



(10) **DE 10 2012 208 615 A1** 2013.11.28

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2012 208 615.3**

(22) Anmeldetag: **23.05.2012**

(43) Offenlegungstag: **28.11.2013**

(51) Int Cl.: **A61L 27/54 (2012.01)**

A61L 27/50 (2012.01)

(71) Anmelder:
Universität Rostock, 18055, Rostock, DE

(74) Vertreter:
Schnick & Garrels Patentanwälte, 18057, Rostock, DE

(72) Erfinder:
Vehse, Mark, 18225, Kühlungsborn, DE; Seitz, Hermann, Prof. Dr.-Ing., 18055, Rostock, DE; Grabow, Niels, Dr. Ing., 18055, Rostock, DE; Schmitz, Klaus-Peter, Prof. Dr., 18119, Rostock, DE; Senz, Volkmar, Dr., 18057, Rostock, DE; Sternberg, Katrin, Prof. Dr., 18057, Rostock, DE

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

| | | |
|-----------|-------------------------|-----------|
| US | 6 273 908 | B1 |
| US | 7 354 519 | B1 |
| US | 7 875 069 | B2 |
| US | 2004 / 0 117 005 | A1 |
| US | 2009 / 0 319 026 | A1 |
| US | 2012 / 0 109 284 | A1 |
| WO | 02/ 032 347 | A2 |
| WO | 2005/ 025 455 | A2 |

Anonymus: Direct deposition methods and materials enabling luminal coating for medical devices. In: IP.com Journal, 2006, Vol. 6, IPCOM 000140788D

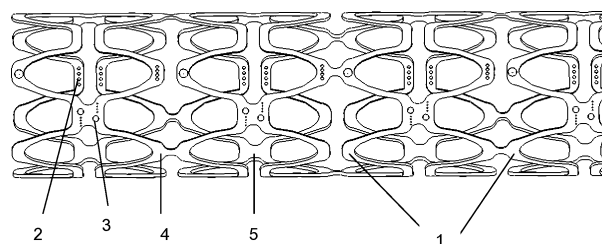
Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Wirkstoff freisetzendes Implantat und Verfahren und Vorrichtung zur seiner Herstellung**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung ist dem Gebiet der Wirkstoff freisetzenden Implantate, insbesondere Stents zuzuordnen. Es soll ein Stent mit Wirkstoffdepots sowohl auf der luminalen als auch abluminalen Seite sowie ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Herstellung eines solchen Stents entwickelt werden.

Das erfindungsgemäße Wirkstoff freisetzende Implantat besteht aus einem expandierbaren Gittergerüst in zylindrischer Form, wobei das Gittergerüst aus miteinander verbundenen Stegen besteht, die eine im Allgemeinen gleichförmige Dicke aufweisen und auf deren Oberfläche Depots für Wirkstoffe angeordnet sind. Erfindungsgemäß sind die Depots als räumlich getrennte Kavitäten in regelmäßiger oder unregelmäßiger Anordnung auf der luminalen und abluminalen Seite der Stege angeordnet. Die Kavitäten auf der luminalen und der abluminalen Seite der Stege können in ihrer Form und Größe gleich oder unterschiedlich sein und je nach Füllmaterial, Wirkstoffbeladung oder weiterer beeinflussender Faktoren gleiche oder unterschiedliche Durchmesser und Tiefen besitzen. Dabei können die Tiefen der Kavitäten von einem μm bis zu ca. 90% der Stegdicke des Implantats variieren.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung ist dem Gebiet der Wirkstoff freisetzenden Implantate, insbesondere Stents zuzuordnen.

[0002] In der Medizintechnik finden mit Medikamenten beschichtete Stents (drug eluting stents – DES) mit einer lokalen Wirkstofffreisetzung immer breitere Anwendungsfelder. Die Beladung mit Wirkstoffen, wie Pharmaka und Biomolekülen soll die Einheilung der Stentmaterialien gezielt steuern. So sollen z.B. durch die Verringerung von entzündlichen und thrombogenen Prozessen sowie durch die Inhibition der Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen in-Stent-Restenosen verhindert werden. Derzeit wird der Stentgrundkörper entweder mit einer wirkstoffbeladenen Polymerschicht überzogen, oder es werden Wirkstoffdepots mittels Laserbearbeitung in oder auf die Oberfläche eingebracht, mit Wirkstoffen gefüllt und mit Polymeren abgedeckt.

[0003] Z.B. wurden für Koronarstents verschiedenste Polymere auf ihre Eignung als polymere Beschichtungsträger bzw. Stentgrundmaterial geprüft. Als nicht abbaubare Polymere wurden beispielsweise Polyurethane (PUR), Silikone, Polymethacrylate (PMA), Poly(ethylen-co-vinylacetat) (PEVA), Poly(styren-b-isobutylen-b-styren) (SIBS), Polyorganophosphazene und Polyethylen-terephthalat (PET) untersucht. Als biodegradierbare Polymermatrizes synthetischen oder natürlichen Ursprungs wurden unter anderem Polylactid (PLA) und Copolymere, Poly(ϵ -caprolacton) (PCL), Polyorthoester (POE), Poly(3-hydroxybuttersäure)(P(3HB)), Fibrin, Hyaluronsäure (HA), Chitosan und auf Poly(L-lysin)-basierende Polymere verwendet. Zur Verhinderung von Thrombosen nach Stentimplantation wurden außerdem Stents mit Heparin, Hirudin und Phosphorylcholin-Polymeren beschichtet. Als äußerst biokompatible und somit zu bevorzugende Polymere für DES-Beschichtungen werden in der aktuellen Diskussion angesehen: PUR und PET als biostabile sowie PLA und Copolymere, vor allem PLGA, als biodegradierbare Polymermatrizes.

[0004] Es wurden in zahlreichen Studien unterschiedliche antiproliferative und antiinflammatorische Substanzen für koronare DES erprobt, die in Polymerträger unterschiedlicher chemischer und physikalischer Zusammensetzung eingebracht oder direkt auf die Stents aufgebracht. Mit dem Ziel der Verhinderung von Thrombosen kommen Thrombozytenaggregationshemmer zur Anwendung, die in die Polymermatrix inkorporiert wurden. Darüber hinaus wurden zur Inhibition der In-Stent-Restenose Substanzen untersucht, die die Migration von glatten Muskelzellen in das Blutgefäßlumen hemmen und/oder die Umbauprozesse der extrazellulären Matrix (Extracellulär Matrix, ECM) beeinflussen. Zur Beschleunigung

des Heilungsprozesses und der Stentendothelialisierung wurden Wirkstoffe getestet, die eine differenzielle Wirkung auf die Gefäßwandzellen ausüben, indem sie die glatten Muskelzellen in ihrer Proliferation und Migration hemmen, gleichzeitig aber eine Proliferationssteigerung der Endothelzellen bewirken. Außerdem wurde zur Förderung der Endothelialisierung der humane, rekombinante vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) lokal in die Stentimplantationszone appliziert.

[0005] Neben dem Konzept der klassischen DES werden weiterhin Ansätze zur Stimulierung der Endothelzellbesiedelung unter Bildung von Endothelzellmonolayern auf der Stentoberfläche verfolgt. In aktuellen Studien wird jedoch aufgrund der Instabilität der auf der Stentoberfläche generierten Zellschichten nicht mehr die Vorbesiedelung der Stentoberflächen mit Endothelzellen favorisiert, sondern die Beschichtung von Stents mit monoklonalen, spezifisch auf endotheliale Progenitorzellen (Endothelial Progenitor Cells, EPC) wirkenden Antikörpern, wie Anti-CD 34, die die im Blut natürlich vorkommenden EPCs auf der Stentoberfläche binden sollen. Da die Endothelzerstörung infolge Stentimplantation zu einer Reduzierung der Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) führt, wurden NO-Donatoren getestet. Es kamen in diesem Zusammenhang auch gentherapeutische Verfahren zur Anwendung, bei denen durch das adenovirale Einbringen von mit eNOS transfizierten glatten Muskelzellen die eNOS-Aktivität erfolgreich wiederhergestellt werden konnte, was zu einer reduzierten Neointimaprolieration führte. Außerdem wurden zur Förderung der Stentendothelialisierung und zur Verhinderung von späten Stentthrombosen Kombinationsansätze verfolgt, bei denen beispielsweise das auf die glatten Muskelzellen antiproliferativ wirkende Sirolimus mit dem die Endothelzellproliferation fördernden humanen Östrogen 17 β -Estradiol in einer Stentbeschichtung vereint wurde. Ein weiteres Beispiel für ein kombiniertes DES-Konzept stellt dar, auf dessen Oberfläche das vorwiegend antiphlogistisch wirkende Pimecrolimus und das antiproliferativ wirkende Paclitaxel in Wirkstoffdepots installiert wurde.

