



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 24 286 T2** 2007.05.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 322 351 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 24 286.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/30519**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 979 326.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/026281**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.09.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.04.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.07.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.05.2007**

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

A61L 27/34 (2006.01)

A61M 31/00 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61F 2/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

675882 **29.09.2000** **US**

850482 **07.05.2001** **US**

884729 **19.06.2001** **US**

887464 **22.06.2001** **US**

962496 **25.09.2001** **US**

(73) Patentinhaber:

Cordis Corp., Miami Lakes, Fla., US

(74) Vertreter:

BOEHMERT & BOEHMERT, 28209 Bremen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**DAVILA, A., Luis, Pleasanton, CA 94588, US;
LENTZ, C., David, Weston, FL 33326, US; LLANOS,
H., Gerard, Stewartsville, NJ 08886, US; MENDEZ,
O., Jorge, Miami, FL 33186, US; NARAYANAN, V.,
Pallassana, Belle Mead, NJ 08502, US; PELTON,
R., Alan, Fremont, CA 94536, US; ROLLER, B.,
Mark, North Brunswick, NJ 08902, US; SCHEIDT,
K., Karl, Pembroke Pines, FL 33029, US;
SCOPELIANOS, Angelo, Whitehouse Station, NJ
08889, US; SHAW JR., D., William, Miami, FL
33179, US; SILVER, H., James, Redwood City, CA
94061, US; SPALTRO, John, Asbury, NJ 08882, US;
TREPANIER, Christine, Union City, CA 94587, US;
WILSON, J., David, Ft. Lauderdale, FL 33327, US**

(54) Bezeichnung: **BESCHICHTETE MEDIZINISCHE GERÄTE**

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

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die lokale Abgabe von Arzneistoff/Arzneistoffkombinationen für die Prävention und Behandlung von Gefäßkrankheiten, und insbesondere auf intraluminale medizinische Vorrichtungen zur lokalen Abgabe von Arzneistoff/Arzneistoffkombinationen für die Prävention und Behandlung von durch eine Schädigung verursachten Gefäßkrankheiten, und Methoden zur Erhaltung des Arzneistoffs/der Arzneistoffkombinationen auf den intraluminale medizinischen Vorrichtungen. Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf medizinische Vorrichtungen, an denen Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen fixiert sind, um eine Reaktion eines biologischen Organismus auf die Einführung der medizinischen Vorrichtung in den Organismus auf ein Mindestmaß zu beschränken oder in erheblichem Umfang auszuschalten.

2. Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Viele Menschen leiden an Kreislauferkrankungen, die durch eine progressive Blockierung der Blutgefäße verursacht werden, die das Herz und andere wichtige Organe mit Nährstoffen versorgen. Eine schwerwiegendere Blockierung von Blutgefäßen bei diesen Menschen führt oftmals zu Hypertonie, ischämischer Schädigung, Schlaganfall oder Myokardinfarkt. Atherosklerotische Läsionen, die den koronaren Blutfluss einschränken oder behindern, sind die wichtigste Ursache der ischämischen Herzkrankheit. Die perkutane transluminale Koronarangioplastie ist ein medizinisches Verfahren, dessen Zweck darin besteht, den Blutfluss durch eine Arterie zu erhöhen. Die perkutane transluminale Koronarangioplastie ist die prädominante Behandlung für die Koronargefäßstenose. Die zunehmende Anwendung dieses Verfahrens ist seiner relativ hohen Erfolgsrate und seinem im Vergleich mit der koronaren Bypass-Operation minimal-invasiven Wesen zuzuschreiben. Mit der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie assoziierte Einschränkungen sind der abrupte Verschluss des Gefäßes, der unmittelbar im Anschluss an das Verfahren auftreten kann, sowie die allmählich nach dem Verfahren auftretende Restenose. Darüber hinaus ist die Restenose ein chronisches Problem bei Patienten, bei denen eine Vena-saphena-Bypassoperation durchgeführt wurde. An dem Mechanismus der akuten Okklusion scheinen mehrere Faktoren beteiligt zu sein, und er könnte auf einen Gefäß-Recoil zurückzuführen sein, mit anschließendem Verschluss der Arterie und/oder Ablagerung von Thrombozyten und Fibrin entlang des geschädigten Abschnitts des gerade geöffneten Blutgefäßes.

[0003] Die Restenose nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie ist ein allmählicherer Prozess, der durch eine Gefäßschädigung ausgelöst wird. Mehrere verschiedene Prozesse, u. a. Thrombose, Entzündung, Wachstumsfaktor- und Cytokin-Freisetzung, Zellproliferation, Zellmigration und extrazelluläre Matrixsynthese, leisten jeweils einen Beitrag zum Restenosierungsprozess.

[0004] Wenn auch der genaue Mechanismus der Restenose noch nicht vollständig geklärt ist, sind doch die allgemeinen Gesichtspunkte des Restenosierungsprozesses bekannt. In der normalen Arterienwand wuchern die glatten Muskelzellen langsam, mit einer ungefähren Rate von unter 0,1 Prozent pro Tag. Die glatten Muskelzellen in den Gefäßwänden liegen in einem kontraktiven Phänotyp vor, der dadurch gekennzeichnet ist, dass 80 bis 90 Prozent des Zellzytoplasmavolumens mit dem kontraktiven Apparat belegt sind. Endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat und freie Ribosomen sind nur in geringer Anzahl vorhanden und befinden sich in der perinukleären Region. Die extrazelluläre Matrix umgibt die glatten Muskelzellen und ist reich an heparinähnlichen Glycosylaminoglykanen, von denen angenommen wird, dass sie dafür verantwortlich sind, die glatten Muskelzellen in einem kontraktiven phänotypischen Zustand zu halten (Campbell and Campbell, 1985).

[0005] Bedingt durch die Druckerweiterung eines intrakoronaren Ballonkatheters während der Angioplastie werden die glatten Muskelzellen in der Gefäßwand geschädigt, wodurch eine thrombotische und entzündliche Reaktion ausgelöst wird. Von Zellen abgeleitete Wachstumsfaktoren, wie z. B. Thrombozyten-Wachstumsfaktor (CDGF), Fibroblasten-Wachstumsfaktor (BFGF), epidermaler Wachstumsfaktor, Thrombin, usw., die aus Thrombozyten, eindringenden Makrophagen und/oder Leukozyten oder direkt aus den glatten Muskelzellen freigesetzt werden, rufen bei den medialen glatten Muskelzellen eine proliferative und migratorische Reaktion hervor. Diese Zellen durchlaufen eine Veränderung vom kontraktiven Phänotyp zu einem synthetischen Phänotyp, der durch nur wenige kontraktile Faserbündel, extensives rauhes endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat und freie Ribosomen gekennzeichnet ist. Die Proliferation/Migration beginnt in der Regel innerhalb von ein oder zwei Tagen nach der Schädigung und erreicht mehrere Tage später einen Gipfel (Campbell and Campbell, 1987; Clowes and Schwartz, 1985).

[0006] Die Tochterzellen wandern zur Intimaschicht der arteriellen glatten Muskulatur, wuchern weiter und sondern beträchtliche Mengen an extrazellulären Matrixproteinen ab. Die Proliferation, Migration und extrazelluläre Matrixsynthese dauern an, bis die beschädigte Endothelschicht wieder instandgesetzt ist, und zu diesem Zeitpunkt verlangsamt sich die Proliferation.

feration in der Intima, in der Regel innerhalb von 7 bis 14 Tagen nach der Schädigung. Das frisch gebildete Gewebe wird als Neointima bezeichnet. Die weitere Gefäßverengung, die im Laufe der nächsten drei bis sechs Monate auftritt, ist vorwiegend auf negatives oder konstriktives Remodeling zurückzuführen.

[0007] Gleichzeitig mit der lokalen Proliferation und Migration heften sich Entzündungszellen an den Ort der Gefäßschädigung an. Innerhalb von 3 bis 7 Tagen nach der Schädigung sind die Entzündungszellen in die tieferen Schichten der Gefäßwand eingewandert. In Tiermodellen unter Verwendung von Ballonschädigung oder Stent-Implantation können die Entzündungszellen mindestens 30 Tage lang am Ort der Gefäßschädigung persistieren (Tanaka et al., 1993; Edelman et al., 1998). Entzündungszellen sind folglich vorhanden und können sowohl zu der akuten wie auch zu der chronischen Restenosierungsphase beitragen.

