



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 32 102 T2 2007.06.28**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 107 707 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 32 102.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/40105**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 943 431.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/001890**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **29.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.06.2007**

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

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

346975 02.07.1999 US

(73) Patentinhaber:

**Boston Scientific Ltd., Hastings, Christ Church,
BB**

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, FR, GB, IE, NL

(72) Erfinder:

**YANG, Dachuan, Plymouth, MN 55442, US;
STANSLASKI, L., Joel, New Hope, MN 55427, US;
WANG, Lixiao, Maple Grove, MN 55369, US;
SMITH, R., Scott, Chaska, MN 55318, US**

(54) Bezeichnung: **BESCHICHTUNG FÜR EINEN STENT**

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 Erfindung betrifft allgemein medizinische Vorrichtungen. Insbesondere betrifft die Erfindung Stentbeschichtungen, die Wirkstoffe im Zeitablauf freisetzen können. Speziell betrifft die Erfindung eine Mischung aus zwei Copolymeren, die geeignet ist, Restenose inhibierende Wirkstoffe über eine längere Zeitspanne freizusetzen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Gefäßkrankheit ist eine führende Ursache für Tod und Invalidität in der entwickelten Welt. In den Vereinigten Staaten sind mehr als die Hälfte aller Todesfälle auf kardiovaskuläre Erkrankung zurückzuführen. Atherosklerose ist die am weitesten verbreitete Form von Gefäßkrankheit und führt zu ungenügender Blutversorgung von Körperorganen, woraus sich Herzinfarkte, Schlaganfälle und Nierenversagen ergeben können. Bei Atherosklerose handelt es sich um eine Form von Gefäßverletzung, bei der die glatten Gefäßmuskelzellen in der Arterienwand Hyperproliferation erfahren und in die Innenauskleidung (Intima) des Gefäßes eindringen und sich ausbreiten, wodurch die Gefäße für komplette Blockaden anfällig werden können, wenn lokale Blutgerinnung auftritt. Dadurch kann das von dieser Arterie versorgte Gewebe absterben. Im Fall einer Koronararterie kann diese Blockade zum Myokardinfarkt und Tod führen.

[0003] Blockaden von Koronararterien lassen sich mit Bypasschirurgie und/oder Angioplastie der Koronararterien behandeln. Anfangs mögen beide Prozeduren erfolgreich scheinen, können aber tatsächlich durch den Effekt von Restenose oder Wiederauftreten von Stenose nach einer solchen Behandlung zu nichte gemacht werden. Man geht davon aus, daß zu Restenose die Hyperproliferation glatter Gefäßmuskelzellen gehört. Insbesondere erfährt etwa ein Drittel aller angioplastisch behandelten Patienten Restenosen und Blockaden innerhalb von sechs Monaten nach dem Eingriff.

[0004] Um Gefäßblockaden aufgrund von Restenose zu verhindern, kommen Stents zum Einsatz. Nominell sind Stents Röhrenstrukturen, können massive Wände oder gitterartige Wände haben und können ballonexpandierbar oder selbstexpandierend sein. Nach Dilatation mittels eines Angioplastieballons ist das zuvor verengte Gefäß zumindest zeitweilig aufgeweitet. Ein Stent kann auf einem Katheter abgegeben und an Ort und Stelle gegen die Gefäßwände expandiert oder expandieren gelassen werden. Mit dem Stent an Ort und Stelle kann Restenose gehemmt oder nicht gehemmt werden, aber die Wahrscheinlichkeit und/oder der Grad von Blockade ist infolge der Strukturfestigkeit des Stents reduziert,

der der Einwärtskraft einer etwaigen Restenose entgegenwirkt. Restenose kann über die Länge des Stents auftreten und durch den Stent mindestens partiell abgewehrt werden. Zudem kann Restenose hinter den Enden des Stents auftreten, wo die Einwärtskräfte der Stenose auf keinerlei Widerstand treffen.