[0006] Die Beladung von Stentoberflächen erfolgt nach heutigem Stand der Wissenschaft und Technik über die folgenden 3 Varianten:

[0007] Variante 1. Das Implantat wird mit einem Polymer-Wirkstoff-Gemisch überzogen. Dies kann mittels Dip-Coating oder Spraycoating erfolgen. Auch ist die gezielte Beladung der Stege (Struts) von Stents mittels Piezo-Dispenser beschrieben. Alle diese Verfahren basieren auf einer Aufbringung der Wirkstoffe auf die Oberfläche jeweils eingebettet in ein Trägerpolymer. Durch das Auflackieren von Polymer-Wirkstoff-Gemischen auf der Stentaußenseite wird beispielsweise versucht, eine abluminal fokussierte lo-

kale Freisetzung von Wirkstoffen zu realisieren. Die Wirkstoffe sind mit einem Polymer vermischt und als Schicht aufgebracht.

[0008] Ausgewählte Wirkstoffe für DES sind beispielsweise

- Antiproliferative und/oder antiinflammatorische Stoffe, wie Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus, Biolimus A9, Cyclosporin A, Mycophenolsäure, Corticosteroide, Paclitaxel, Methotrexat, Actinomycin D, Tranilast, Mitomycin, QP-2, Vincristin, Angiopeptin, C-myc Antisense-Technologie, ABT 578 und Pimecrolimus,
- Antithrombogene Stoffe, wie Hirudin, Iloprost, Abciximab,
- Migrationshemmer/ ECM-Modulatoren, wie Probuco, Tretinoin, Halofuginon, Prolylhydroxylase-Inhibitoren, MMP-Inhibitoren, Batimastat, und
- Wundheilungs-/ Endothelialisierungsförderer, wie 17 β -Estradiol, Statine, Tyrosinkinase-Inhibitoren, VEGF, EPC-Antikörper, NO-Donatoren und Genestein.

[0009] In der Variante 1 treten immer wieder Probleme durch die Beschichtung mit den haftvermittelnden Polymeren auf, da diese bei der Verwendung von permanenten Polymeren zu langfristigen Fremdkörperreaktionen führen können. Bei biodegradierbaren polymeren Beschichtungsträgern entstehen darüber hinaus Nachteile durch die Bildung von Abbauprodukten, die zu zusätzlichen Gewebeerirritationen führen können. Weiterhin bedingen diese sich abbauenden Beschichtungen eine Schichtfragmentation unter Abgabe auch größerer Polymerpartikel. Für eine lokal differenzierte Beschichtung scheiden außerdem alle tauchenden Verfahren aus. Eine separate luminal „Lackierung“ erfordert zudem einen hohen technischen Aufwand.

[0010] Variante 2. Dieser Ansatz verfolgt die Unterbringung von Wirkstoffen in Kavitäten, die durch das gesamte Implantatmaterial hindurch gebohrt werden. Damit soll eine Möglichkeit geschaffen werden, den Wirkstoff auch auf der luminalen Stentseite über die Stentstege abzugeben, siehe dazu z.B. WO 2002032347 A2 und EP 1466634 B1. Zur Stabilisierung des durch die Bohrung geschwächten Stentsteiges werden gleichzeitig neue Geometrien an der Bohrungsstelle vorgeschlagen, die die Stentstabilität wieder herstellen, siehe dazu z.B. EP 1348405 A1. Ein Nachteil dieser Variante besteht darin, dass Wirkstoffe, die für die abluminale Freisetzung vorgesehen sind, auch luminal freigesetzt werden können, was beispielsweise bei stark antiproliferativ wirkenden Pharmaka dazu führen kann, dass eine stark verzögerte Endothelialisierung der luminalen Stentoberfläche resultiert. Eine örtliche Trennung der luminalen und abluminalen Wirkstofffreisetzung ist nicht gegeben.

[0011] Die Variante 2 ermöglicht die Abgabe von Wirkstoffen auf der Innen- und auf der Außenseite der Stents. Durch eine geschickte Wahl von Trennschichten sowie die Art der Polymere und Wirkstoffe kann über einen beschränkten Zeitraum auch die Abgabe der Wirkstoffe getrennt zwischen innen und außen gesteuert werden. Bedingt durch die Geometrie muss auch hier mit mehreren Polymeren gearbeitet werden. Trotzdem tritt zeitlich verzögert der Zustand ein, dass Wirkstoffe, die für die Innenseite bestimmt sind, zur Außenseite gelangen und umgekehrt. Bei der Herstellung der „Füllung“ der durchgehenden Strukturen müssen diese zuerst einseitig mit einem Polymer verschlossen werden, um mit Wirkstoffen gefüllt zu werden. Es ist davon auszugehen, dass darüber hinaus mit unterschiedlichen Polymeren und Lösungsmitteln gearbeitet werden muss, um tiefer liegende Schichten nicht wieder anzulösen.

[0012] Variante 3. Die Implantatoberfläche wird mit kleinen Kavitäten versehen. Dabei werden Löcher (Poren) oder „Gräben“ mittels Laser auf der Außenseite des Stents eingebracht. Dazu sind unterschiedliche Lasertypen im Einsatz. Diese Poren können dann mittels Benetzungsverfahren mit Wirkstoffen und Wirkstoff-Polymer-Kombinationen gefüllt werden. Beispiele finden sich in den Patenten: US 6.287.628 B1 und EP 0950386 B1. Auch werden Kavitäten auf der Oberfläche z.B. durch Laserauftragsschweißen, bzw. -sintern erzeugt und dann mit Wirkstoffen und Polymeren gefüllt (US 6.254.632 B1, EP 1393766 B1). In allen Dokumenten zu dem Thema konzentrieren sich die Anmelder ausschließlich auf die abluminale Seite der Stents. Auch bieten diese Patente Ansätze zur schichtweisen Befüllung der Kavitäten mit Wirkstoff-Polymer-Kombinationen.

[0013] Die Variante 3 ist dadurch begrenzt, dass zwar eine abluminale Wirkstoffabgabe in die Gefäßwand zur Hemmung der glatten Muskelzellen in ihrer Proliferation und Migration erfolgen kann, jedoch keine kontrollierte Förderung der Endothelialisierung bzw. Reduktion der Thrombogenität auf der luminalen Stentoberfläche erfolgen kann.

Darstellung der Erfindung

[0014] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Stent mit Wirkstoffdepots sowohl auf der luminalen als auch abluminalen Seite zu entwickeln, wobei die Wirkstoffdepots mit unterschiedlichen Wirkstoffen beladen bzw. Wirkstoffgradienten/-profile realisiert werden können.

[0015] Weiterhin ist es die Aufgabe ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Herstellung des erfindungsgemäßen Stents zu entwickeln.

[0016] Das erfindungsgemäße Wirkstoff freisetzende Implantat besteht aus einem expandierbaren Git-

tergerüst in zylindrischer Form, wobei das Gittergerüst aus miteinander verbundenen Stegen besteht, die eine im Allgemeinen gleichförmige Dicke aufweisen und auf deren Oberfläche Depots für Wirkstoffe angeordnet sind. Erfindungsgemäß sind die Depots als räumlich getrennte Kavitäten in regelmäßiger oder unregelmäßiger Anordnung auf der luminalen und abluminalen Seite der Stege angeordnet. Die Kavitäten auf der luminalen und der abluminalen Seite der Stege können in ihrer Form und Größe gleich oder unterschiedlich sein und je nach Füllmaterial, Wirkstoffbeladung oder weiterer beeinflussender Faktoren gleiche oder unterschiedliche Durchmesser und Tiefen besitzen. Dabei können die Tiefen der Kavitäten von einem μm bis zu ca. 90% der Stegdicke des Implantats variieren.

[0017] Bei allen sich gegenüberliegenden Kavitäten muss die Dicke des verbleibenden Materials eine strikte Trennung zwischen innenliegender und außenliegender Kavität garantieren.

[0018] Die Kavitäten sind in geometrischen Formen entsprechend einem Gaußprofil, zylinderförmig, kegelförmig oder mit Geometrien, die aus mehreren Einzelpots zusammengesetzt sind, ausgebildet.

[0019] Je nach Größe und Beschaffenheit der Kavitäten können in diese differenziert und/oder schichtweise Wirkstoffe und/oder Polymere eingelagert werden.

[0020] Das Wirkstoff freisetzende Implantat besteht aus einem biodegradierbaren oder einem nichtresorbierbaren Material.