[0008] Zahlreiche Mittel sind im Hinblick auf angenommene proliferationshemmende Wirkungen bei der Restenose untersucht worden und haben eine gewisse Aktivität in Tierversuchsmodellen gezeigt. Zu den Mitteln, die nachweislich den Grad der Intimahyperplasie in Tiermodellen erfolgreich verringert haben, zählen u. a.: Heparin und Heparinfragmente (Clowes, A. W. and Karnovsky M., *Nature* 265: 25–26, 1977; Guyton, J. R. et al., *Circ. Res.*, 46: 625–634, 1980; Clowes, A. W. and Clowes M. M., *Lab. Invest.* 52: 611–616, 1985; Clowes A. W. and Clowes M. M., *Circ. Res.* 58: 839–845, 1986; Majesky et al., *Circ. Res.* 61: 296–300, 1987; Snow et al., *Am. J. Pathol.* 137: 313–330, 1990; Okada, T. et al., *Neurosurgery* 25: 92–98, 1989), Colchicin (Currier, J. W. et al., *Circ.* 80: 11–66, 1989), Taxol (Sollot, S. J. et al., *J. Clin. Invest.* 95: 1869–1876, 1995), ACE-(Angiotensin-converting-enzyme) Hemmer (Powell, J. S. et al., *Science*, 245: 186–188, 1989), Angiopeptin (Lundergan, C. F. et al., *Am. J. Cardiol.* 17 (Suppl. B): 132B–136B, 1991), Ciclosporin A (Jonasson, L. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 85: 2303, 1988), Ziegen-Anti-Kaninchen-PDGF-Antikörper (Ferns, G. A. A., et al., *Science* 253: 1129–1132, 1991), Terbinafin (Nemecek, G. M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Thera.* 248: 1167–1174, 1989), Trapidil (Liu, M. W. et al., *Circ.* 81: 1089–1093, 1990), Tranilast (Fukuyama, J. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 318: 327–332, 1996), Interferon-gamma (Hansson, G. K. and Holm, J., *Circ.* 84: 1266–1272, 1991), Rapamycin (Marx, S. O. et al., *Circ. Res.* 76: 412–417, 1995), Steroide (Colburn, M. D. et al., *J. Vasc. Surg.* 15: 510–518, 1992), siehe auch Berk (B. C. et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 17: 111B–117B, 1991), ionisierende Strahlung (Weinberger, J. et al., *Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys.* 36: 767–775, 1996), Fusionstoxine (Farb, A. et al., *Circ. Res.* 80: 542–550, 1997), Antisense-Oligonucleotide (Simons, M. et al., *Nature* 359: 67–70, 1992) und Genvektoren (Cahng, M. W. et al., *J. Clin. Invest.* 96: 2260–2268,

1995). Eine proliferationshemmende Wirkung auf glatte Muskelzellen in vitro wurde für viele dieser Mittel nachgewiesen, u. a. Heparin und Heparinkonjugate, Taxol, Tranilast, Colchicin, ACE-Hemmer, Fusionstoxine, Antisense-Oligonucleotide, Rapamycin und ionisierende Strahlung. Daher könnten Mittel mit unterschiedlichen Mechanismen der glatten Muskelzellhemmung einen therapeutischen Nutzen bei der Verringerung der Intimahyperplasie bieten.

[0009] Im Gegensatz zu den Tiermodellen waren allerdings Versuche, bei humanen Angioplastiepatienten eine Restenose durch systemische pharmakologische Mittel zu verhindern, bisher nicht erfolgreich. Weder Aspirin-Dipyridamol, Ticlopidin, gerinnungshemmende Therapie (akutes Heparin, chronisches Warfarin, Hirudin oder Hirulog), Thromboxanrezeptor-Antagonisten noch Steroide konnten eine Restenose wirksam verhindern, wenn auch Thrombozytenhemmer sich als wirksam bei der Prävention einer akuten Reokklusion nach Angioplastie erwiesen haben (Mak and Topol, 1997; Lang et al., 1991, Popma et al., 1991). Der Thrombozyten-GP-II_b/III_a-Rezeptorantagonist Reopro[®] wird zur Zeit noch untersucht, aber Reopro[®] hat keine definitiven Ergebnisse im Hinblick auf die Verringerung der Restenose nach Angioplastie und Stenteingriffen gezeigt. Andere Mittel, die ebenfalls erfolglos bei der Prävention der Restenose waren, sind u. a. Calciumkanal-Antagonisten, Prostacyclin-Mimetika, ACE-Hemmer, Serotoninrezeptor-Antagonisten und Proliferationshemmer. Diese Mittel müssen allerdings systemisch verabreicht werden, und eventuell ist es nicht möglich, eine therapeutisch wirksame Dosis zu erreichen; die proliferationshemmenden (oder anti-restenotischen) Konzentrationen überschreiten eventuell die bekannten toxischen Konzentrationen dieser Mittel, so dass sich ein zur Erzielung der glatten Muskulaturhemmung ausreichender Spiegel eventuell nicht erreichen lässt (Mak and Topol, 1997; Lang et al., 1991; Popma et al., 1991).

[0010] Weitere klinische Prüfungen, in denen die Wirksamkeit zur Prävention der Restenose unter Verwendung von Fischöl-Ernährungsergänzungspräparaten oder cholesterolsenkenden Mitteln untersucht wurde, lieferten entweder widersprüchliche oder negative Ergebnisse, so dass bisher noch keine pharmakologischen Mittel zur Prävention der Restenose nach Angioplastie klinisch verfügbar sind (Mak and Topol, 1997; Franklin and Faxon, 1993; Serruys, P. W et al., 1993). Neuere Beobachtungen legen nahe, dass das Antilipid-/Antioxidationsmittel Probucool einen Nutzen für die Prävention der Restenose haben könnte, aber diese Arbeit muss noch bestätigt werden (Tardif et al., 1997; Yokoi et al., 1997). Probucool ist zur Zeit nicht zur Verwendung in den Vereinigten Staaten zugelassen, und der 30-tägige Vorbehandlungszeitraum würde die Verwendung des Mittels in der notfallmäßigen Angioplastie unmöglich machen.

Darüber hinaus lieferte auch die Anwendung von ionisierender Strahlung vielversprechende Ergebnisse im Hinblick auf eine Verringerung oder Prävention der Restenose nach Angioplastie bei Patienten mit Stents (Teirstein et al., 1997).

[0011] Die wirksamsten Behandlungen für die Restenose sind allerdings zur Zeit die erneute Angioplastie, Atherektomie oder Koronararterien-Bypassoperation, da derzeit keine therapeutischen Mittel von der Food and Drug Administration (US-Arzneimittelbehörde) zur Anwendung für die Prävention der Restenose nach Angioplastie zugelassen sind.

[0012] Im Gegensatz zur systemischen pharmakologischen Therapie haben sich Stents als nützlich dabei erwiesen, die Restenose signifikant zu verringern. Stents sind in der Regel durch Aufblasen eines Ballons erweiterbare geschlitzte Metallrohre (in der Regel, aber nicht ausschließlich, aus rostfreiem Stahl), die nach dem Erweitern im Lumen einer für die Angioplastie vorgesehenen Koronararterie eine strukturelle Stütze mittels starr an der Arterienwand anliegendem Gerüst bieten. Diese Stütze ist nützlich bei der Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit des Gefäßlumens. In zwei randomisierten klinischen Prüfungen erhöhten Stents den angiographischen Erfolg nach einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie, indem sie den Mindestlumendurchmesser erhöhten und die Inzidenz der Restenose nach 6 Monaten verringerten, diese aber nicht eliminierten (Serruys et al., 1994; Fischman et al., 1994).

[0013] Weiterhin scheint die Heparinbeschichtung der Stents den zusätzlichen Vorteil zu bieten, dass eine Verringerung der subakuten Thrombose nach der Stent-Implantation erreicht wird (Serruys et al., 1996). Daher ist nachgewiesen, dass die anhaltende mechanische Erweiterung einer stenosierten Koronararterie mittels Stent ein gewisses Maß an Restenoseprävention bietet, und die Beschichtung von Stents mit Heparin hat gezeigt, dass die lokale Abgabe von Arzneistoffen am Ort des geschädigten Gewebes sowohl durchführbar als auch von klinischem Nutzen ist.

[0014] Wie bereits ausgeführt zeigt die Anwendung von heparinbeschichteten Stents die Durchführbarkeit und den klinischen Nutzen einer lokalen Arzneistoffabgabe; allerdings wird die Art und Weise, in der der Arzneistoff oder die Arzneistoffkombination an der lokalen Abgabevorrichtung fixiert ist, eine Rolle bei der Wirksamkeit dieser Art von Behandlung spielen. So sollten beispielsweise die zur Fixierung des Arzneistoffs/der Arzneistoffkombinationen an der lokalen Abgabevorrichtung verwendeten Prozesse und Materialien die Einwirkungen des Arzneistoffs/der Arzneistoffkombinationen nicht behindern. Darüber hinaus sollten die verwendeten Prozesse und Materialien biokompatibel sein und den Arzneistoff/die Arz-

neistoffkombinationen im Verlauf der Einführung und über einen gegebenen Zeitraum auf der lokalen Vorrichtung erhalten. So könnte z. B. die Entfernung des Arzneistoffs/der Arzneistoffkombination während der Einführung der lokalen Abgabevorrichtung potenziell zum Versagen der Vorrichtung führen.

[0015] Entsprechend besteht ein Bedarf an einem Arzneistoff/Arzneistoffkombinationen und damit in Verbindung stehenden lokalen Abgabevorrichtungen für die Prävention und Behandlung von zur Intimaverdickung führenden Gefäßschäden, die entweder biologisch, z. B. durch Atherosklerose, oder mechanisch, z. B. durch perkutane transluminale Koronarangioplastie ausgelöst werden. Darüber hinaus besteht ein Bedarf, den Arzneistoff/die Arzneistoffkombinationen im Verlauf der Einführung und Positionierung auf der lokalen Abgabevorrichtung zu erhalten sowie sicherzustellen, dass der Arzneistoff/die Arzneistoffkombination über einen gegebenen Zeitraum in therapeutischen Dosierungen freigesetzt wird.