[0005] Therapeutika zur Restenosehemmung sind mit diverserem Erfolg verwendet worden. Taxol, ein Wirkstoff gegen Mikrotubuli, der aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert wird, ist beim Inhibieren einiger Krebse besonders wirksam und der Annahme nach beim Bekämpfen von Restenose effektiv. Taxol systemisch zu verabreichen kann unerwünschte Nebenwirkungen zeigen, was die lokale Verabreichung zu einer bevorzugten Behandlungsform macht.

[0006] Effektiver kann die lokale Taxolverabreichung sein, wenn sie über eine längere Zeitspanne durchgeführt wird, z. B. eine Zeitspanne, die mindestens der normalen Reaktionszeit des Körpers auf die Angioplastie entspricht. Zugleich kann erwünscht sein, eine hohe Initialdosis von Taxol über eine Anfangsperiode bereitzustellen. Die lokale Verabreichung von Taxol über Tage oder sogar Monate ist möglicherweise am effektivsten beim Inhibieren von Restenose.

[0007] Zur gesteuerten Freisetzung von Therapeutika können verschiedene Technologien genutzt werden. Bekannt sind Vorrichtungen mit einer monolithischen Schicht oder Beschichtung, in die eine heterogene Lösung und/oder Dispersion eines Wirkstoffs in einer Polymersubstanz eingebaut ist, wobei die Diffusion des Wirkstoffs geschwindigkeitsbegrenzt ist, wenn der Wirkstoff durch das Polymer zur Polymer-Flüssigkeits-Grenzfläche diffundiert und in die umliegende Flüssigkeit freigesetzt wird. In einigen Vorrichtungen ist ein löslicher Stoff auch im Polymermaterial gelöst oder dispergiert, so daß zusätzliche Poren oder Kanäle verbleiben, nachdem sich das Material auflöst. Eine Matrixvorrichtung ist allgemein auch diffusionsbegrenzt, wobei aber die Kanäle oder eine andere Innengeometrie der Vorrichtung beim Freisetzen des Wirkstoffs in die Flüssigkeit auch eine Rolle spielen. Die Kanäle können vorab vorhandene Kanäle oder Kanäle sein, die durch freigesetzten Wirkstoff oder andere lösliche Stoffe zurückbleiben.

[0008] Bei erodierbaren oder abbaubaren Vorrichtungen ist der Wirkstoff normalerweise im Polymer physikalisch immobilisiert. Der Wirkstoff kann im gesamten Polymermaterial gelöst und/oder dispergiert sein. Häufig wird das Polymermaterial durch Hydrolyse labiler Bindungen im Zeitablauf hydrolytisch abgebaut, wodurch das Polymer in die Flüssigkeit erodieren kann, was den Wirkstoff in die Flüssigkeit freisetzt. Hydrophile Polymere haben eine allgemein

schnellere Erosionsgeschwindigkeit gegenüber hydrophoben Polymeren. Man geht davon aus, daß hydrophobe Polymere eine nahezu reine Oberflächendiffusion von Wirkstoff haben, wobei die Erosion von der Oberfläche nach innen verläuft. Bei hydrophilen Polymeren wird angenommen, daß Wasser die Oberfläche des Polymers durchdringen kann, was Hydrolyse labiler Bindungen unter der Oberfläche ermöglicht und zu homogener oder Massenerosion von Polymer führen kann.

[0009] Die WO-A-98/56312 offenbart Stents, die als Medikamentenabgabeträger verwendet werden. Die Stents können aus biologisch abbaubaren Polymermaterialien gebildet sein, die unterschiedliche relative Lebenszeiten im Hinblick auf ihren Abbau besitzen.

[0010] Erwünscht wäre eine Stentbeschichtung, die ein Therapeutikum über eine längere Zeitspanne freisetzen kann. Vorteilhaft wäre eine Stentbeschichtung, die einen Wirkstoff über etwa die gleiche Zeitspanne freisetzen kann, wie sie für das Therapeutikum nötig ist. Ein Verfahren zur Steuerung der Dosiergeschwindigkeit und -periode eines Wirkstoffs durch Steuern der Zusammensetzung einer Stentbeschichtung wäre ebenfalls von Vorteil.