[0021] Das Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoff freisetzendes Implantats, welches aus einem expandierbaren Gittergerüst in zylindrischer Form besteht, wobei das Gittergerüst aus miteinander verbundenen Stegen besteht, die eine im Allgemeinen gleichförmige Dicke aufweisen und auf deren Oberfläche Depots für Wirkstoffe angeordnet sind, ist durch folgende Schritte gekennzeichnet:

- a. Bereitstellen des Implantats mit sich gegenüberliegenden Stegen, die sich im nicht expandierten Zustand nicht verdecken,
- b. Einbringen von Kavitäten zur Bildung von Depots auf der luminalen und abluminalen Seite der Stege durch Bearbeitung mit einem Laser senkrecht zur Oberfläche,
- c. Einbringen der Wirkstoffe individuell in jede Kavität mit einem Tropfenerzeuger,
- d. Wahlweises Einbringen einer Schicht aus biodegradierbaren Polymer,
- e. Wahlweises Wiederholen der Schritte c und d bis zur klinisch erforderlichen Füllung der Kavitäten.

[0022] Ein weiteres Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoff freisetzendes Implantats, welches aus einem expandierbaren Gittergerüst in zylindrischer Form besteht, wobei das Gittergerüst aus miteinander verbundenen Stegen besteht, die eine im Allgemeinen gleichförmige Dicke aufweisen und auf deren Oberfläche Depots für Wirkstoffe angeordnet sind, ist durch folgende Schritte gekennzeichnet:

- a. Bereitstellen eines Implantats mit sich gegenüberliegenden Stegen, die sich im nicht expandierten Zustand verdecken,
- b. Einbringen von Kavitäten zur Bildung von Depots auf der abluminalen Seite der Stege durch Bearbeitung mit einem Laser senkrecht zur Oberfläche,
- c. Einbringen von Kavitäten zur Bildung von Depots auf der luminalen Seite der Stege durch einen Laserstrahl, welcher in das Implantat geführt und über eine Umlenkoptik um 90° abgelenkt wird,
- d. Einbringen der Wirkstoffe individuell in jede Kavität mit einem Tropfenerzeuger,
- e. Wahlweises Einbringen einer Schicht aus biodegradierbarem Polymer,
- f. Wahlweises Wiederholen der Schritte d und e bis zur klinisch erforderlichen Füllung der Kavitäten.

[0023] Der in einem Tubus durch die integrierte justierbare oder dynamische Optik aufbereitete, sowie fokussierte Laserstrahl wird um 90° durch einen planaren Umlenkspiegel umgelenkt und durch eine Öffnung im Tubus wird der Fokus des Laserstrahls auf der Implantatoberfläche positioniert. Dazu wird der Arbeitsabstand für den Laserfokus aus $D_s - \frac{1}{2} DO$ berechnet, wobei der Durchmesser DO des Tubus kleiner ist als der doppelte Implantat-Innenradius D_s .

[0024] Bei immer gleichem Arbeitsabstand erfolgt der Laserfokus durch den bündelnden Umlenkspiegel, wobei der Laserstrahl bei Eintritt in den Tubus kollimiert. Der Anstellwinkel des Umlenkspiegels wird bei nicht senkrecht zur optischen Achse des kollimierten Laserstrahls stehenden Flächen der Stege durch Aktuatoren dynamisch verändert.

[0025] Die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Beladen mit Wirkstoffen eines Wirkstoff freisetzendes Implantats erfolgt mit einem Einzeltropfenerzeuger, welcher aus einem Dispenserdepot, einer länglichen Dispenserzuführung mit einer Länge L von bis zu 50 mm und einer um 90° abgewinkelten Dispenserspitze mit einer Länge T von kleiner als 3mm besteht.

[0026] In einer Ausführungsform ist der Einzeltropfenerzeuger ein modifizierter Piezodispenser oder er arbeitet nach dem Bubble-Jet-Prinzip oder nach dem Piezomembran-Prinzip.

[0027] Mehrere Einzeltropfenerzeuger können zu einem Multijet-Tropfenerzeuger zusammen geschaltet werden.

[0028] Durch die erfindungsgemäße Lösung ist es erstmalig möglich, die abluminale Implantatoberfläche antiproliferativ und die luminalen Implantatoberfläche antithrombogen und/oder endothelzellfördernd zu gestalten. Dies führt zu einer deutlichen Reduzierung der bereits genannten Komplikationen im Bereich Wirkstoff freisetzender Implantate wie Stents, insbesondere der In-Stent-Restenose-Rate. Es werden individuelle Wirkstoffverteilungen (Profile und Gradienten) in den Wirkstoffdepots ermöglicht.

[0029] Es werden für eine Wirkstoffbeladung keine großflächigen Polymerbeschichtungen benötigt, die zu unerwünschten implantatinduzierten Fremdkörperreaktionen führen können.

Ausführung der Erfindung

[0030] Die Erfindung wird anhand von Zeichnungen näher erläutert. Hierzu zeigen

[0031] [Fig. 1](#) Stent mit Kavitäten,

[0032] [Fig. 2](#) Teilabschnitt eines Steges des Gittergerüsts,

[0033] [Fig. 3](#) Querschnitt durch einen Steg mit Kavitäten auf der luminalen und abluminalen Seite,

[0034] [Fig. 4a–b](#) Querschnitt durch einen Steg mit verschiedenen Beispielen für Anordnung und Größe von Kavitäten auf der luminalen und abluminalen Seite,

[0035] [Fig. 5a–f](#) Querschnitt durch einen Steg mit verschiedenen Beispielen für die Befüllung der Kavitäten auf der luminalen und abluminalen Seite,

[0036] [Fig. 6](#) schematische Darstellung der Herstellung der Wirkstoffdepots auf der Innenseite mittels Laserstrahl,

[0037] [Fig. 7](#) Umlenkoptik für den Laserstrahl,

[0038] [Fig. 8](#) schematische Darstellung des Prinzips des Tropfenerzeugers.

[0039] Das erfindungsgemäße Implantat ([Fig. 1](#)) ist beispielhaft ein Stent in üblicherweise zylindrischer Form und besteht aus einem expandierbaren Gittergerüst. Das Implantat wird in anatomische Hohlräume eingesetzt, um diese physisch offen zu halten und gegebenenfalls zu erweitern. Das Gittergerüst besteht aus miteinander verbundenen Stegen (Struts) **1**, die eine im Allgemeinen gleichförmige Dicke aufweisen und üblicherweise Abmessungen von 50

bis mehrere 100 µm haben. Die Geometrie des erfindungsgemäßen Stents wird in der Regel so ausgelegt, dass sich gegenüberliegende Stege **1** im nicht expandierten Zustand nicht verdecken können. Auf den Stegen **1** sind auf der luminalen **5** und der abluminalen Seite **4** Kavitäten **2** und **3** angeordnet.

[0040] [Fig. 2](#) zeigt einen Teilabschnitt eines Steges **1** des Gittergerüsts in stark vergrößerter Darstellung. Die sichtbaren, räumlich getrennten Kavitäten **3** auf der abluminalen Seite sind in unregelmäßiger Anordnung auf dem Steg **1** verteilt. Ebenso sind die hier nicht sichtbaren Kavitäten **2** auf der luminalen Seite unregelmäßig verteilt.

[0041] [Fig. 3](#) zeigt den Querschnitt durch einen Steg **1** mit der möglichen Anordnung von Kavitäten **2** und **3** auf der luminalen und abluminalen Seite des Stegs **1**. Die Kavitäten **2** und **3** können eine Dimension von 30–150 µm im Durchmesser besitzen, ggf. auch – abhängig von der Stegbreite – darüber und darunter. Die Tiefe der Bohrung hat die Dimension von einem µm bis zu ca. 90% der Stegdicke des Stents. Die Kavitäten-Geometrien können je nach Füllmaterial, Wirkstoffbeladung oder ggf. weiterer beeinflussender Faktoren unterschiedliche Durchmesser und Tiefen besitzen. Es kann grundsätzlich zwischen Innen- und Außenseite unterschieden werden. Aber auch eine Variation auf einer Seite ist leicht umsetzbar.

[0042] Die Kavitäten **2** und **3** können Formen ähnlich einem Gaußprofil aber auch einem Zylinder oder Kegel (-stumpf) annehmen. Sind die Kavitäten **2** und **3** größer als 30µm im Durchmesser sind auch differenziertere Geometrien vorstellbar (zusammengesetzt aus mehreren Einzelspots). Auch absolut senkrechte Depotwände sind vorstellbar (hergestellt mit fs-Lasern).

[0043] Werden die Kavitäten **2** und **3** in das Grundgerüst eingebracht, besteht die Möglichkeit, die Wirkstoffdepots gegenüberliegender Seiten dermaßen anzuordnen, dass diese wie in [Fig. 3](#) versetzt zueinander liegen oder aber wie in den Beispielen a und b von [Fig. 4](#) gegenüberliegend positioniert sind. Diese räumlich getrennten Wirkstoffdepots auf der luminalen und abluminalen Seite können mittels sehr kleiner Tropfen individuell gefüllt werden. Daraus ergeben sich völlig neue Möglichkeiten zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung.