[0016] Eine Vielzahl verschiedener Stentbeschichtungen und Zusammensetzungen wurden für die Prävention und Behandlung der zu Intimaverdickung führenden Schäden vorgeschlagen. Die Beschichtungen sind eventuell selbst in der Lage, den Reiz, den der Stent für die geschädigte Lumenwand darstellt, zu verringern und somit die Tendenz zu Thrombose oder Restenose verringern. Die Beschichtung könnte andererseits auch ein pharmazeutisches/therapeutisches Mittel oder einen Arzneistoff in das Lumen abgeben, das die Proliferation des glatten Muskelgewebes oder die Restenose verringert. Der Mechanismus zur Abgabe des Mittels ist anhand Diffusion des Mittels entweder durch einen Massepolymer oder durch in der Polymerstruktur geschaffene Poren oder durch Erosion einer biologisch abbaubaren Beschichtung.

[0017] Als Beschichtungen für Stents werden in der Literatur sowohl biologisch absorbierbare als auch biologisch stabile Zusammensetzungen genannt. Dabei handelte es sich im Allgemeinen um Polymerbeschichtungen, die entweder ein pharmazeutisches/therapeutisches Mittel oder einen Arzneistoff, wie z. B. Rapamycin, Taxol etc., einschließen oder ein solches Mittel an die Oberfläche binden, z. B. heparinbeschichtete Stents. Diese Beschichtungen werden auf eine Reihe von Weisen auf den Stent aufgetragen, und schließen die folgenden ein, aber ohne auf diese beschränkt zu sein: Tauch-, Spritz- oder Schleuderbeschichtungsverfahren.

[0018] Eine der in der Literatur als Stentbeschichtungen genannten Klassen von biostabilen Materialien sind die Polyfluor-Homopolymere. Polytetrafluorethylen-(PTFE) Homopolymere werden schon seit vielen Jahren als Implantate verwendet. Diese Homopolymere sind in keinem Lösungsmittel bei plau-

siblen Temperaturen löslich und daher ist die Beschichtung von kleinen medizinischen Vorrichtungen mit diesen schwierig, wenn gleichzeitig wichtige Merkmale der Vorrichtung aufrechterhalten werden sollen (z. B. Schlitz in Stents).

[0019] Es wurden Stents mit aus Polyvinylidenfluorid-Homopolymeren hergestellten Beschichtungen, die pharmazeutische/therapeutische Mittel oder Arzneistoffe zur Abgabe enthalten, vorgeschlagen. Allerdings sind diese wie die meisten kristallinen Polyfluor-Homopolymere schwierig als Hochqualitätsfilme auf Oberflächen aufzutragen, ohne diese verhältnismäßig hohen Temperaturen auszusetzen, die der Schmelztemperatur des Polymers entsprechen.

[0020] EP-A-0633032 bespricht eine antibakterielle Gefäßprothese. Sie wird gebildet, indem ein Rohr, ein Filament oder eine Folie aus polymerem Material, das mit einer antibakteriellen Substanz kombiniert ist, auf die Außenfläche einer Gefäßprothese gewickelt wird.

[0021] EP-A-0950386 bespricht einen Stent, der Rapamycin lokal abgeben kann. Dies kann an eine Polymerbeschichtung gebunden sein, die auf den Stent aufgetragen wird.

[0022] WO-A-98/36784 bezieht sich auf eine beschichtete implantierbare medizinische Vorrichtung. Es bespricht eine Struktur, die in das Gefäßsystem eingeführt werden kann, wobei die Oberfläche der Struktur mit einer Lage beschichtet ist. Die Beschichtungslage ermöglicht die kontrollierte Freisetzung von biologisch aktivem Material.

[0023] WO-A-01/87342 (die Bestandteil des Standes der Technik gemäß Artikel 54(3) EPÜ ausschließlich zur Neuheitsprüfung ist) bezieht sich auf Arzneistoffe und Arzneistoffabgabesysteme zur Behandlung von Gefäßkrankheiten. Ein lokales Abgabesystem kann mit Rapamycin beschichtet sein.

[0024] Es wäre vorteilhaft, Beschichtungen für implantierbare medizinische Vorrichtungen zu entwickeln, die Thrombose, Restenose oder andere unerwünschte Reaktionen verringern, die zur Erzielung solcher Wirkungen die Anwendung von pharmazeutischen oder therapeutischen Mitteln oder Arzneistoffen einschließen können, aber nicht erforderlich machen, und die physikalische und mechanische Eigenschaften besitzen, die selbst dann für die Anwendung in solchen Vorrichtungen wirksam sind, wenn diese beschichteten Vorrichtungen verhältnismäßig niedrigen Höchsttemperaturen ausgesetzt sind.

[0025] Nach der vorliegenden Erfindung wird eine Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe bereitgestellt, die gemäß beiliegendem Anspruch 1 definiert ist.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0026] Die vorangegangenen und anderen Merkmale und Vorteile der Erfindung werden aus der folgenden, ausführlicheren Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung, wie sie in den beigefügten Zeichnungen dargestellt sind, ersichtlich.

[0027] [Abb. 1](#) ist eine Ansicht entlang der Länge eines Stents (ohne die Enden zu zeigen) vor der Erweiterung, die die Außenfläche des Stents und das charakteristische Bandmuster zeigt.

[0028] [Abb. 2](#) ist eine Ansicht entlang der Länge des Stents aus [Abb. 1](#), der Reservoir gemäß vorliegender Erfindung aufweist.

[0029] [Abb. 3](#) gibt den Bruchteil des Arzneistoffs an, der zeitabhängig aus den Beschichtungen der vorliegenden Erfindung freigesetzt wird, auf die keine Deckschicht aufgetragen wurde.

[0030] [Abb. 4](#) gibt den Bruchteil des Arzneistoffs an, der zeitabhängig aus den Beschichtungen der vorliegenden Erfindung freigesetzt wird, einschließlich einer auf diese aufgetragenen Deckschicht.

[0031] [Abb. 5](#) gibt den Bruchteil des Arzneistoffs an, der zeitabhängig aus den Beschichtungen der vorliegenden Erfindung freigesetzt wird, auf die keine Deckschicht aufgetragen wurde.

[0032] [Abb. 6](#) gibt die In-vivo-Stentfreisetzungskinetik von Rapamycin aus Poly(VDF/HPF) an.

[0033] [Abb. 7](#) ist eine Querschnittsansicht eines Bands des Stents aus [Abb. 1](#), auf den Arzneistoffbeschichtungen gemäß einem ersten Ausführungsbeispiel der Erfindung aufgetragen sind.

[0034] [Abb. 8](#) ist eine Querschnittsansicht eines Bands des Stents aus [Abb. 1](#), auf den Arzneistoffbeschichtungen gemäß einem zweiten Ausführungsbeispiel der Erfindung aufgetragen sind.

[0035] [Abb. 9](#) ist eine Querschnittsansicht eines Bands des Stents aus [Abb. 1](#), auf den Arzneistoffbeschichtungen gemäß einem dritten Ausführungsbeispiel der Erfindung aufgetragen sind.

[0036] [Abb. 10](#) ist eine perspektivische Ansicht eines Beispiel-Stents in seinem komprimierten Zustand, der in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann.

[0037] [Abb. 11](#) ist eine flache Schnittansicht des in [Abb. 10](#) gezeigten Stents.

[0038] [Abb. 12](#) ist eine perspektivische Ansicht des

in [Abb. 10](#) gezeigten Stents, die diesen aber in seinem aufgeweiteten Zustand zeigt.

[0039] [Abb. 13](#) ist eine vergrößerte Schnittansicht des in [Abb. 12](#) gezeigten Stents.

[0040] [Abb. 14](#) ist eine vergrößerte Ansicht eines Teils des in [Abb. 11](#) gezeigten Stents.

[0041] [Abb. 15](#) ist eine ähnliche Ansicht wie die in [Abb. 11](#) gezeigte Ansicht, die aber eine andere Ausführungsform des Stents zeigt.

[0042] [Abb. 16](#) ist eine perspektivische Ansicht des in [Abb. 10](#) gezeigten Stents, an dessen Enden gemäß der vorliegenden Erfindung eine Vielzahl von Markierungen angebracht sind.

[0043] [Abb. 17](#) ist eine Querschnittsansicht einer Markierung gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0044] [Abb. 18](#) ist eine vergrößerte perspektivische Ansicht eines Endes des Stents, wobei die Markierungen eine im Wesentlichen gerade Linie gemäß der vorliegenden Erfindung bilden.

[0045] [Abb. 19](#) ist eine vereinfachte Teil-Querschnittsansicht eines Stenteinführungsapparats, in den ein Stent geladen ist, der mit einem gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellten Stent verwendet werden kann.

[0046] [Abb. 20](#) ist eine ähnliche Ansicht wie die in [Abb. 19](#) gezeigte, die aber eine vergrößerte Ansicht des distalen Endes des Apparats zeigt.

[0047] [Abb. 21](#) ist eine perspektivische Sicht eines Endes des Stents mit den Markierungen in teilweise erweiterter Form beim Austritt aus dem Einführungsapparat gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0048] [Abb. 22](#) ist eine Querschnittsansicht eines Ballons, an dem eine gleitfähige Beschichtung gemäß der vorliegenden Erfindung fixiert ist.

[0049] [Abb. 23](#) ist eine Querschnittsansicht eines Bands des Stents aus [Abb. 1](#), an dem eine gleitfähige Beschichtung gemäß der vorliegenden Erfindung fixiert ist.