Zusammenfassung der Erfindung

[0011] Die Erfindung betrifft einen Stent nach Anspruch 1. Ein bevorzugter Wirkstoff ist Paclitaxel, dessen Analoga, Derivate und Kombinationen. Die Beschichtung kann eine Mischung aus einem ersten Copolymer mit einer ersten, hohen Freisetzungsgeschwindigkeit bzw. -rate und einem zweiten Copolymer mit einer zweiten, geringeren Freisetzungsgeschwindigkeit bzw. -rate relativ zur ersten Freisetzungsgeschwindigkeit aufweisen. Vorzugsweise sind das erste und zweite Copolymer erodierbar oder biologisch abbaubar. In einer Ausführungsform ist das erste Copolymer hydrophiler als das zweite Copolymer. In einer Ausführungsform weist das erste Copolymer ein Polymilchsäure/Polyethylenoxid-(PLA-PEO-)Copolymer auf, und das zweite Copolymer weist ein Polymilchsäure/Polycaprolacton-(PLA-PCL-)Copolymer auf.

[0012] Die relativen Mengen und Dosiergeschwindigkeiten von Wirkstoff, der im Zeitablauf abgegeben wird, lassen sich durch Steuern der relativen Mengen der schneller freisetzenden Polymere relativ zu den langsamer freisetzenden Polymeren steuern. Für höhere Anfangsfreisetzungsraten kann der Anteil von schneller freisetzendem Polymer relativ zum langsamer freisetzenden Polymer erhöht sein. Soll der Großteil der Dosis über eine lange Zeitspanne freigesetzt werden, kann der Großteil des Polymers das langsamer freisetzende Polymer sein. Beschichten läßt sich der Stent durch Bespritzen bzw. -sprühen

des Stents mit einer Lösung oder Dispersion aus Polymer, Wirkstoff und Lösungsmittel. Das Lösungsmittel kann verdampft werden, was eine Beschichtung aus Polymer und Wirkstoff zurückläßt. Der Wirkstoff kann im Polymer gelöst und/oder dispergiert sein. In einigen Ausführungsformen können die Copolymere über dem Stentkörper extrudiert sein.

[0013] Im Gebrauch kann der Stent in seine Position in einem Körpergefäß, z. B. einem Koronargefäß, nach einem solchen Verfahren wie Angioplastie platziert werden. Der Stent kann in seiner Position belassen werden, und die erodierbare oder biologisch abbaubare Beschichtung kann sich abbauen. Während sich die Polymerbeschichtung abbaut, kann der Wirkstoff in die Gefäßwände absorbiert werden.

Beschreibung der Zeichnungen

[0014] [Fig. 1](#) ist eine Perspektivansicht eines Stents gemäß einer exemplarischen Ausführungsform der Erfindung;

[0015] [Fig. 2](#) ist eine Perspektivansicht eines weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen Stents; und

[0016] [Fig. 3](#) ist eine vergrößerte Teildraufsicht auf den Stent von [Fig. 1](#) und veranschaulicht die darauf angeordnete Polymerbeschichtung der Erfindung.

Nähere Beschreibung der Erfindung

[0017] Die Erfindung weist einen Stent mit einer Polymerbeschichtung zum Abgeben eines biologischen Wirkstoffs oder eines anderen Therapeutikums über eine beabsichtigte Zeitspanne auf. Die Polymerbeschichtung weist ein erstes Polymer und ein zweites Polymer auf, wobei das erste Polymer allein den Wirkstoff mit einer schnelleren Geschwindigkeit als das zweite Polymer allein freisetzen und damit den durch das erste Polymer immobilisierten Wirkstoff in kürzerer Zeit relativ zum zweiten Polymer erschöpfen würde. In bevorzugten Ausführungsformen ist das erste Polymer hydrophil, und das zweite Polymer ist hydrophob.