[0044] In [Fig. 4a](#) bis b sind einige Beispiele zur Anordnung der Wirkstoffdepots gezeigt. In allen Untergrafiken ist ein Querschnitt durch einen Steg **1** abgebildet. Dabei ist Seite **4** die der Gefäßwand zugewandte Seite und Seite **5** die dem Lumen zugewandte Seite. Die Tiefe der einzelnen Wirkstoffdepots kann auf den Seiten **4** und **5** gleich sein. Es ist aber auch die Möglichkeit gegeben, dass wie in [Fig. 4a](#) das der Gefäßwand zugewandte Wirkstoffdepot **6** tiefer

ist als das Wirkstoffdepot **7** der dem Lumen zugewandten Seite **5** bzw. umgekehrt wie in [Fig. 4b](#). Grundsätzlich gilt, dass bei allen sich gegenüberliegenden Wirkstoffdepots die Dicke des verbleibenden Materials **8** eine strikte Trennung zwischen innenliegendem und außenliegendem Depot garantiert. Dies gilt besonders bei biodegradierbaren Materialien bis zur vollständigen Freisetzung der Wirkstoffe. Des Weiteren kann die Verteilung der Wirkstoffdepots auf den gegenüberliegenden Seiten der Stege **1** in der Weise variiert werden, dass einzelne Depots den Seite **4** und **5** verschiedene Größen und Tiefen besitzen und somit unterschiedliche Agenzien enthalten. Gleiches gilt für [Fig. 4b](#), wo das Wirkstoffdepot auf der abluminalen Seite **4** (Gefäßseite) mehreren, unterschiedlich ausgeformten Depots auf der luminalen Seite **5** gegenübergestellt ist.

[0045] Die Wirkstoffe in den Depots können dabei unabhängig von Gefäßseite **4** oder Lumenseite **5** in unterschiedlichen Varianten gefüllt sein. In [Fig. 5a](#) ist das Wirkstoffdepot **9** nur mit dem Wirkstoff W1 **10** gefüllt. In der Variante [Fig. 5b](#) wird der Wirkstoff W1 **10** mit einem biodegradierbaren Polymer P1 **11** gedeckelt, um z.B. eine zeitlich verzögerte Abgabe zu realisieren. Die Variante [Fig. 5c](#) illustriert die Möglichkeit, in das Wirkstoffdepot **9** die Wirkstoffe W1 **10**, W2 **12** und W3 **13** schichtweise übereinander anzuordnen. In [Fig. 5d](#) werden die Wirkstoffe aus [Fig. 5c](#) mit dem Polymer P1 **11** verschlossen. Auch können sich abwechselnde Schichten realisiert werden, siehe Beispiel [Fig. 5e](#), wobei auch diese mit einem Polymer abgedeckt werden können. Als weitere Variante zur Steuerung des zeitlich verzögerten Drug-Release gilt der Aufbau nach [Fig. 5f](#). Am Boden des Wirkstoffdepots **9** wird der Wirkstoff W1 **10** eingebracht und mit dem biodegradierbaren Polymer P2 **14** vom Wirkstoff W2 **12** räumlich getrennt. Die Trennung zwischen dem Wirkstoff W3 **13** erfolgt wiederum mit dem Polymer P1 **11**. Der Abschluss des Depots über unterschiedliche Schichten von abdeckenden Polymeren wie z.B. P1 **11** und P2 **14** ermöglicht die zeitlich gesteuerte Abgabe und ggf. auch die Abgrenzung sich nicht vertragender Stoffe, beispielhaft die Trennung von P2 **14** von W3 **13** durch P1 **11**.

[0046] Es gibt 2 mögliche technische Umsetzungen für die technische Lösung: Umsetzung 1: Wie in [Fig. 1](#) gezeigt, ist die Geometrie eines Stents grundsätzlich so ausgelegt, dass sich gegenüberliegende Stege **1** im nicht expandierten Zustand nicht verdecken können. Die Kavitäten **2** und **3** werden mittels Laserbearbeitung hergestellt.

[0047] Durch die Gestaltung wird die Möglichkeit geschaffen, mit dem Laserstrahl senkrecht einen großen Anteil der Oberfläche der dem Lumen zugewandten Seite **5** zu erreichen. Auch ermöglicht es die Geometrie mit einem Tropfenerzeuger kleine Tropfen mit einem Durchmesser von ca. 50 µm oder größer direkt

in die Wirkstoffdepots **9** einzutropfen. Damit kann jeder lösliche Wirkstoff und jedes lösliche Biopolymer exakt in die Kavität eingebracht werden. Je nach Größe und Beschaffenheit der Kavitäten kann auch differenziert bzw. schichtweise Material eingelagert werden.

[0048] Umsetzung 2: Ist die dem Lumen zugewandte Seite **5** aufgrund der Stentgeometrie von außen für die Laserbearbeitung oder die Wirkstoffbeladung mittels Tropfenerzeuger nicht zugänglich, können die Kavitäten **2** an diesen Oberflächen wie folgt eingebracht und mit Wirkstoffen beladen werden. Die Herstellung der Wirkstoffdepots **9** auf der Innenseite kann über eine Apparatur mit Umlenkspiegel erfolgen. Dabei wird, wie in [Fig. 6](#) dargestellt, der Laserstrahl **15** in den Stent geführt und über eine Umlenkoptik um 90° abgelenkt ([Fig. 7](#)). Dadurch kann die Innenseite des Stents bearbeitet werden.

[0049] Die Strahlumlenkung kann in etwa nach dem Schema aus [Fig. 7](#) erfolgen. In einem Tubus **17** wird ein planarer Umlenkspiegel **16** so montiert, dass der durch die integrierte justierbare (oder auch dynamische) Optik **18** aufbereitete, sowie fokussierte Laserstrahl **15** um 90° umgelenkt wird. Durch die Öffnung **19** im Tubus **17** kann der Fokus **20** des Laserstrahls **15** auf der Stentoberfläche positioniert werden. Bedingung ist, dass der Tubendurchmesser DO kleiner ist als der doppelte Stent-Innenradius Ds. Aus $D_s - \frac{1}{2}DO$ ergibt sich der Arbeitsabstand für den Laserfokus **20**. Kann auf eine einstellbare Optik verzichtet werden (z.B. bei immer gleichem Arbeitsabstand), kann das Fokussieren auch direkt durch einen entsprechend bündelnden Umlenkspiegel **16** erfolgen. Der Laserstrahl **15** sollte bei Eintritt in den Tubus **17** kollimiert sein. Als Option zur Bearbeitung von nicht senkrecht zur optischen Achse des kollimierten Laserstrahls **15** stehenden Flächen, kann der Umlenkspiegel **16** auch dynamisch mit Aktuatoren den Anstellwinkel verändern.

[0050] Die Laserbearbeitung erfolgt im Allgemeinen mit den Verfahren Einzelpulsbohren, Perkussionsbohren, Trepanieren oder Wendelbohren. Da die Außenseite des Stents weiterhin frei zugänglich ist, kann dort der Bohrvorgang auch direkt mit dem Schneidlasers erfolgen.

[0051] Durch die mit Hilfe des Lasers geschaffenen Kavitäten ist es möglich, unterschiedliche Wirkstoffe auf der Stentoberfläche zu installieren. Als ein Ausführungsbeispiel wurde in diesem Zusammenhang die Kombination des antithrombogenen Wirkstoffes Hirudin mit dem antiproliferativ wirkenden und für DES etablierten Immunsuppressivum Sirolimus untersucht. Die Wirkstoffe wurden dafür in Wasser (für Hirudin) bzw. Methanol (für Sirolimus) gelöst und in die vorgesehenen Kavitäten getropft. Die installierten Wirkstoffe wurden dann im Falle von Sirolimus mit

einer chloroformhaltigen Polylactid-Lösung bzw. im Falle von Hirudin mit einer wässrigen Hyaluronsäure-Lösung versiegelt. Somit wurde ein diffusionskontrolliertes Membran-Wirkstofffreisetzungssystem für Stents realisiert, wobei die Wirkstoffbeladung der Kavitäten unter Versiegelung des Wirkstoffes mit Polymer nach Trocknung so oft wiederholt werden kann bis die Kavitäten vollständig gefüllt sind.

[0052] Zur Befüllung der Wirkstoffdepots an der dem Lumen zugewandten Seite **5** kommt ein Einzeltropfenerzeuger mit spezieller Geometrie zum Einsatz. Das Prinzip des Einzeltropfenerzeugers wird in [Fig. 8](#) gezeigt. Mit dem Einzeltropfenerzeuger ist es möglich, in das Innere des Stents zu fahren und gezielt Einzeltröpfchen abzusetzen. Der Einzeltropfenerzeuger ist ein modifizierter Piezodispenser.