[0050] [Abb. 24](#) ist eine Querschnittsansicht eines selbstexpandierenden Stents in einer Einführungs- vorrichtung, die eine gleitfähige Beschichtung gemäß der vorliegenden Erfindung hat.

[0051] [Abb. 25](#) ist eine Querschnittsansicht eines Bands des Stents aus [Abb. 1](#), der eine modifizierte Polymerbeschichtung gemäß der vorliegenden Erfindung hat.

[0052] [Abb. 26](#) zeigt einen ballonexpandierbaren Beispiel-Stent mit einer abwechselnden Anordnung von „N“- und „J“-Verbindungsgliedern zwischen den Strebensätzen in einer flachen, zweidimensionalen Planansicht gemäß der vorliegenden Erfindung.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0053] Der Arzneistoff/die Arzneistoffkombinationen und Abgabevorrichtungen der vorliegenden Erfindung können verwendet werden, um Gefäßkrankheiten wirksam zu verhindern und behandeln, insbesondere durch eine Schädigung ausgelöste Gefäßkrankheiten. Verschiedene medizinische Behandlungsvorrichtungen, die bei der Behandlung von Gefäßkrankheiten verwendet werden, können letztlich weitere Komplikationen auslösen. Die Ballon-Angioplastie beispielsweise ist ein Verfahren, das dazu verwendet wird, den Blutfluss durch eine Arterie zu erhöhen, und ist die prädominante Behandlung für die Koronargefäßstenose. Allerdings führt das Verfahren wie oben ausgeführt in der Regel zu einem bestimmten Grad von Schäden an der Gefäßwand und verschlimmert somit potenziell das Problem zu einem späteren Zeitpunkt. Andere Verfahren und Erkrankungen können zwar eine ähnliche Schädigung verursachen, aber die Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden im Hinblick auf die Behandlung der Restenose und damit zusammenhängenden Komplikationen im Anschluss an eine perkutane transluminale Koronarangioplastie und andere, ähnliche arterielle/venöse Verfahren beschrieben.

[0054] Obwohl Ausführungsbeispiele der Erfindung im Hinblick auf die Behandlung der Restenose und damit zusammenhängenden Komplikationen im Anschluss an eine perkutane transluminale Koronarangioplastie beschrieben werden, muss darauf hingewiesen werden, dass die lokale Abgabe von Arzneistoff/Arzneistoffkombinationen verwendet werden kann, um unter Verwendung beliebig vieler medizinischer Vorrichtungen eine Vielzahl von Erkrankungen zu behandeln oder die Funktion und/oder die Lebensspanne der Vorrichtung zu verbessern. Beispielsweise werden Intraokularlinsen, die zur Wiederherstellung der Sehkraft nach einer Kataraktoperation implantiert werden, oftmals durch die Bildung eines sekundären Katarakts gefährdet. Letztere ist oftmals ein Ergebnis von Zellüberwucherungen auf der Linsenoberfläche und lässt sich potenziell durch die Kombination eines Arzneistoffs oder von Arzneistoffen mit der Vorrichtung auf ein Mindestmaß beschränken. Andere medizinische Vorrichtungen, die oftmals aufgrund Gewebewachstums oder Anhäufung von proteinhaltigem Material in, auf und um die Vorrichtung herum versagen, wie z. B. Shunts für Hydrocephalus, Dialyseimplantate, Kolostomiebeutelbefestigungsvorrichtungen, Ohrdränageschläuche, Kabel für Schrittmacher und implantierbare Defibrillato-

ren, können ebenfalls von einer Herangehensweise, bei der Vorrichtung und Arzneistoff kombiniert werden, profitieren.

[0055] Zur Verbesserung der Struktur und Funktion von Gewebe oder Organen dienende Vorrichtungen können bei Kombination mit dem entsprechenden Mittel oder den entsprechenden Mitteln ebenfalls Nutzen aufweisen. So könnte sich beispielsweise potenziell eine verbesserte Osteointegration von orthopädischen Vorrichtungen zur besseren Stabilisierung der implantierten Vorrichtung durch ihre Kombination mit Mitteln wie z. B. knochenmorphogenem Protein erzielen lassen. In ähnlicher Weise könnten auch andere chirurgische Vorrichtungen, Nähte, Heftklappen, Anastomosevorrichtungen, Bandscheiben, Knochennägel, Nahtverankerungen, Hämostaseschranken, Klammern und Klemmen, Schrauben, Platten, Clips, Gefäßimplantate, Gewebekleber und -dichtmittel, Gewebegerüste, verschiedene Arten von Verbänden, Knochenersatzmittel, intraluminale Vorrichtungen und Gefäßstützen einen verbesserten Nutzen für den Patienten bieten, wenn diese Herangehensweise zur Kombination von Vorrichtung und Arzneistoff verwendet wird. Im Wesentlichen kann jede Art von medizinischer Vorrichtung auf eine bestimmte Weise mit einem Arzneistoff oder einer Arzneistoffkombination beschichtet werden, welche die Behandlung gegenüber der alleinigen Verwendung der Vorrichtung oder des pharmazeutischen Mittels verbessert.

[0056] Außer den verschiedenen medizinischen Vorrichtungen können die Beschichtungen auf diesen Vorrichtungen verwendet werden, um therapeutische und pharmazeutische Mittel abzugeben, wie u. a.: Proliferationshemmer/Mitosehemmer einschließlich natürlicher Produkte wie etwa Vinca-Alkaloide (d. h. Vinblastin, Vincristin und Vinorelbin), Paclitaxel, Podophyllotoxine (d. h. Etoposid, Teniposid), Antibiotika (Dactinomycin (Actinomycin D), Daunorubicin, Doxorubicin und Idarubicin), Anthracycline, Mitoxantron, Bleomycine, Plicamycin (Mithramycin) und Mitomycin, Enzyme (L-Asparaginase, die systemisch L-Asparagin metabolisiert und somit dies den Zellen entzieht, die nicht fähig sind, ihr eigenes Asparagin zu synthetisieren); Thrombozytenhemmer wie z. B. G(GP)II_b/III_a-Hemmer und Vitronectinrezeptorantagonisten; proliferationshemmende/mitosehemmende alkylierende Mittel wie etwa Stickstofflost-Analoga (Mechlorethamin, Cyclophosphamid und Analoga, Melphalan, Chlorambucil), Ethylenimine und Methylmelamine (Hexamethylmelamin und Thiotepa), Alkylsulfonate – Busulfan, Nitrosoharnstoffe (Carmustin (BCNU) und Analoga, Streptozocin), Trazene – Dacarbazin (DTIC); proliferationshemmende/mitosehemmende Antimetaboliten wie etwa Folsäureanaloga (Methotrexat), Pyrimidin-Analoga (Fluorouracil, Floxuridin und Cytarabin), Purin-Analoga und verwandte Hemmer (Mercaptopurin, Thioguanin, Pento-

statin und 2-Chlorodeoxyadenosin {Cladribin}); Platin Komplexe (Cisplatin, Carboplatin), Procarbazin, Hydroxyharnstoff, Mitotan, Aminoglutethimid; Hormone (d. h. Östrogen); Antikoagulanzen (Heparin, synthetische Heparinsalze und andere Thrombinhemmer); Fibrinolytika (wie etwa Gewebe-Plasminogenaktivator, Streptokinase und Urokinase), Aspirin, Dipyridamol, Ticlopidin, Clopidogrel, Abciximab; Migrationshemmer; antisekretorische Mittel (Breveldin); Entzündungshemmer: wie etwa Nebennierenrindensteroide (Cortisol, Cortison, Fludrocortison, Prednison, Prednisolon, 6 α -Methylprednisolon, Triamcinolon, Betamethason und Dexamethason), non-steroidale Mittel (Salicylsäurederivate, d. h. Aspirin; Paraaminophenolderivate, d. h. Acetaminophen; Indol- und Indenessigsäuren (Indometacin, Sulindac und Etodolac), Heteroarylessigsäuren (Tolmetin, Diclofenac und Ketorolac), Arylpropionsäuren (Ibuprofen und Derivate), Anthranilsäuren (Mefenaminsäure und Meclofenaminsäure), Enolsäuren (Piroxicam, Tenoxicam, Phenylbutazon und Oxyphenthatrazon), Nabumeton, Auro-Verbindungen (Auranofin, Aurothioglucose, Natriumurothiomalat); Immunsuppressiva: (Ciclosporin, Tacrolimus (FK-506), Sirolimus (Rapamycin), Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil); angiogene Substanzen: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF), Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF); Angiotensinrezeptorblocker; Stickstoffmonoxidendonoren; Antisense-Oligonucleotide und deren Kombinationen; Zellzyklushemmer, mTOR-Hemmer und Wachstumsfaktorsignaltransduktionskinasehemmer.