[0018] Mit Bezug auf die Zeichnungen, in denen gleiche Bezugszahlen durchweg gleiche Elemente in den mehreren Ansichten bezeichnen, zeigt [Fig. 1](#) eine Perspektivansicht eines erfindungsgemäßen Stents **10** in einer nicht expandierten Form. Der Skelettrahmen des Stents **10** weist vorzugsweise drahtartige Teile **12** auf, die ein charakteristisches, sich wiederholendes Serpentinmuster bilden. Dieses sich wiederholende Serpentinmuster besteht aus zahlreichen U-förmigen Kurven **14**. Die Flächen in den U-förmigen Kurven **14** sind bei **16** offen. Ohne erkennbaren Anfang oder erkennbares Ende dieses Serpentinmusters bilden die Drähte **12** expandierbare Serpentinelemente **18**. Die Serpentinele-

mente **18** sind entlang der Längsachse des Stents **10** so angeordnet, daß die U-förmigen Kurven **14** aneinanderstoßender Serpentinelemente **18** über ein Verbindungselement **20** verbunden sein können. Durch die Verbindungselemente **20** ist ein kontinuierliches Gerüst aus Drähten **12** zwischen den zahlreichen Serpentinelementen **18** gebildet, die den Stent **10** bilden.

[0019] [Fig. 2](#) zeigt eine Perspektivansicht eines weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen Stents **110**. Auch dieser Stent **110** hat ein kontinuierliches Gerüst aus Drähten **112**. Allerdings bleibt dieses Gerüst durch ein sich wiederholendes, rechtwinklig gemustertes Element **114** aufrecht erhalten. Die Flächen in den rechtwinkligen Drahtelementen **114** sind bei **116** offen. Die rechtwinkligen Drahtelemente **114** sind in Längsrichtung entlang der Längsachse des Stents **110** ausgerichtet. Benachbarte rechtwinklige Drahtelemente **114** sind mit dem halben Längsabstand eines ähnlichen rechtwinkligen Drahtelements **114** zueinander versetzt. Das Ende des Stents ist durch die komplette Vervollständigung eines rechtwinkligen Drahtelements **114** und das anschließende offene Ende **122** des benachbarten rechtwinkligen Drahtelements gebildet. Somit haben die Enden des Stents eine Konfiguration mit abwechselnd offenen und geschlossenen Drähten.

[0020] Diese Stents stehen exemplarisch für Stents, die die Erfindung beinhalten kann. Offenbart sind diese und andere geeignete Stents in der WO-A-98/56312.

[0021] In seinem Gebrauch zur Beschreibung des Rahmenmaterials sollte "Draht" nicht fälschlicherweise auf Metallmaterialien begrenzt werden. Tatsächlich kann der die Stents **10** und **110** bildende "Draht" aus jedem biokompatiblen Material bestehen, das die strukturellen und mechanischen Eigenschaften besitzt, die zum Abstützen eines erkrankten Gefäßes notwendig sind. Somit sind sowohl Metall- als auch Polymermaterialien geeignet. Zu Beispielen für bevorzugte biokompatible Metallmaterialien zählen Edelstahl, Tantal, Nitinol und Gold. Bevorzugte Polymermaterialien können aus der unmittelbar folgenden Aufstellung ausgewählt sein, die nicht erschöpfend ist:

Poly(L-lactid) (PLLA), Poly(D,L-lactid) (PLA), Polyglycolid (PGA), Poly(L-lactid-co-D,L-lactid) (PLLA/PLA), Poly(L-lactid-co-glycolid) (PLLA/PGA), Poly(D,L-lactid-co-glycolid) (PLA/PGA), Poly(glycolid-co-trimethylencarbonat) (PGA/PTMC), Polyethylenoxid (PEO), Polydioxanon (PDS), Polycaprolacton (PCL), Polyhydroxybutyrat (PHBT), Poly(phosphazene), Poly(D,L-lactid-co-caprolacton) (PLA/PCL), Poly(glycolid-co-caprolacton) (PGA/PCL), Polyanhydride (PAN), Poly(orthoester), Poly(phosphatester), Poly(aminosäure), Poly(hydroxybutyrat), Polyacrylat, Polyacrylamid, Poly(hydroxyethylmethacrylat), Elas-

tin-Polypeptid-Copolymer, Polyurethan, Polysiloxan und deren Copolymere.