[0053] Der Dispenser ist in seinem Inneren hohl und besteht aus einem Dispenserdepot **21** für den Wirkstoff **22**, einer länglichen Dispenserzuführung **23** und einer am distalen Ende der Dispenserzuführung **23** um 90° abgewinkelten Dispenserspitze **24**. Die Dispenserzuführung **23** ist direkt mit dem Dispenserdepot **21** verbunden und hat eine Länge L von bis zu 50mm. Die Dispenserspitze **24** hat idealerweise eine Länge T von kleiner als 3mm. Durch diesen Einzeltropfenerzeuger werden kleine Tropfen mit einem Durchmesser von ca. 50 µm oder größer erzeugt. Der Einzeltropfenerzeuger lässt sich in einen Stent einführen und eine gezielte Wirkstoffbeladung der Kavitäten **2** kann mittels Einzeltröpfchen realisiert werden. Der Einzeltropfenerzeuger ermöglicht es, jeden löslichen Wirkstoff und jedes lösliche Biopolymer exakt in eine Kavität **2** einzubringen. Durch die geschickte Wahl der Wirkstoff-Lösungsmittelkonzentration lassen sich auch sehr geringe Mengen eines Wirkstoffes einlagern.

[0054] Alternativ könnten auch Einzeltropfenerzeuger nach dem Bubble-Jet-Prinzip oder nach dem Piezomembran-Prinzip eingesetzt werden. Diese Systeme bieten die Möglichkeit, Module mit einer kleinen Baugröße zu realisieren, die sich zur Wirkstoffbeladung in einen Stent einführen lassen.

[0055] Um unterschiedliche Wirkstoffe und Polymere in die Depots einzulagern, bietet es sich an, mehrere Einzeltropfenerzeuger zu einem Multijet-Tropfenerzeuger zusammenzuschalten.

[0056] Da es sich bei den vorhergehenden, detailliert beschriebenen Wirkstoff freisetzenden Implantat und dem Verfahren zu seiner Herstellung um Ausführungsbeispiele handelt, können sie in üblicher Weise vom Fachmann in einem weiten Umfang modifiziert werden, ohne den Bereich der Erfindung zu verlassen. Insbesondere können auch die konkreten Ausgestaltungen der Vorrichtung zur Herstellung des Wirkstoff freisetzenden Implantats in anderer Form

als in der hier beschriebenen folgen. Weiter schließt die Verwendung der unbestimmten Artikel „ein“ bzw. „eine“ nicht aus, dass die betreffenden Merkmale auch mehrfach vorhanden sein können.

Bezugszeichenliste

| | |
|-----------|---|
| 1 | Steg |
| 2 | Kavität auf der luminalen Seite 5 |
| 3 | Kavität auf der abluminalen Seite 4 |
| 4 | abluminale Seite |
| 5 | luminalen Seite |
| 6 | Wirkstoffdepot der abluminalen Seite 4 |
| 7 | Wirkstoffdepot auf der luminalen Seite 5 |
| 8 | verbleibendes Material |
| 9 | Wirkstoffdepot |
| 10 | Wirkstoff W1 |
| 11 | Polymer P1 |
| 12 | Wirkstoff W2 |
| 13 | Wirkstoff W3 |
| 14 | Polymer P2 |
| 15 | Laserstrahl |
| 16 | Umlenkspiegel |
| 17 | Tubus |
| 18 | Optik |
| 19 | Öffnung |
| 20 | Fokus |
| 21 | Dispenserdepot |
| 22 | Wirkstoff |
| 23 | Dispenserzuführung |
| 24 | Dispenserspitze |

ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 2002032347 A2 [[0010](#)]
- EP 1466634 B1 [[0010](#)]
- EP 1348405 A1 [[0010](#)]
- US 6287628 B1 [[0012](#)]
- EP 0950386 B1 [[0012](#)]
- US 6254632 B1 [[0012](#)]
- EP 1393766 B1 [[0012](#)]

Patentansprüche

1. Wirkstoff freisetzendes Implantat, bestehend aus einem expandierbaren Gittergerüst in zylindrischer Form, wobei das Gittergerüst aus miteinander verbundenen Stegen besteht, die eine im Allgemeinen gleichförmige Dicke aufweisen und auf deren Oberfläche Depots für Wirkstoffe angeordnet sind **dadurch gekennzeichnet**, dass die Depots als räumlich getrennte Kavitäten (**2, 3**) in regelmäßiger oder unregelmäßiger Anordnung auf der luminalen (**5**) und abluminalen Seite (**4**) der Stege (**1**) angeordnet sind.

2. Wirkstoff freisetzendes Implantat nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die Kavitäten (**2, 3**) auf der luminalen (**5**) und abluminalen Seite (**4**) der Stege (**1**) in ihrer Form und Größe gleich oder unterschiedlich sind.

3. Wirkstoff freisetzendes Implantat nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass die Kavitäten (**2, 3**) je nach Füllmaterial, Wirkstoffbeladung oder weiterer beeinflussender Faktoren gleiche oder unterschiedliche Durchmesser und Tiefen besitzen.

4. Wirkstoff freisetzendes Implantat nach Anspruch 3 dadurch gekennzeichnet, dass die Kavitäten (**2, 3**) Tiefen von einem μm bis zu ca. 90% der Stegdicke des Implantats besitzen.

5. Wirkstoff freisetzendes Implantat nach Anspruch 4 dadurch gekennzeichnet, dass bei allen sich gegenüberliegenden Kavitäten (**2, 3**) die Dicke des verbleibenden Materials (**8**) eine strikte Trennung zwischen innenliegender und außenliegender Kavität (**2, 3**) garantiert.

6. Wirkstoff freisetzendes Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 4 dadurch gekennzeichnet, dass die Kavitäten (**2, 3**) in geometrischen Formen entsprechend einem Gaußprofil, zylinderförmig, kegelsegmentförmig oder mit Geometrien, die aus mehreren Einzelspots zusammengesetzt sind, ausgebildet sind.

7. Wirkstoff freisetzendes Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, dass je nach Größe und Beschaffenheit der Kavitäten (**2, 3**) in diese differenziert und/oder schichtweise Wirkstoffe und/oder Polymere eingelagert werden.

8. Wirkstoff freisetzendes Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche gekennzeichnet dadurch ein biodegradierbares oder nichtresorbierbares Material.

9. Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoff freisetzenden Implantats, welches aus einem expandierbaren Gittergerüst in zylindrischer Form besteht, wobei

das Gittergerüst aus miteinander verbundenen Stegen besteht, die eine im Allgemeinen gleichförmige Dicke aufweisen und auf deren Oberfläche Depots für Wirkstoffe angeordnet sind gekennzeichnet dadurch die Schritte:

- a. Bereitstellen des Implantats mit sich gegenüberliegenden Stegen (**1**), die sich im nicht expandierten Zustand nicht verdecken,
- b. Einbringen von Kavitäten (**2, 3**) zur Bildung von Depots auf der luminalen und abluminalen Seite (**4, 5**) der Stege (**1**) durch Bearbeitung mit einem Laser senkrecht zur Oberfläche,
- c. Einbringen der Wirkstoffe individuell in jede Kavität (**2, 3**) mit einem Tropfenerzeuger,
- d. Wahlweises Einbringen einer Schicht aus biodegradierbarem Polymer,
- e. Wahlweises Wiederholen der Schritte c und d bis zur klinisch erforderlichen Füllung der Kavitäten (**2, 3**).

10. Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoff freisetzenden Implantats, welches aus einem expandierbaren Gittergerüst in zylindrischer Form besteht, wobei das Gittergerüst aus miteinander verbundenen Stegen besteht, die eine im Allgemeinen gleichförmige Dicke aufweisen und auf deren Oberfläche Depots für Wirkstoffe angeordnet sind gekennzeichnet dadurch die Schritte:

- a. Bereitstellen eines Implantats mit sich gegenüberliegenden Stegen (**1**), die sich im nicht expandierten Zustand verdecken,
- b. Einbringen von Kavitäten (**3**) zur Bildung von Depots auf der abluminalen Seite (**4**) der Stege (**1**) durch Bearbeitung mit einem Laser senkrecht zur Oberfläche,
- c. Einbringen von Kavitäten (**2**) zur Bildung von Depots auf der luminalen Seite (**5**) der Stege (**1**) durch einen Laserstrahl (**15**), welcher in das Implantat geführt und über eine Umlenkoptik um 90° abgelenkt wird,
- d. Einbringen der Wirkstoffe individuell in jede Kavität (**2, 3**) mit einem Tropfenerzeuger,
- e. Wahlweises Einbringen einer Schicht aus biodegradierbarem Polymer,
- f. Wahlweises Wiederholen der Schritte d und e bis zur klinisch erforderlichen Füllung der Kavitäten (**2, 3**).