[0057] Wie bereits ausgeführt ist die Implantation eines Koronarstents in Verbindung mit Ballonangioplastie höchst wirksam bei der Behandlung eines akuten Gefäßverschlusses und kann das Risiko einer Restenose verringern. Intravaskuläre Ultraschallstudien (Mintz et al., 1996) legen nahe, dass Koronarstents die Gefäßkonstriktion wirksam verhindern und dass der Großteil des späten Lumenverlusts nach Stentimplantationen auf Plaqueswachstum zurückzuführen ist, wahrscheinlich in Verbindung mit Neointimahyperplasie. Der späte Lumenverlust nach Koronarstents ist fast zweimal höher als der nach konventioneller Ballonangioplastie beobachtete Lumenverlust. Daher könnte in Anbetracht der Tatsache, dass Stents mindestens einen Teil des Restenoseprozesses verhindern, eine Kombination von Arzneistoffen, Mitteln oder Verbindungen, die die glatte Muskelzellproliferation verhindert, Entzündung verringert und Gerinnung verringert oder die glatte Muskelzellproliferation durch mehrere Mechanismen verhindert, Entzündung verringert und Gerinnung verringert, in Kombination mit einem Stent die wirksamste Behandlung für die Restenose nach Angioplastie bieten. Die systemische Verwendung von Arzneistoffen, Mitteln oder Verbindungen in Kombination mit der lokalen Abgabe von dem gleichen oder unterschiedlichen Arzneistoff/von gleichen oder unterschiedlichen

Arzneistoffkombinationen kann ebenfalls eine nützliche Behandlungsoption darstellen.

[0058] Die lokale Abgabe eines Arzneistoffs/von Arzneistoffkombinationen von einem Stent bietet folgende Vorteile: die Prävention von Gefäß-Recoil und Remodeling durch die Gerüstwirkung des Stents und die Prävention von mehreren Komponenten der Neointimahyperplasie oder Restenose sowie eine Verringerung der Entzündung und Thrombose. Diese lokale Verabreichung von Arzneistoffen, Mitteln oder Verbindungen an mittels Stent behandelten Koronararterien könnte auch einen zusätzlichen therapeutischen Nutzen haben. Beispielsweise könnten durch die Verwendung der lokalen Abgabe statt der systemischen Verabreichung höhere Gewebekonzentrationen der Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen erreicht werden. Darüber hinaus könnte die Verwendung der lokalen Abgabe zu einer verringerten systemischen Toxizität führen als die systemische Verabreichung und gleichzeitig höhere Gewebekonzentrationen aufrechterhalten. Außerdem könnte bei Verwendung der lokalen Abgabe aus einem Stent anstelle der systemischen Verabreichung ein einzelnes Verfahren ausreichen, wodurch die Patienten-Compliance verbessert wird. Ein zusätzlicher Vorteil der Kombinationstherapie mit Arzneistoffen, Mitteln und/oder Verbindungen könnte darin bestehen, dass sie die Dosis der einzelnen therapeutischen Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen verringert und somit deren Toxizität einschränkt, aber trotzdem eine Verringerung der Restenose, Entzündung und Thrombose erzielt. Eine lokale stentbasierte Therapie ist daher eine Möglichkeit zur Verbesserung der therapeutischen Ratio (aus Wirksamkeit und Toxizität) von restenosehemmenden, entzündungshemmenden, thrombosehemmenden Arzneistoffen, Mitteln oder Verbindungen.

[0059] Es gibt eine Vielzahl verschiedener Stents, die nach perkutaner transluminaler Koronarangiographie verwendet werden können. Es können zwar beliebige viele Stents gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden, aber der Einfachheit halber wird nur eine beschränkte Zahl von Stents in den Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung beschrieben. Der Fachmann wird erkennen, dass beliebig viele Stents in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Darüber hinaus können wie bereits ausgeführt andere medizinische Vorrichtungen verwendet werden.

[0060] Ein Stent wird in der Regel als eine röhrenförmige Struktur verwendet, die im Innern eines Gangs zurückgelassen wird, um einer Obstruktion abzuweichen. Normalerweise werden Stents in nicht erweiterter Form in das Lumen eingeführt und werden dann autonom oder mit Hilfe einer zweiten Vorrichtung an Ort und Stelle erweitert. Eine typische Erweiterungsmethode bedient sich eines auf einem Ka-

theter angebrachten Angioplastieballon, der im stenotisierten Gefäß oder in der Körperpassage aufgeblasen wird, zum Scheren und Bersten der mit den Wandbestandteilen des Gefäßes assoziierten Obstruktionen und zur Erzielung eines vergrößerten Lumens.

[0061] [Abb. 1](#) zeigt einen Beispiel-Stent **100**, der gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann. Der erweiterbare zylinderförmige Stent **100** umfasst eine befensterte Struktur zur Platzierung in einem Blutgefäß, Gang oder Lumen, um das Gefäß, den Gang oder das Lumen offenzuhalten, insbesondere zum Schutz eines Arteriensegments vor Restenose nach Angioplastie. Der Stent **100** kann umfangsmäßig erweitert werden und in einer aufgeweiteten Konfiguration gehalten werden, d. h. umfänglich oder radial starr. Der Stent **100** ist achsflexibel, und wenn er an einem Band gebogen wird, treten keine der Bestandteile des Stents **100** nach außen vor.

[0062] Der Stent **100** umfasst in der Regel ein erstes und ein zweites Ende mit einem dazwischen liegenden Zwischenabschnitt. Der Stent **100** hat eine Längsachse und umfasst eine Vielzahl von längs angeordneten Bändern **102**, und jedes dieser Bänder **102** beschreibt eine im allgemeinen fortlaufende Welle entlang eines zur Längsachse parallelen Liniensegments. Durch eine Vielzahl von umfangsmäßig angeordneten Verbindungsgliedern **104** werden die Bänder **102** in einer im Wesentlichen röhrenförmigen Struktur gehalten. Im Wesentlichen ist jedes längs angeordnete Band **102** an einer Vielzahl von periodischen Stellen anhand eines kurzen, umfänglich angeordneten Verbindungsglieds **104** mit einem angrenzenden Band **102** verbunden. Die mit jedem der Bänder **102** assoziierte Welle besitzt in dem Zwischenabschnitt ungefähr die gleiche räumliche Grundschwingung, und die Bänder **102** sind so angeordnet, dass die mit ihnen assoziierten Wellen im Allgemeinen so ausgerichtet sind, dass sie im Allgemeinen in gleicher Phase miteinander sind. Wie in der Abbildung gezeigt bewegt sich jedes längs angeordnete Band **102** durch ungefähr zwei Zyklen, bevor ein Verbindungsglied zu einem angrenzenden Band **102** auftritt.

[0063] Der Stent **100** kann unter Verwendung beliebig vieler Methoden hergestellt werden. Der Stent **100** kann beispielsweise aus einer hohlen oder geformten Röhre aus rostfreiem Stahl hergestellt werden, die unter Verwendung von Lasern, elektrischem Entladungsfräsen, chemischem Ätzen oder anderen Mitteln maschinell bearbeitet werden kann. Der Stent **100** wird in den Körper eingeführt und in nicht aufgeweiteter Form an der gewünschten Stelle platziert. In einem Ausführungsbeispiel kann die Erweiterung in einem Blutgefäß durch einen Ballonkatheter herbeigeführt werden, wobei der endgültige Durchmesser

des Stents **100** von dem Durchmesser des verwendeten Ballonkatheters abhängt.

[0064] Es ist zu beachten, dass ein Stent **100** gemäß der vorliegenden Erfindung in einem Material mit Formgedächtnis aufgeführt werden kann, u. a. beispielsweise einer geeigneten Legierung aus Nickel und Titan oder rostfreiem Stahl. Aus rostfreiem Stahl geformte Strukturen können selbstexpandierend gemacht werden, indem der rostfreie Stahl auf vorbestimmte Weise konfiguriert wird, z. B. indem er zu einer geflochtenen Anordnung gedreht wird. In dieser Ausführungsform kann der Stent **100**, nachdem er geformt worden ist, komprimiert werden, so dass er einen ausreichend kleinen Raum einnimmt, um seine Einführung in ein Blutgefäß oder anderes Gewebe unter Verwendung von Einführungsmitteln zu erlauben, wobei die Einführungsmittel einen geeigneten Katheter oder einen biegsamen Stab umfassen. Bei Austritt aus dem Katheter kann der Stent **100** so konfiguriert sein, dass er sich zu der gewünschten Konfiguration erweitert, wobei die Erweiterung entweder automatisch erfolgt oder durch eine Änderung des Drucks, der Temperatur oder elektrischen Reiz ausgelöst wird.

[0065] [Abb. 2](#) zeigt ein Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung unter Verwendung des in [Abb. 1](#) gezeigten Stents **100**. Wie gezeigt kann der Stent **100** modifiziert werden, so dass er ein oder mehr Reservoirs **106** umfasst. Jedes der Reservoirs **106** kann nach Wunsch geöffnet oder geschlossen werden. Diese Reservoirs **106** können speziell dazu ausgelegt sein, den/die abzugebenden Arzneistoff/Arzneistoffkombinationen aufzunehmen. Unabhängig von der Konstruktionsweise des Stents **100** ist es vorzuziehen, dass die Dosierung des Arzneistoffs/der Arzneistoffkombination mit genügender Spezifität und einer ausreichenden Konzentration aufgetragen wird, um eine wirksame Dosierung im Läsionsbereich bereitzustellen. Diesbezüglich ist die Reservoirgröße in den Bändern **102** vorzugsweise so bemessen, dass die Dosierung des Arzneistoffs/der Arzneistoffkombination am gewünschten Ort und in der gewünschten Menge aufgetragen wird.