[0022] Das Skelettgerüst der Stents kann ebenfalls durch verschiedene Verfahren hergestellt sein. Das Gerüst kann geschweißt oder geformt sein oder aus Filamenten oder Fasern bestehen, die gewickelt oder miteinander verflochten sind, um eine kontinuierliche Struktur zu bilden.

[0023] Oft ist es nützlich, das lokalisierte Gebiet eines erkrankten Gefäßes sowohl mit einem Stent zu versehen als auch zu behandeln. Daher kann ein Therapeutikum in ein Polymer eingebaut und auf den Stent **10** als Polymeroberflächenbehandlung aufgetragen sein. Der Einbau eines Therapeutikums in eine Oberflächenbehandlung erhöht stark den Anwendungsbereich dieser medizinischen Vorrichtung durch Überführen des Stents in ein Medikamentenabgabesystem. Medikamente und Behandlungen, die Thrombose hemmende Mittel, Gefäßneubildung hemmende Mittel, wachstumshemmende Mittel, Wachstumsfaktoren und Radiochemikalien nutzen, lassen sich leicht aus dem Inneren der Matrix der Polymeroberflächenbehandlung freisetzen. Zu spezifischen Beispielen für bevorzugte Therapeutika zählen Angiopeptin, Colchicin, Lovastatin, Trepidil, Ticlopidin, Hirudin, Taxol, Heparin und Wachstumsfaktoren VEGF, TGF-Beta, IGF, PDGF und FGF.

[0024] Das Auftragen einer solchen Oberflächenbehandlung wird allgemein mit Hilfe eines Tauch- oder Spritz- bzw. Sprühverfahrens erreicht. Für jedes Verfahren ist ein Lösungsmittelträger bevorzugt, um das Therapeutikum in der Polymermatrix einzubauen. Vorzugsweise verfügt die aufgetragene Mischung über ein Lösungsmittel, ein Polymer und ein Therapeutikum, wobei das Lösungsmittel anschließend verdampft, um eine Polymerbeschichtung **30** gemäß [Fig. 3](#) zu hinterlassen.

[0025] Wie zuvor angegeben, betrifft die Erfindung eine Polymerbeschichtung, in die ein freisetzbare Therapeutikum eingebaut ist, wobei nach Implantation die Freisetzungsrates und -dauer des Wirkstoffs so gesteuert sein können, daß sie ausgewählte Parameter haben, die die Behandlung optimieren. Festgestellt wurde, daß ausgewählte Verhältnisse einer Mischung aus einem hydrophilen Polymer und einem hydrophoben Polymer für die gewünschte Steuerung der Medikamentenfreisetzung sorgen.

[0026] In einer bevorzugten Ausführungsform weist das hydrophile Polymer ein Copolymer von Polymilchsäure (PLA) und Polyethylenoxid (PEO) auf. In einer bevorzugten Ausführungsform weist das zweite Polymer ein Copolymer von Polymilchsäure (PLA) und Poly(caprolacton) (PCL) auf. Das PLA-PEO-Copolymer ist hydrophil und erodiert schneller relativ zu einem ähnlichen hydrophoben Polymer in der Körpe-

rumgebung, in der der beschichtete Stent positioniert ist. Das PLA-PCL-Copolymer ist hydrophob und baut sich langsamer als ein vergleichbares hydrophiles Polymer ab. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Polymerbeschichtung aus einer Mischung aus PLA-PCL und PLA-PEO gebildet. In bevorzugten Ausführungsformen hat das hydrophile Polymer ein Molekulargewicht über etwa 10.000 (Mn), und das zweite Polymer hat ein Molekulargewicht über etwa 20.000 (Mn).

[0027] Die Bildung von PLA-PEO-Copolymeren ist dem Fachmann bekannt. Sie dazu z. B. die US-A-5476909 und 5548035. Auch die Bildung von PLA-PCL-Copolymeren ist dem Fachmann bekannt. Siehe dazu z. B. die US-A-5470829.