11. Verfahren nach Anspruch 10 dadurch gekennzeichnet, dass in einem Tubus (**17**) durch einen planaren Umlenkspiegel (**16**) der durch die integrierte justierbare oder dynamische Optik (**18**) aufbereitete, sowie fokussierte Laserstrahl (**15**) um 90° umgelenkt und durch eine Öffnung (**19**) im Tubus (**17**) der Fokus (**20**) des Laserstrahls (**15**) auf der Implantatoberfläche positioniert wird.

12. Verfahren nach Anspruch 11 dadurch gekennzeichnet, dass der Arbeitsabstand für den Laserfokus aus $D_s - \frac{1}{2}DO$ berechnet wird, wobei der Durchmes-

ser DO des Tubus (17) kleiner ist als der doppelte Implantat-Innenradius D_s .

13. Verfahren nach Anspruch 11 dadurch gekennzeichnet, dass bei immer gleichem Arbeitsabstand der Laserfokus (20) durch den bündelnden Umlenkspiegel (16) erfolgt, wobei der Laserstrahl (15) bei Eintritt in den Tubus (17) kollimiert.

14. Verfahren nach Anspruch 13 dadurch gekennzeichnet, dass bei nicht senkrecht zur optischen Achse des kollimierten Laserstrahls (15) stehenden Flächen der Stege (1) der Anstellwinkel des Umlenkspiegels (16) durch Aktuatoren dynamisch verändert wird.

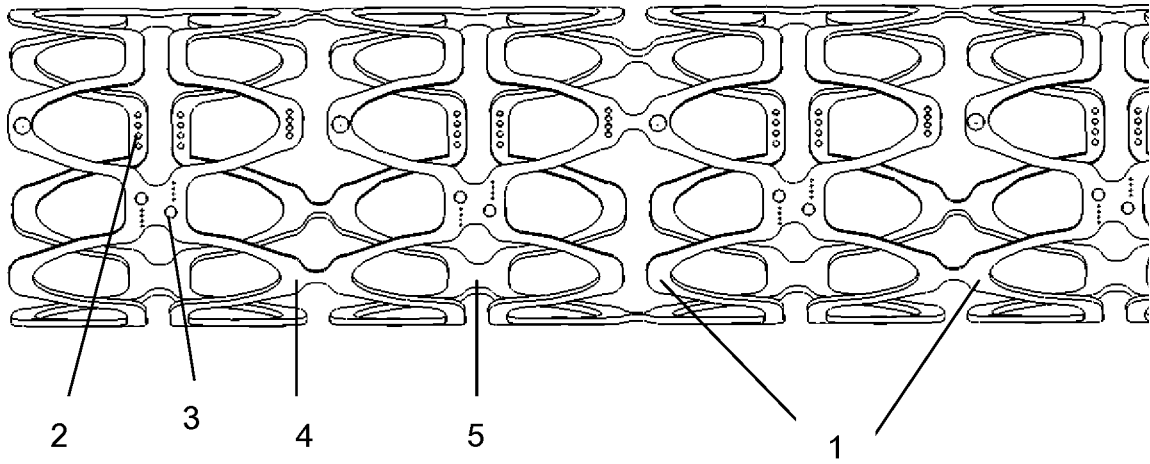
15. Vorrichtung zum Beladen mit Wirkstoffen eines Wirkstoff freisetzendes Implantats, welches aus einem expandierbaren Gittergerüst in zylindrischer Form besteht, wobei das Gittergerüst aus miteinander verbundenen Stegen besteht, die eine im Allgemeinen gleichförmige Dicke aufweisen und auf deren Oberfläche Depots für Wirkstoffe angeordnet sind, mit einem Einzeltropfenerzeuger gekennzeichnet dadurch, dass der Einzeltropfenerzeuger aus einem Dispenserdepot (21), einer länglichen Dispenserzuführung (22) mit einer Länge L von bis zu 50mm und einer um 90° abgewinkelten Dispenserspitze (24) mit einer Länge T von kleiner als 3mm besteht.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15 gekennzeichnet dadurch, dass der Einzeltropfenerzeuger ein modifizierter Piezodispenser ist oder nach dem Bubble-Jet-Prinzip oder nach dem Piezomembran-Prinzip arbeitet.

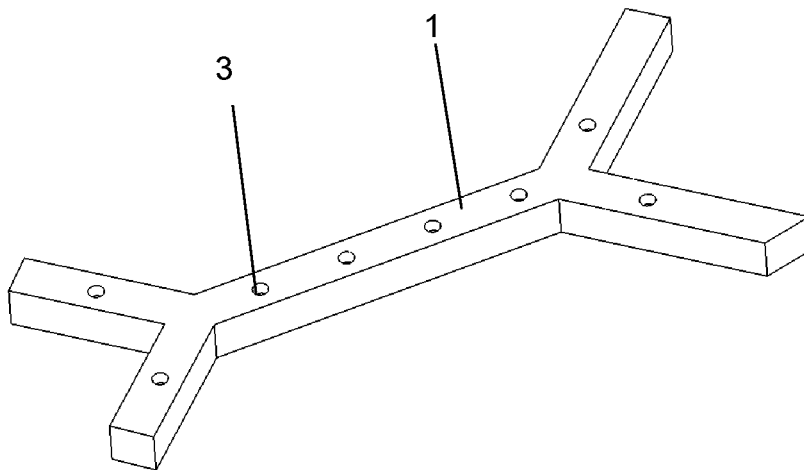
17. Vorrichtung nach Anspruch 15 oder 16 gekennzeichnet dadurch, dass mehrere Einzeltropfenerzeuger zu einem Multijet-Tropfenerzeuger zusammen geschaltet werden.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

