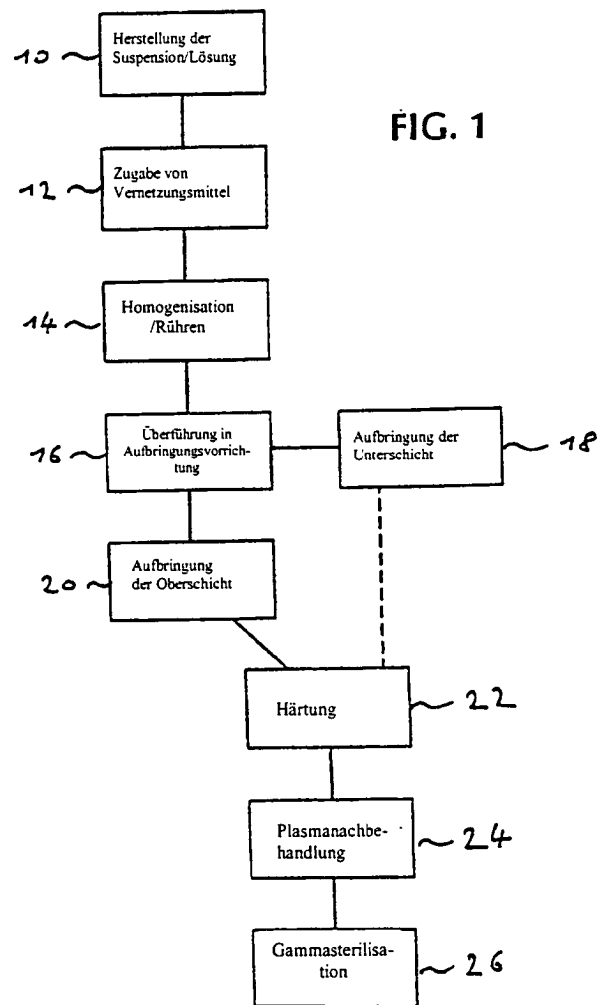
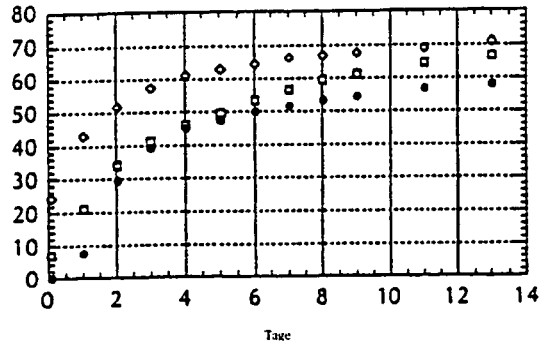
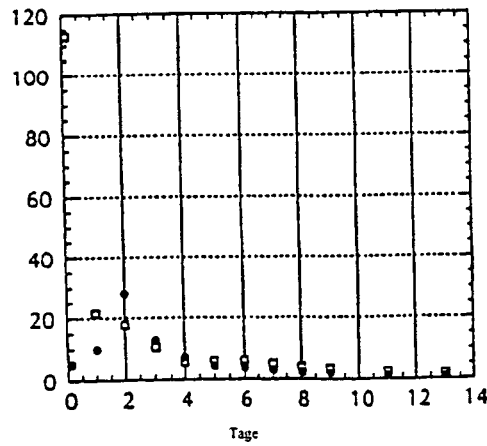


FIG. 2
%uale Heparin-
rinfreisetzung



- Haftschicht + 37,5% Hep.-Beschichtung, Oberschicht = Silikon
- Haftschicht + 37,5% Hep.-Beschichtung, Oberschicht = 16,7% Hep.-Beschichtung
- Einzelschicht 37,5% Hep.-Beschichtung

FIG. 3
Freisetzungsgeschwindigkeit
($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Std}$)



- Haftschicht + 37,5% Hep.-Beschichtung, Oberschicht = Silikon
- Haftschicht + 37,5% Hep.-Beschichtung, Oberschicht = 16,7% Hep.-Beschichtung

FIG. 4

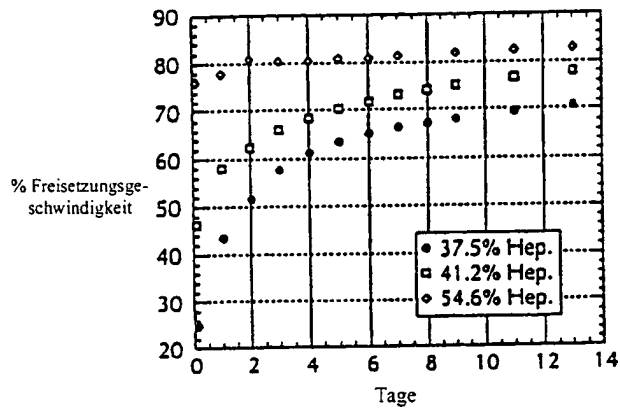


FIG. 5

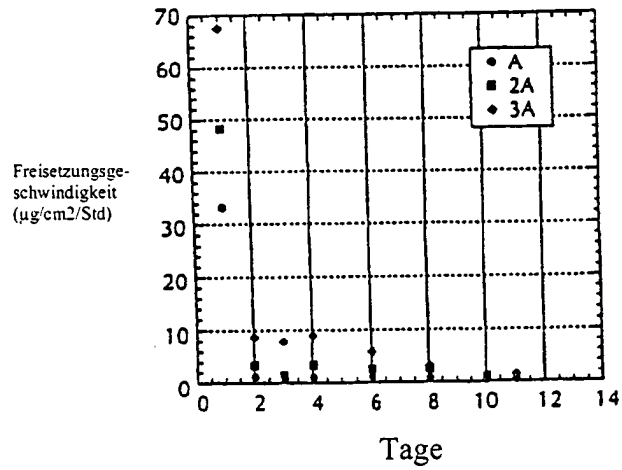


FIG. 6