[0028] Eine bevorzugte Ausführungsform weist etwa 20 Gew.-% PLA-PEO- und etwa 80 Gew.-% PLA-PCL-Copolymer auf. Eine weitere Ausführungsform weist etwa 50 Gew.-% PLA-PEO-Copolymer und etwa 50 Gew.-% PLA-PCL-Copolymer auf. Die Ausführungsform mit etwa 20% PLA-PEO und 80% PLA-PCL gibt den Wirkstoff über eine längere Zeitspanne, aber mit einer geringeren Anfangsfreisetzung als die Ausführungsform mit der 50%/50% PLA-PEO/PLA-PCL-Kombination ab. Die relativen Mengen von PLA-PEO und PLA-PCL lassen sich einstellen, um die gewünschte Kombination aus hoher Anfangsdosiergeschwindigkeit und anschließender geringerer, aber länger anhaltender Dosiergeschwindigkeit zu erreichen.

[0029] In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Wirkstoff oder das Therapeutikum ein Restenose inhibierendes Mittel. Ein bevorzugtes Restenose inhibierendes Mittel weist ein Mikrotubuli stabilisierendes Mittel auf, z. B. Taxol, Paclitaxel, deren Analoga, Derivate und Mischungen. Beispielsweise gehören zu Derivaten, die zum Gebrauch in der Erfindung als geeignet gelten, 2'-Succinyl-Taxol, 2'-Succinyl-Taxoltriethanolamin, 2'-Glutaryl-Taxol, 2'-Glutaryl-Taxoltriethanolaminsalz, 2'-o-Ester mit N-(Dimethylaminoethyl)glutamin und 2'-O-Ester mit N-(Dimethylaminoethyl)glutamidhydrochloridsalz.

[0030] Das Taxol kann in den Polymermaterialien gelöst oder dispergiert sein, und die Polymermaterialien können am Stentkörper haften. In Ausführungsformen mit einer gemischten Kombination aus PLA-PEO und PLA-PCL kann die Polymerkombination auf den Stent gespritzt bzw. -sprüht, durch Eintauchen aufgebracht oder extrudiert sein.

[0031] Die Polymerbeschichtung der Erfindung kann mit verschiedenen Stents verwendet werden. Einen bevorzugten Einsatz findet die Beschichtung für Koronarstents. Die Stents können nach Angioplastie verwendet werden, um Restenose zu hemmen. Der Stentkörper kann dazu dienen, das Gefäß

gegen etwaige Restenose offen zu halten und den Restenose inhibierenden Wirkstoff abzugeben. In einer Ausführungsform ist die Beschichtung im wesentlichen kontinuierlich über den Stentkörper. In einer weiteren Ausführungsform liegt die Beschichtung primär über der Stentstruktur, aber nicht über den Öffnungen. Beispielsweise kann in einem Stent, der aus einem Drahtmaschenmaterial gebildet ist, die Beschichtung eng an den Drähten haften, ohne die Öffnungen dazwischen abzudecken.

[0032] Im Gebrauch kann ein erfindungsgemäßer Stent entsprechend dem gewünschten Freisetzungsdosierprofil ausgewählt und dem behandelnden Arzt zur Verfügung gestellt werden. Nach einem Angioplastieverfahren kann der beschichtete Stent mit dem Restenose inhibierenden Wirkstoff zum stenosierten, kürzlich dilatierten Koronararterienbereich abgegeben werden. Die Abgabe kann mit Hilfe von Verfahren erreicht werden, die dem Fachmann bekannt sind, z. B. Anordnen des Stents auf einem inflatableren Ballon, der am distalen Ende eines Katheters angeordnet ist. Ist der Stent in seine Position nahe dem dilatierten Bereich vorgeschoben, kann der Stent nach außen gedrückt und in seine Position an den Gefäßinnenwänden aufgeweitet werden. Ist der Stent selbstexpandierend, kann der Stent abgegeben werden, indem der Stent aus dem Inneren einer Abgabevorrichtung gesetzt wird, wodurch der Stent an die Gefäßinnenwände expandieren kann. Bei seiner Freisetzung aus der erodierenden Polymerbeschichtung kann der Wirkstoff durch die Gefäßinnenwände absorbiert werden. Im Lauf der Zeit wird die Polymerbeschichtung durch Körperflüssigkeiten erodiert.