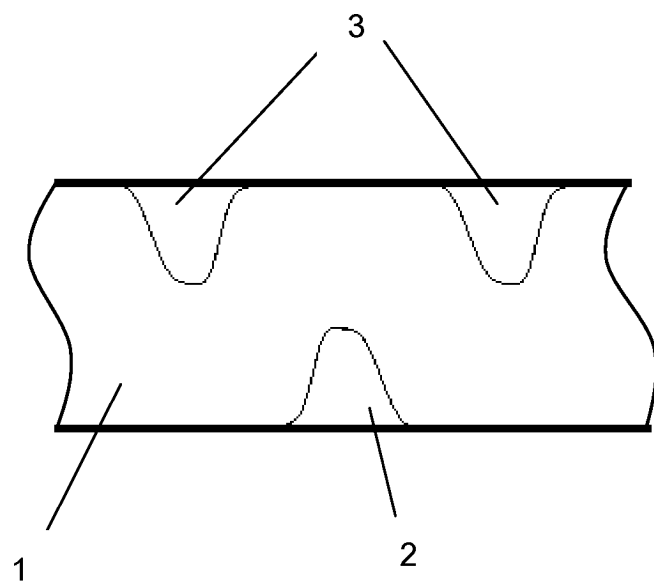
Anhängende Zeichnungen



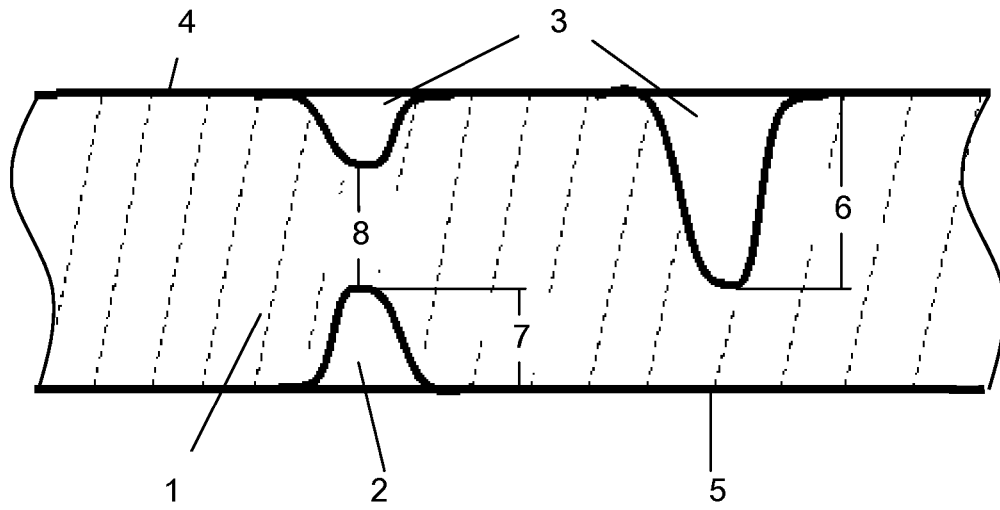
Figur 1



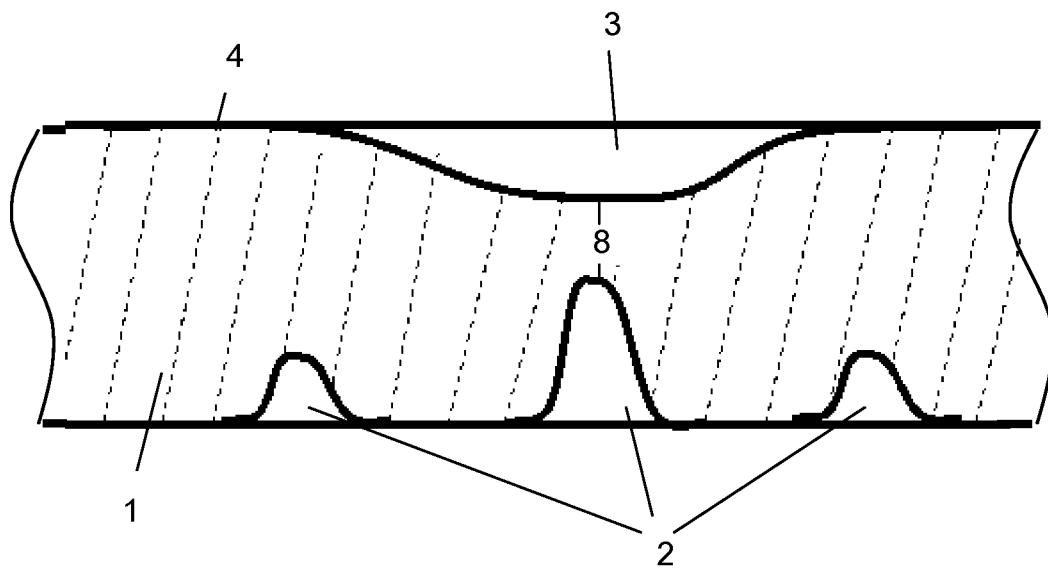
Figur 2



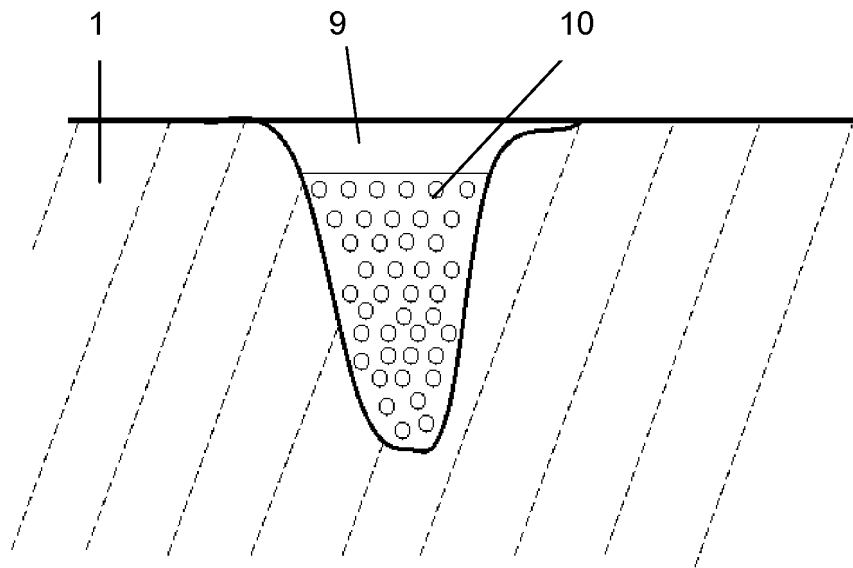
Figur 3



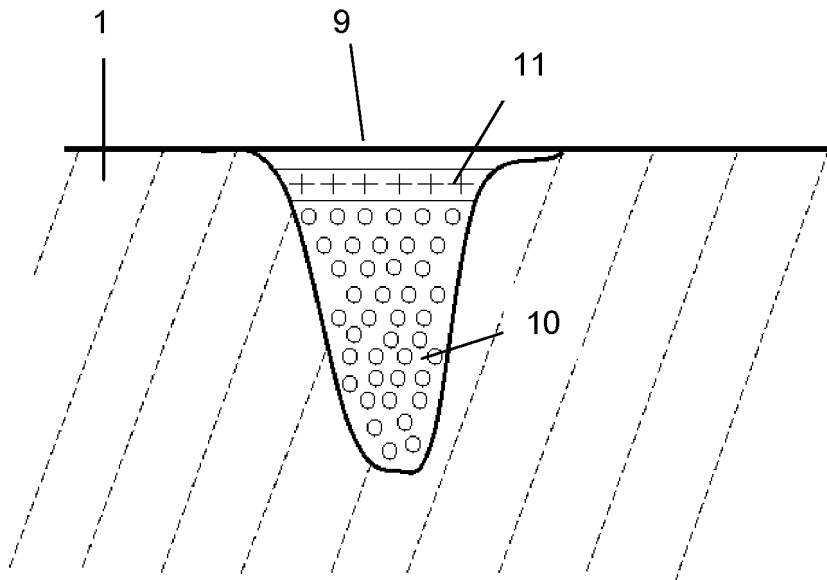
Figur 4a



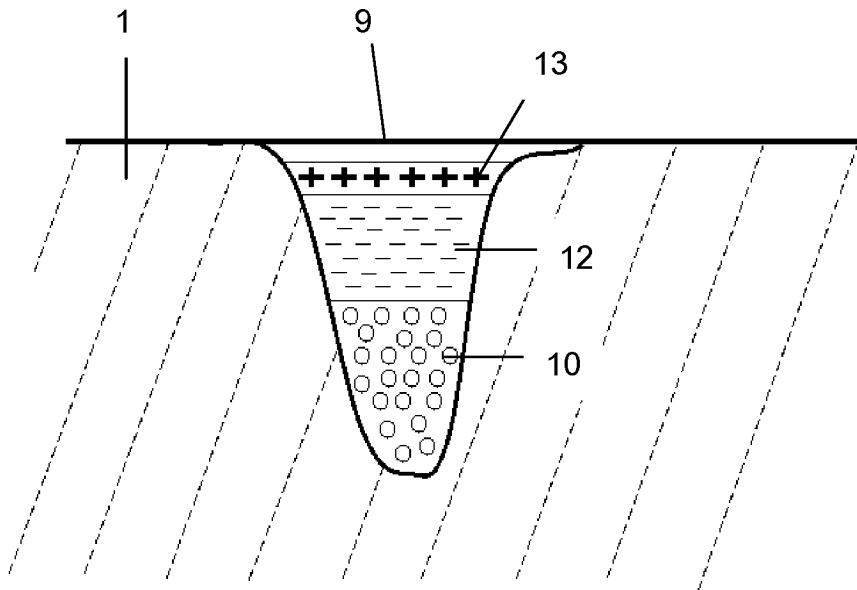
Figur 4b