[0033] Zahlreiche Vorteile der durch dieses Dokument erfaßten Erfindung wurden in der vorstehenden Beschreibung dargelegt. Allerdings wird klar sein, daß diese Offenbarung in vielerlei Hinsicht nur zur Veranschaulichung dient. Änderungen können in Einzelheiten vorgenommen werden, insbesondere hinsichtlich Form, Größe und Anordnung von Teilen, ohne vom Schutzzumfang der Erfindung abzuweichen. Natürlich ist der Schutzzumfang der Erfindung durch die beigefügten Ansprüche festgelegt.

Patentansprüche

1. Stent zum steuerbaren Freisetzen eines biologischen Wirkstoffs über eine lange Zeitspanne mit: einem Stentkörper; einem biologischen Wirkstoff; und einem Mittel zum Haftlassen des Wirkstoffs am Stentkörper und steuerbaren Freisetzen des Wirkstoffs vom Stentkörper im Zeitablauf, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Mittel zum steuerbaren Freisetzen des Wirkstoffs eine Mischung aus einem ersten Mittel zum Freisetzen des Wirkstoffs mit einer ersten Rate und einem zweiten Mittel zum Freisetzen

des Wirkstoffs mit einer zweiten Rate aufweist, wobei die erste Rate schneller als die zweite Rate ist.

2. Stent nach Anspruch 1, wobei das erste Mittel zum Freisetzen ein bioabsorbierbares Polymermaterial aufweist, und das zweite Mittel zum Freisetzen ein bioabsorbierbares Polymermaterial aufweist, wobei das erste Mittel schneller als das zweite Mittel absorbiert wird.

3. Stent nach Anspruch 1, wobei der biologische Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Paclitaxel, Paclitaxelanaloga, Paclitaxelderivaten und deren Kombinationen besteht.

4. Stent nach Anspruch 1, wobei das Mittel zum Haftenlassen und steuerbaren Freisetzen eine Beschichtung ist, die über mindestens einem Abschnitt des Stentkörpers angeordnet ist, wobei die Beschichtung den biologischen Wirkstoff, das erste Mittel und das zweite Mittel aufweist.

5. Stent nach Anspruch 4, wobei das erste Mittel ein erstes Copolymer aufweist und das zweite Mittel ein zweites Copolymer aufweist.

6. Stent nach Anspruch 4, wobei das erste Mittel ein PLA-PEO-Copolymer aufweist und das zweite Mittel ein PLA-PCL-Copolymer aufweist.

7. Stent nach einem der Ansprüche 4 bis 6, wobei der biologische Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Thrombose hemmenden Mitteln, Gefäßneubildung hemmenden Mitteln, wachstumshemmenden Mitteln, Wachstumsfaktoren, Radiochemikalien und Lovastatin besteht.

8. Stent nach Anspruch 7, wobei das Thrombose hemmende Mittel Heparin oder Ticlopidin ist.

9. Stent nach Anspruch 7, wobei das Gefäßneubildung hemmende Mittel Trapidil ist.

10. Stent nach Anspruch 7, wobei das wachstumshemmende Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Angiopeptin, Colchicin, Hirudin, Paclitaxel, Paclitaxelanaloga, Paclitaxelderivaten und deren Kombinationen besteht.

11. Stent nach Anspruch 7, wobei die Wachstumsfaktoren aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus VEGF, TGF-Beta, IGF, PDGF und FGF besteht.

12. Stent nach Anspruch 5, wobei das erste Copolymer hydrophil ist.

13. Stent nach Anspruch 5, wobei das zweite Copolymer hydrophob ist.

14. Stent nach Anspruch 5, wobei das erste Co-

polymer hydrophil und das zweite Copolymer hydrophob ist.

15. Stent nach Anspruch 5, wobei das erste Copolymer Polymilchsäure/Polyethylenoxid aufweist.

16. Stent nach Anspruch 5, wobei das zweite Copolymer Polymilchsäure/Polycaprolacton aufweist.

17. Stent nach Anspruch 5, wobei die Beschichtung etwa 20 Gew.-% Polymilchsäure/Polyethylenoxid und etwa 80 Gew.-% Polymilchsäure/Polycaprolacton aufweist.

18. Stent nach Anspruch 5, wobei die Mischung etwa 50 Gew.-% eines Copolymers von Polymilchsäure/Polyethylenoxid und etwa 50 Gew.-% eines Copolymers von Polymilchsäure/Polycaprolacton aufweist.

19. Stent nach Anspruch 4, wobei der biologische Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Paclitaxel, Paclitaxelanaloga, Paclitaxelderivaten und deren Kombinationen besteht.

20. Stent nach Anspruch 19, wobei die Paclitaxelderivate aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus 2'-Succinyl-Taxol, 2'-Succinyl-Taxoltriethanolamin, 2'-Glutaryl-Taxol, 2'-Glutaryl-Taxoltriethanolaminsalz, 2'-O-Ester mit N-(Dimethylaminoethyl)glutamin und 2'-O-Ester mit N-(Dimethylaminoethyl)glutamidhydrochloridsalz besteht.

21. Verfahren zur Herstellung einer implantierbaren Stentprothese zum Abgeben eines biologischen Wirkstoffs an einen Patienten, wobei das Verfahren die folgenden Schritte aufweist:

(a) Bereitstellen eines Stentkörpers mit einer Oberfläche, die zur Exposition gegenüber Körpergewebe des Patienten geeignet ist; und

(b) Auftragen einer Beschichtung über mindestens einem Abschnitt der Oberfläche; wobei die Beschichtung aufweist: (i) einen biologischen Wirkstoff; und (ii) eine Mischung aus einem ersten Mittel zum Freisetzen des biologischen Wirkstoffs und einem zweiten Mittel zum Freisetzen des biologischen Wirkstoffs, wobei das erste Mittel den biologischen Wirkstoff mit einer ersten Rate freisetzt und das zweite Mittel den biologischen Wirkstoff mit einer zweiten Rate freisetzt und wobei die zweite Rate langsamer als die erste Rate ist.

22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei das erste Mittel ein erstes Copolymer aufweist, und das zweite Mittel ein zweites Copolymer aufweist.

23. Verfahren nach Anspruch 21, wobei der biologische Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Thrombose hemmenden Mitteln, Gefäßneubildung hemmenden Mitteln, wachstumshemmenden

Mitteln, Wachstumsfaktoren, Radiochemikalien und Lovastatin besteht.

24. Verfahren nach Anspruch 23, wobei das Thrombose hemmende Mittel Heparin oder Ticlopidin ist.

25. Verfahren nach Anspruch 23, wobei das Gefäßneubildung hemmende Mittel Trapidil ist.

26. Verfahren nach Anspruch 23, wobei das wachstumshemmende Mittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Angiopeptin, Colchicin, Hirudin, Paclitaxel, Paclitaxelanaloga, Paclitaxelderivaten und deren Kombinationen besteht.

27. Verfahren nach Anspruch 23, wobei die Wachstumsfaktoren aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus VEGF, TGF-Beta, IGF, PDGF und FGF besteht.

28. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das erste Copolymer hydrophil ist.

29. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das zweite Copolymer hydrophob ist.

30. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das erste Copolymer Polymilchsäure/Polyethylenoxid aufweist.

31. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das zweite Copolymer Polymilchsäure/Polycaprolacton aufweist.

32. Verfahren nach Anspruch 22, wobei das erste Copolymer Polymilchsäure/Polyethylenoxid aufweist, und das zweite Copolymer Polymilchsäure/Polycaprolacton aufweist.

33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei die Beschichtung etwa 20 Gew.-% Polymilchsäure/Polyethylenoxid und etwa 80 Gew.-% Polymilchsäure/Polycaprolacton aufweist.

34. Verfahren nach Anspruch 32, wobei die Beschichtung etwa 50 Gew.-% Polymilchsäure/Polyethylenoxid und etwa 50 Gew.-% Polymilchsäure/Polycaprolacton aufweist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen