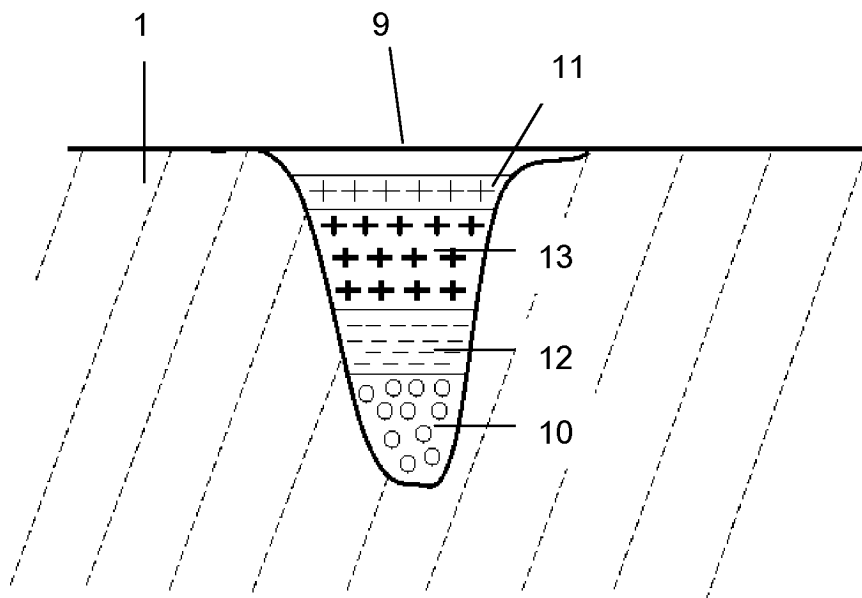
Figur 5a



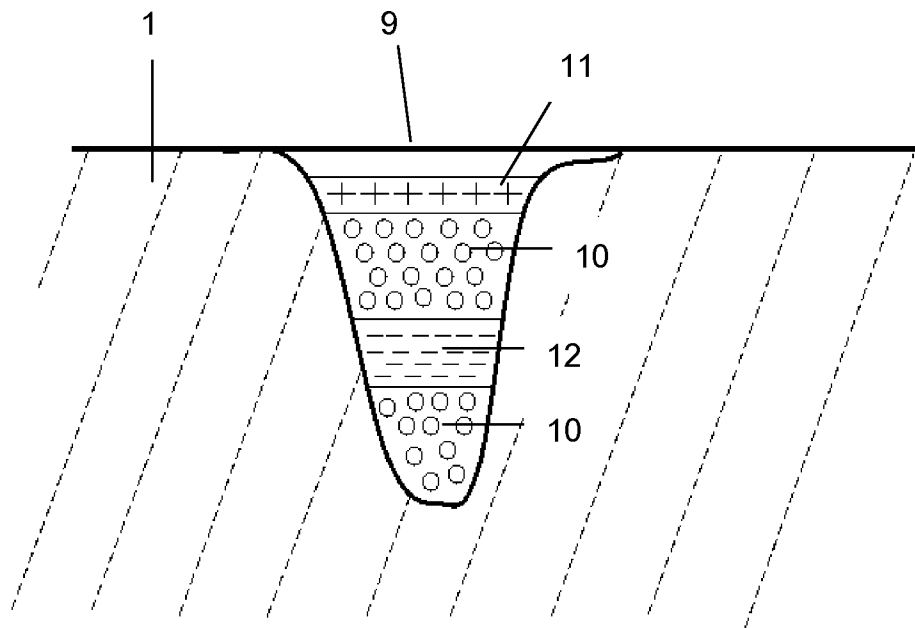
Figur 5b



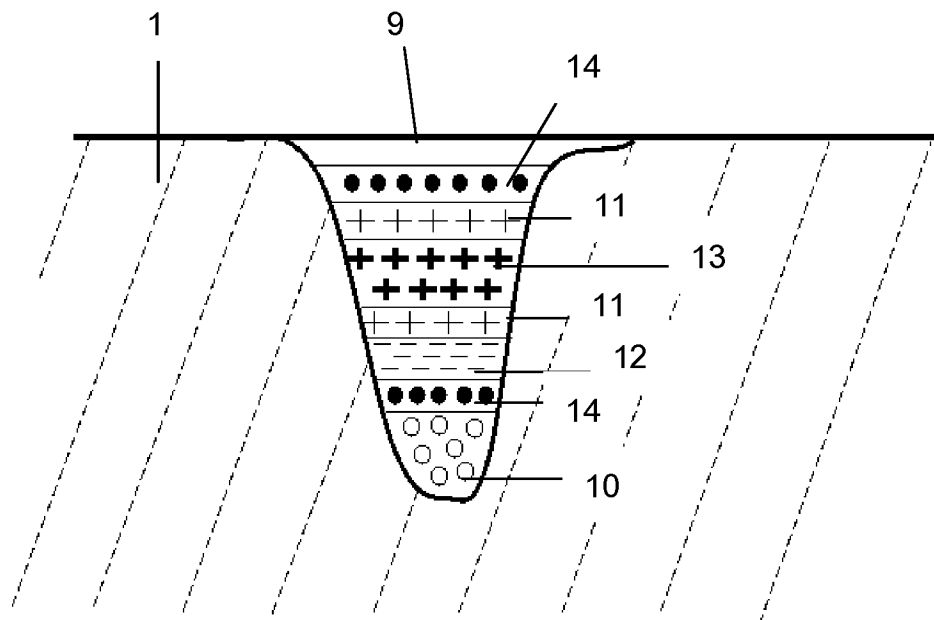
Figur 5c



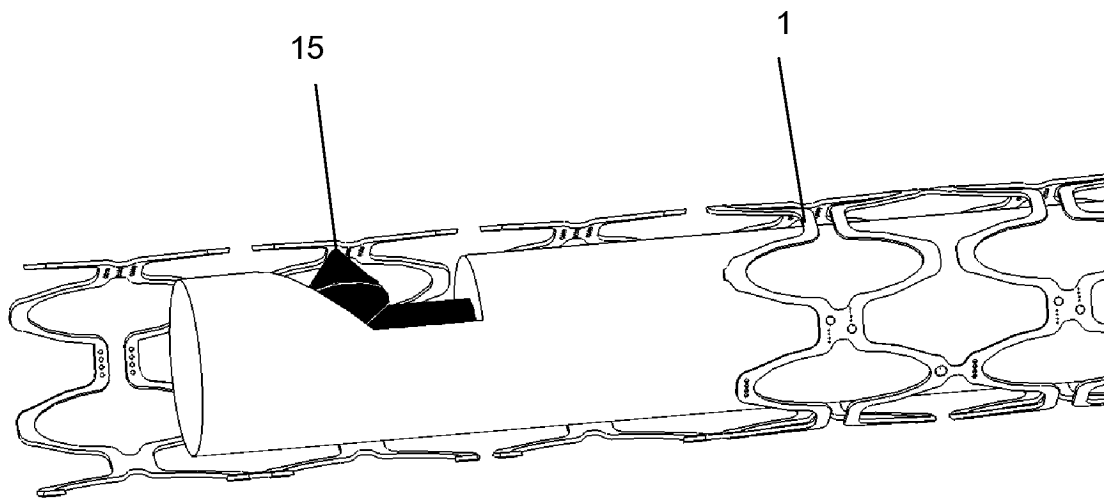
Figur 5d



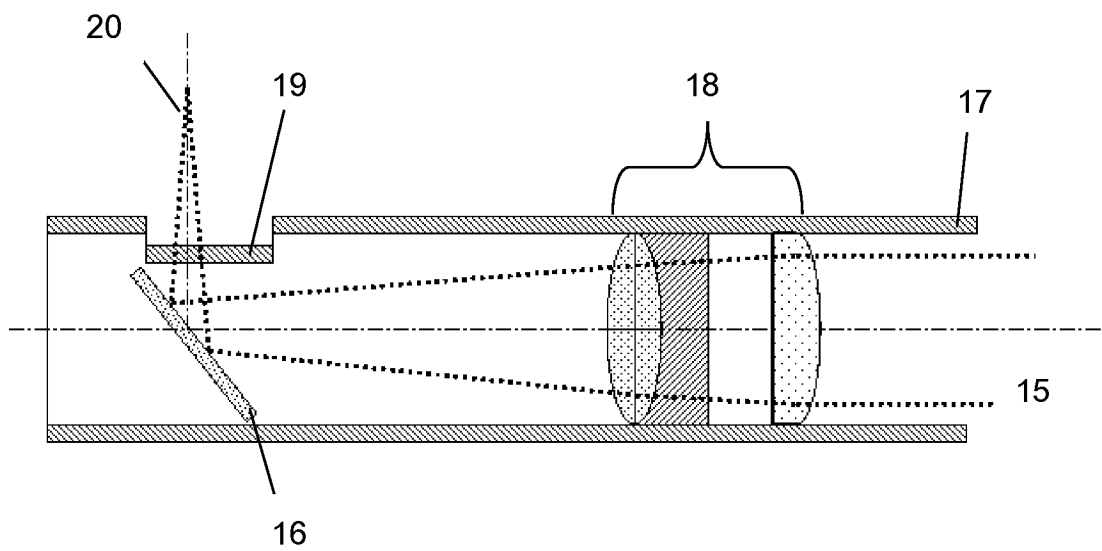
Figur 5e



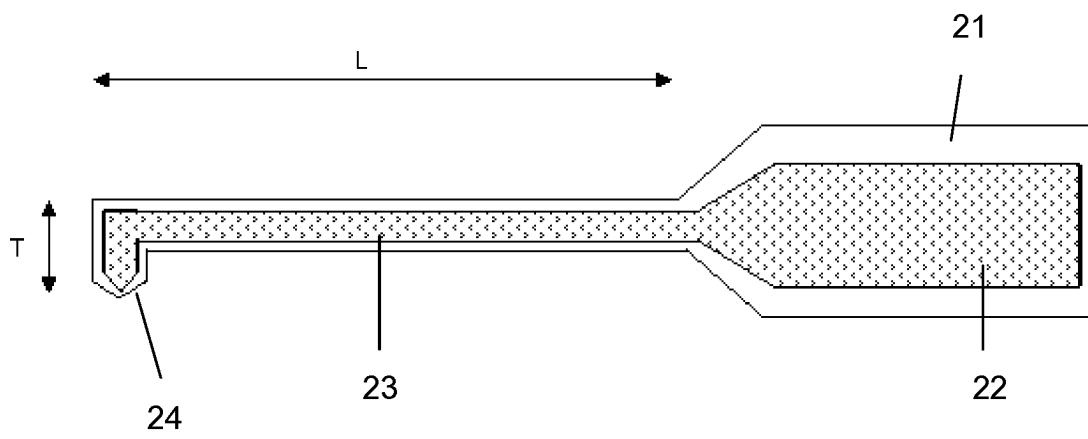
Figur 5f



Figur 6



Figur 7



Figur 8