[0066] In einem anderen Ausführungsbeispiel kann die gesamte Innen- und Außenfläche des Stents **100** mit dem Arzneistoff/den Arzneistoffkombinationen in therapeutischen Dosierungsmengen beschichtet werden. Eine ausführliche Beschreibung eines Arzneistoffs zur Behandlung der Restenose sowie von Beispielbeschichtungsverfahren ist im Folgenden aufgeführt. Allerdings ist zu beachten, dass die Beschichtungsverfahren je nach Arzneistoff/Arzneistoffkombinationen variieren können. Außerdem können die Beschichtungsverfahren je nach dem Material, aus dem der Stent oder eine andere intraluminale medizinische Vorrichtung besteht, variieren.

[0067] [Abb. 26](#) zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel eines ballonexpandierbaren Stents. [Abb. 26](#) zeigt den Stent **900** in seinem noch nicht entfaltenen Zustand vor der Freigabe, wie er aussehen würde, wenn er längs aufgeschnitten und dann in einer flachen, zweidimensionalen Konfiguration ausgebreitet würde. Der Stent **900** hat gebogene Endstreben **902** und diagonale Streben **904** in jedem Satz von Strebengliedern **906**, die durch Sätze von flexiblen Verbindungsgliedern **908**, **910** oder **912** verbunden sind. In einem Ausführungsbeispiel werden drei verschiedene Arten von flexiblen Verbindungsgliedern verwendet. Ein Satz von „N“-Verbindungsgliedern **910**, der sechs umfangsmäßig in Abständen angeordnete „N“-Verbindungsglieder **914** umfasst, und ein Satz von umgekehrten „N“-Verbindungsgliedern **912**, der sechs umfangsmäßig in Abständen angeordnete umgekehrte „N“-Verbindungsglieder **916** umfasst, stellen jeweils eine Verbindung zu angrenzenden Sätzen von Strebengliedern **906** an den Enden des Stents **900** dar. Ein Satz von umgekehrten „J“-Verbindungsgliedern **918**, der sechs umfangsmäßig in Abständen angeordnete umgekehrte „J“-Verbindungsglieder **908** umfasst, dienen dazu, die angrenzenden Sätze von Strebengliedern **906** in der Mitte des Stents **900** zu verbinden. Die Form der „N“-Verbindungsglieder **914** und umgekehrten „N“-Verbindungsglieder **916** ermöglichen es den Verbindungsgliedern, sich zu verlängern und verkürzen, wenn sich der Stent um eine Kurve herum biegt, während er in den menschlichen Körper eingeführt wird. Diese Fähigkeit zur Verlängerung und Verkürzung hilft verhindern, dass die Sätze von Strebengliedern während der Einführung in den Körper vom Ballon heruntergeschoben oder -gezogen werden, und ist besonders bei kurzen Stents anwendbar, die dazu neigen, eine verhältnismäßig schlechte Retention des Stents auf einem aufblasbaren Ballon aufzuweisen. Die Verwendung des Stents **900** mit seiner größeren Stärke im mittleren Bereich wäre vorteilhaft für vergleichsweise kurze Stenosen, die einen harten, kalzifizierten zentralen Abschnitt aufweisen. Es ist auch zu beachten, dass für den Stent **900** ein normales „J“-Verbindungsglied anstelle des umgekehrten „J“-Verbindungsglieds **908** verwendet werden könnte. Andere Ausführungsbeispiele von ballonexpandierbaren Stents sind in US-Patent Nr. 6,190,403 B1 zu finden, das am 20. Februar 2001 erteilt wurde und hier als Referenzmaterial beigelegt ist.

[0068] Rapamycin ist ein makrozyklisches Trien-Antibiotikum, das von *Streptomyces hygroscopicus* produziert wird, wie in US-Patent Nr. 3,929,992 offengelegt ist. Es wurde festgestellt, dass Rapamycin unter anderem die Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen in vivo hemmt. Entsprechend kann Rapamycin verwendet werden, um Intimahyperplasie der glatten Muskelzellen, Restenose und Gefäßverschluss bei Säugetieren zu behandeln, insbesondere nach einer entweder biologisch oder mechanisch vermittelten

Gefäßschädigung oder unter Bedingungen, die ein Säugetier dazu prädisponieren würde, eine solche Schädigung zu erleiden. Die Wirkung von Rapamycin besteht darin, die glatte Muskelzellproliferation zu hemmen, und Rapamycin wirkt sich nicht behindernd auf die Reendothelialisierung der Gefäßwände aus.

[0069] Rapamycin verringert die Gefäßhyperplasie, indem es die glatte Muskelproliferation als Reaktion auf mitogene Signale antagonisiert, die während einer durch Angioplastie induzierten Schädigung freigesetzt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Hemmung der durch Wachstumsfaktoren und Cytokine vermittelten glatten Muskelproliferation in der späten G1-Phase des Zellzyklus der dominante Wirkmechanismus von Rapamycin ist. Es ist allerdings auch bekannt, dass Rapamycin, wenn es systemisch verabreicht wird, die Proliferation und Differenzierung von T-Zellen verhindert. Dies ist die Grundlage für seine immunsuppressive Wirkung und seine Fähigkeit zur Prävention von Implantatabstoßungsreaktionen.

[0070] Rapamycin wie hier verwendet umfasst Rapamycin und alle Analoga, Derivate und Kongener, die FKBP12 und andere Immunophiline finden, und besitzt die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie Rapamycin.

[0071] Die proliferationshemmenden Wirkungen von Rapamycin sind zwar durch systemische Anwendung zu erreichen, aber durch die lokale Abgabe der Verbindung sind überlegene Resultate erzielbar. Rapamycin wirkt im Wesentlichen in den Geweben, die in der Nähe der Verbindung gelegen sind, und die Wirkung verringert sich mit zunehmendem Abstand von der Abgabevorrichtung. Um diese Wirkung zu nutzen, wäre ein unmittelbarer Kontakt von Rapamycin mit den Lumenwänden wünschenswert. Entsprechend ist das Rapamycin in einer bevorzugten Ausführungsform auf die Oberfläche des Stents oder Teile derselben einbezogen. Im Wesentlichen ist das Rapamycin vorzugsweise in den in [Abb. 1](#) dargestellten Stent **100** einbezogen, wo der Stent **100** in Kontakt mit der Lumenwand tritt.

[0072] Rapamycin kann auf beliebig viele Weisen in den Stent einbezogen oder am Stent fixiert werden. In dem Ausführungsbeispiel ist das Rapamycin unmittelbar in eine polymere Trägersubstanz einbezogen und wird auf die Außenfläche des Stents gespritzt. Das Rapamycin wird mit der Zeit aus der polymeren Trägersubstanz herausgelöst und tritt in das umliegende Gewebe ein. Vorzugsweise bleibt das Rapamycin mindestens 3 Tage bis maximal ungefähr 6 Monate auf dem Stent, und noch besser ist eine Verweildauer von 7 bis 30 Tagen.

[0073] Es können beliebig viele nicht-erodierbare Polymere in Verbindung mit dem Rapamycin verwen-

det werden. In einem Ausführungsbeispiel umfasst die polymere Trägersubstanz zwei Lagen. Die untere Lage (Grundierung) umfasst eine Lösung von Poly(ethylencovinylacetat) und Polybutylmethacrylat. Das Rapamycin ist in diese Grundierung eingearbeitet. Die äußere Lage umfasst nur Polybutylmethacrylat und fungiert als Diffusionsschranke, um zu verhindern, dass das Rapamycin zu rasch herausgelöst wird. Die Dicke der äußeren Lage oder Deckschicht legt die Rate fest, mit der das Rapamycin aus der Trägersubstanz herausgelöst wird. Im Wesentlichen wird das Rapamycin mittels Diffusion durch die polymere Trägersubstanz aus der Trägersubstanz herausgelöst. Polymere sind durchlässig und erlauben somit das Entweichen von Feststoffen, Flüssigkeiten und Gasen aus diesen. Die Gesamtdicke der polymeren Trägersubstanz liegt im Bereich von etwa 1 Mikrometer bis etwa 20 Mikrometer oder mehr. Es ist zu beachten, dass Grundierungsschichten und Metalloberflächenbehandlungen verwendet werden können, bevor die polymere Trägersubstanz an der medizinischen Vorrichtung fixiert wird. Beispielsweise können als Bestandteil des unten beschriebenen Gesamtprozesses Säurereinigung, Alkalireinigung (basische Reinigung), Salinisation und Parylenbeschichtung verwendet werden.

[0074] Die Poly(ethylencovinylacetat)-, Polybutylmethacrylat- und Rapamycin-Lösung kann auf verschiedene Weisen in den Stent eingearbeitet oder auf dem Stent einbezogen werden. So kann die Lösung beispielsweise auf den Stent gespritzt werden, oder der Stent kann in die Lösung eingetaucht werden. Andere Methoden sind u. a. Schleuderbeschichtung und RF-Plasmapolymerisation. In einem Ausführungsbeispiel wird die Lösung auf den Stent gespritzt und trocknen gelassen. In einem anderen Ausführungsbeispiel kann die Lösung negativ und der Stent positiv geladen werden oder umgekehrt. Somit werden sich Lösung und Stent gegenseitig anziehen. Bei Verwendung dieser Art von Spritzverfahren kann das Abfallaufkommen reduziert und eine genauere Steuerung der Dicke der Schicht erzielt werden.

[0075] In einem anderen Ausführungsbeispiel kann das Rapamycin oder ein anderes therapeutisches Mittel in ein filmbildendes Polyfluor-Copolymer eingearbeitet werden, das eine Menge eines ersten Anteils, der aus der aus polymerisiertem Vinylidenfluorid und polymerisiertem Tetrafluorethylen bestehenden Gruppe ausgewählt wird, und eine Menge eines von dem ersten Anteil verschiedenen zweiten Anteils umfasst, der mit dem ersten Anteil copolymerisiert wird, wodurch sich das Polyfluor-Copolymer ergibt; der zweite Anteil ist in der Lage, dem Polyfluor-Copolymer die Festigkeit oder elastomeren Eigenschaften zu verleihen; dabei bewirken die relativen Mengen des ersten Anteils und des zweiten Anteils die Bereitstellung der Beschichtung und des somit erzeugten Films, mit zur Verwendung in der Behandlung implan-

tierbarer medizinischer Vorrichtungen wirksamen Eigenschaften.

[0076] Die vorliegende Erfindung stellt polymere Beschichtungen, die ein Polyfluor-Copolymer umfassen, und implantierbare medizinische Vorrichtungen, z. B. Stents, bereit, welche in zur Verringerung von Thrombose und/oder Restenose bei Verwendung solcher Stents beispielsweise in Angioplastieverfahren wirksamen Mengen mit einem Film der polymeren Beschichtung beschichtet sind. Polyfluor-Copolymere wie hier verwendet bedeutet diejenigen Copolymere, die eine Menge eines ersten Anteils, der aus der aus polymerisiertem Vinylidenfluorid und polymerisiertem Tetrafluorethylen bestehenden Gruppe ausgewählt wird, und eine Menge eines von dem ersten Anteil verschiedenen zweiten Anteils umfassen, der mit dem ersten Anteil copolymerisiert wird, wodurch sich das Polyfluor-Copolymer ergibt; der zweite Anteil ist in der Lage, dem Polyfluor-Copolymer die Festigkeit oder elastomeren Eigenschaften zu verleihen; dabei bewirken die relativen Mengen des ersten Anteils und des zweiten Anteils die Bereitstellung der Beschichtung und des somit erzeugten Films, mit zur Verwendung in der Behandlung implantierbarer medizinischer Vorrichtungen wirksamen Eigenschaften.

[0077] Die Beschichtungen können pharmazeutische oder therapeutische Mittel zur Verringerung von Restenose, Entzündung und/oder Thrombose umfassen, und die mit solchen Beschichtungen beschichteten Stents können eine anhaltende Freisetzung der Mittel bieten. Aus bestimmten Polyfluor-Copolymerbeschichtungen der vorliegenden Erfindung zubereitete Filme bieten die physikalischen und mechanischen Eigenschaften, die für konventionell beschichtete medizinische Vorrichtungen erforderlich sind, selbst wenn die Höchsttemperaturen, denen die Vorrichtungsbeschichtungen und Filme ausgesetzt sind, auf verhältnismäßig niedrige Temperaturen beschränkt sind. Dies ist besonders wichtig, wenn die Beschichtung/der Film zur Abgabe von pharmazeutischen/therapeutischen Mitteln oder Arzneistoffen, die wärmeempfindlich sind, verwendet werden, oder wenn die Beschichtungen auf temperaturempfindliche Vorrichtungen wie etwa Katheter aufgetragen werden. Wenn die maximale Expositionstemperatur kein Problem darstellt, wie z. B. wenn wärmostabile Mittel wie Itraconazol in die Beschichtungen eingearbeitet werden, können thermoplastische Polyfluor-Copolymere mit höherem Schmelzpunkt verwendet werden, und wenn eine sehr hohe Längung und Haftung erforderlich ist, können Elastomere verwendet werden. Falls dies gewünscht wird oder erforderlich ist, können die Polyfluor-Elastomere mit den z. B. in *Modern Fluoropolymers*, (J. Shires ed.) John Wiley & Sons, New York, 1997, pp. 77–87 beschriebenen Standardverfahren vernetzt werden.

[0078] Die vorliegende Erfindung umfasst Polyflu-

or-Copolymere, die verbesserte biokompatible Beschichtungen oder Trägersubstanzen für medizinische Vorrichtungen bereitstellen. Diese Beschichtungen stellen träge biokompatible Oberflächen bereit, die in Kontakt mit Körpergewebe eines Säugetiers, z. B. eines Menschen, ausreichend sind, um eine Restenose oder Thrombose oder andere unerwünschte Reaktionen zu verringern. Während viele der in der Literatur beschriebenen Beschichtungen, die aus Polyfluor-Homopolymeren hergestellt sind, unlöslich sind und/oder hohe Temperaturen benötigen, z. B. über ungefähr 125 Grad Celsius, um Filme mit angemessenen physikalischen und mechanischen Eigenschaften zur Verwendung auf implantierbaren Vorrichtungen, z. B. Stents, zu erzielen, oder keine besonders hohe Festigkeit oder Elastomerität aufweisen, bieten die aus Polyfluor-Copolymeren zubereiteten Filme der vorliegenden Erfindung eine angemessene Haftung, Festigkeit oder Elastizität und Widerstand gegen Rissbildung, wenn sie auf medizinischen Vorrichtungen gebildet werden. In bestimmten Ausführungsbeispielen ist dies selbst dann der Fall, wenn die Vorrichtungen verhältnismäßig niedrigen Höchsttemperaturen ausgesetzt sind.

[0079] Die für Beschichtungen gemäß der vorliegenden Erfindung verwendeten Polyfluor-Copolymere sind vorzugsweise filmbildende Polymere, die ein ausreichend hohes Molekulargewicht aufweisen, um nicht wachsartig oder klebrig zu sein. Die aus diesen gebildeten Polymere und Filme sollten vorzugsweise am Stent anhaften und nach dem Auftragen auf den Stent nicht leicht verformbar sein, so dass sie nicht durch hämodynamische Belastungen verschoben werden können. Das Molekulargewicht des Polymers sollte vorzugsweise hoch genug sein, um ausreichende Festigkeit zu bieten, so dass die aus den Polymeren bestehenden Filme nicht während der Handhabung oder Freigabe des Stents abgerieben werden. In bestimmten Ausführungsbeispielen wird die Beschichtung nicht reißen, wenn der Stent oder andere medizinische Vorrichtungen erweitert oder aufgeweitet werden.

[0080] Beschichtungen der vorliegenden Erfindung umfassen Polyfluor-Copolymere wie oben definiert. Der zweite Anteil, der mit dem ersten Anteil polymerisiert wird, um das Polyfluor-Copolymer vorzubereiten, kann aus denjenigen polymerisierten, biokompatiblen Monomeren ausgewählt werden, die biokompatible Polymere bieten würden, die zur Implantation in ein Säugetier annehmbar sind, während sie gleichzeitig ausreichende elastomere Filmeigenschaften zur Verwendung auf medizinischen Vorrichtungen gemäß den vorliegenden Ansprüchen aufrechterhalten. Zu diesen Monomeren gehören, ohne auf diese beschränkt zu sein, Hexafluorpropylen (HFP), Tetrafluorethylen (TFE), Vinylidenfluorid, 1-Hydropentafluorpropylen, Perfluor(methylvinylether), Chlortrifluorethylen (CTFE), Pentafluorpropen, Trifluorethylen, He-

xafluoraceton und Hexafluorisobutylen.

[0081] Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Polyfluor-Copolymere umfassen in der Regel Vinylidenfluorid, das mit Hexafluorpropylen copolymerisiert ist, in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von etwa 50 bis etwa 92 Gewichtsprozent Vinylidenfluorid zu etwa 50 bis etwa 8 Gewichtsprozent HFP. Vorzugsweise umfassen die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Polyfluor-Copolymere von etwa 50 bis etwa 85 Gewichtsprozent Vinylidenfluorid, das mit von etwa 50 bis etwa 15 Gewichtsprozent HFP copolymerisiert ist. Noch besser ist es, wenn die Polyfluor-Copolymere von etwa 55 bis etwa 70 Gewichtsprozent Vinylidenfluorid umfassen, das mit von etwa 45 bis etwa 30 Gewichtsprozent HFP copolymerisiert ist. Sogar noch besser ist es, wenn die Polyfluor-Copolymere von etwa 55 bis etwa 65 Gewichtsprozent Vinylidenfluorid umfassen, das mit von etwa 45 bis etwa 35 Gewichtsprozent HFP copolymerisiert ist. Solche Polyfluor-Copolymere sind in verschiedenem Umfang löslich in Lösungsmitteln wie Dimethylacetamid (DMAc), Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und n-Methylpyrrolidon. Manche sind löslich in Methylethylketon (MEK), Aceton, Methanol und anderen Lösungsmitteln, die häufig beim Auftragen von Beschichtungen auf konventionelle implantierbare medizinische Vorrichtungen verwendet werden.

[0082] Konventionelle Polyfluor-Homopolymere sind kristallin und schwierig als Hochqualitätsfilme auf Metalloberflächen aufzutragen, ohne diese Beschichtungen verhältnismäßig hohen Temperaturen auszusetzen, die der Schmelztemperatur (T_m) des Polymers entsprechen. Die erhöhte Temperatur dient dazu, Filme bereitzustellen, die aus solchen PVDF-Homopolymerbeschichtungen hergestellt sind, die eine ausreichende Haftung am Film der Vorrichtung aufweisen, vorzugsweise aber gleichzeitig auch eine ausreichende Biegsamkeit behalten, um ein Reißen des Films bei einer Erweiterung/Kontraktion der beschichteten medizinischen Vorrichtung zu widerstehen. Manche Filme und Beschichtungen gemäß der vorliegenden Erfindung bieten diese gleichen physikalischen und mechanischen Eigenschaften, oder im Wesentlichen die gleichen Eigenschaften, selbst wenn die Höchsttemperaturen, denen die Beschichtungen und Filme ausgesetzt sind, geringer sind als ungefähr eine zuvor festgelegte Höchsttemperatur. Dies ist besonders wichtig, wenn die Beschichtungen/Filme pharmazeutische/therapeutische Mittel oder Arzneistoffe umfassen, die wärmeempfindlich sind, z. B. chemischem oder physikalischem Abbau oder anderen durch Wärme hervorgerufenen ungünstigen Einwirkungen unterliegen, oder beim Auftragen von wärmeempfindlichen Substraten auf medizinische Vorrichtungen, die z. B. einem durch Wärme hervorgerufenen, die Zusammensetzung oder Struktur betreffenden Abbau unterliegen.

[0083] In Abhängigkeit von der jeweiligen Vorrichtung, auf welche die Beschichtungen und Filme der vorliegenden Erfindung aufgetragen werden sollen, und der Verwendung oder dem Resultat, die/das von der Vorrichtung benötigt werden, können die zur Zubereitung von solchen Vorrichtungen verwendeten Polyfluor-Copolymere kristallin, halbkristallin oder amorph sein.

[0084] Wenn Vorrichtungen keine Einschränkungen oder Grenzen bezüglich der Exposition derselben gegenüber erhöhten Temperaturen aufweisen, können kristalline Polyfluor-Copolymere verwendet werden. Kristalline Polyfluor-Copolymere neigen dazu, der Tendenz zu widerstehen, unter angewandeter Belastung oder Schwerkraft zu fließen, wenn sie Temperaturen über ihrer Glasübergangstemperatur (T_g) ausgesetzt werden. Kristalline Polyfluor-Copolymere bieten härtere Beschichtungen und Filme als ihre vollständig amorphen Entsprechungen. Darüber hinaus sind kristalline Polymere gleitfähiger und im Verlauf der Crimp- und Transferprozesse, die beim Montieren von selbstexpandierenden Stents, wie z. B. Nitinol-Stents, verwendet werden, leichter zu handhaben.

[0085] Halbkristalline und amorphe Polyfluor-Copolymere bieten Vorteile, wenn die Exposition gegenüber erhöhten Temperaturen ein Problem ist, beispielsweise wenn wärmeempfindliche pharmazeutische oder therapeutische Mittel in die Beschichtungen und Filme eingearbeitet werden oder wenn Konstruktionsweise, Struktur und/oder Verwendung der Vorrichtung eine Exposition gegenüber solchen erhöhten Temperaturen ausschließen. Halbkristalline Polyfluor-Copolymerelastomere, bei denen verhältnismäßig hohe Mengen wie z. B. von etwa 30 bis etwa 45 Gewichtsprozent des zweiten Anteils, z. B. HFP, mit dem ersten Anteil, z. B. VDF, copolymerisiert sind, haben gegenüber amorphen Polyfluor-Copolymerelastomeren den Vorteil, dass sie einen geringeren Reibungskoeffizienten aufweisen und weniger selbstblockierend sind als diese. Solche Eigenschaften können bei der Verarbeitung, Verpackung und Einführung von mit solchen Polyfluor-Copolymeren beschichteten medizinischen Vorrichtungen von signifikanter Bedeutung sein. Darüber hinaus dienen solche Polyfluor-Copolymerelastomere, die einen solchen verhältnismäßig hohen Gehalt des zweiten Anteils umfassen, zur Steuerung der Löslichkeit bestimmter Mittel, wie z. B. Rapamycin, in dem Polymer und steuert somit die Permeabilität des Mittels durch die Trägersubstanz.

[0086] Die in den vorliegenden Erfindungen verwendeten Polyfluor-Copolymere können anhand von verschiedenen bekannten Polymerisationsmethoden zubereitet werden. So können beispielsweise halbkontinuierliche Hochdruck-Freiradikal-Emulsionspolymerisationsverfahren wie die in Fluoroelasto-

mers-dependence of relaxation phenomena on compositions, POLYMER 30, 2180, 1989, von Ajroldi et al. offengelegten Verfahren zur Zubereitung von amorphen Polyfluor-Copolymeren, von denen einige Elastomere sein können, eingesetzt werden. Darüber hinaus können die darin offengelegten Freiradikal-Batchemulsionspolymerisationsverfahren zum Erzeugen von Polymeren verwendet werden, die halbkristallin sind, selbst wenn sie einen verhältnismäßig hohen Gehalt des zweiten Anteils haben.

[0087] Wie oben ausgeführt können Stents eine große Vielfalt von Materialien und geometrischen Eigenschaften aufweisen. Stents können aus biokompatiblen Materialien, u. a. biologisch stabilen und bioabsorbierbaren Materialien, gefertigt sein. Geeignete biokompatible Metalle sind u. a., ohne aber auf diese beschränkt zu sein: rostfreier Stahl, Tantal, Titanlegierungen (einschl. Nitinol) und Kobaltlegierungen (einschl. Kobalt-Chromnickellegierungen). Geeignete nicht-metallische biokompatible Materialien sind u. a., ohne aber auf diese beschränkt zu sein: Polyamide, Polyolefine (d. h. Polypropylen, Polyethylen usw.), nicht absorbierbare Polyester (d. h. Polyethylenterephthalat) und bioabsorbierbare aliphatische Polyester (d. h. Homopolymere und Copolymere von Milchsäure, Glykolsäure, Lactid, Glycolid, Paradoxanon, Trimethylencarbonat, ϵ -Caprolacton und Mischungen derselben).

[0088] Die filmbildenden biokompatiblen Polymerbeschichtungen werden in der Regel auf den Stent aufgetragen, um lokale Turbulenzen des Blutflusses durch den Stent, aber auch unerwünschte Geweben Nebenwirkungen zu verringern. Die daraus gebildeten Beschichtungen und Filme können außerdem verwendet werden, um ein pharmazeutisch wirksames Material an der Stelle zu verabreichen, an der der Stent platziert wird. Im Allgemeinen schwankt die auf den Stent aufzutragende Polymerbeschichtungs menge je nach dem zur Zubereitung der Beschichtung verwendeten jeweiligen Polyfluor-Copolymer, der Stentkonstruktion und der gewünschten Wirkung der Beschichtung sowie anderen möglichen Parametern. In der Regel wird der beschichtete Stent von etwa 0,1 bis etwa 15 Gewichtsprozent der Beschichtung umfassen, vorzugsweise von etwa 0,4 bis etwa 10 Gewichtsprozent. Die Polyfluor-Copolymerbeschichtungen können je nach der aufzutragenden Polyfluor-Copolymermenge in einem oder mehreren Beschichtungsschritten aufgetragen werden. Es können unterschiedliche Polyfluor-Copolymere für die verschiedenen Lagen der Stentbeschichtung verwendet werden. Bei bestimmten Ausführungsbeispielen ist es sogar höchst vorteilhaft, eine verdünnte erste Beschichtungslösung, die ein Polyfluor-Copolymer umfasst, als Grundierung einzusetzen, um die Haftung einer darauffolgenden Polyfluor-Copolymerbeschichtungslage zu fördern, die pharmazeutisch wirksame Materialien enthalten kann. Die einzelnen

Beschichtungen können aus unterschiedlichen Polyfluor-Copolymeren zubereitet sein.

[0089] Darüber hinaus kann eine Deckschicht aufgetragen werden, um die Freisetzung des pharmazeutischen Mittels zu verzögern, oder sie könnten als Trägersubstanz für die Abgabe eines anderen pharmazeutisch wirksamen Materials verwendet werden. Die Schichtung von Beschichtungslagen kann zur stadienweisen Freisetzung des Arzneistoffs oder zur Kontrolle der Freisetzung von verschiedenen, in unterschiedlichen Lagen platzierten Mitteln verwendet werden.

[0090] Polyfluor-Copolymer-Blends (Mischungen) können außerdem verwendet werden, um die Freisetzungsraten verschiedener Mittel zu steuern oder um ein wünschenswertes Gleichgewicht von Beschichtungseigenschaften, d. h. Elastizität, Härte usw., und von Arzneimittelabgabeeigenschaften, wie z. B. das Freisetzungsprofil, bereitzustellen. Polyfluor-Copolymere mit verschiedenen Löslichkeiten in Lösungsmitteln können verwendet werden, um verschiedene Polymerlagen aufzubauen, die zur Abgabe verschiedener Arzneistoffe oder zur Steuerung des Freisetzungsprofils eines Arzneistoffs verwendet werden können. So sind z. B. Polyfluor-Copolymere, die 85,5/14,5 (Gew.-%) von Poly(vinylidenfluorid/HFP) und 60,6/39,4 (Gew.-%) von Poly(vinylidenfluorid/HFP) umfassen, beide in DMAc löslich. In Methanol ist allerdings nur das 60,6/39,4-PVDF-Polyfluor-Copolymer löslich. So könnte auf eine erste Lage des 85,5/14,5-PVDF-Polyfluor-Copolymers, das einen Arzneistoff umfasst, eine Deckschicht des mit dem Methanollösungsmittel hergestellten 60,6/39,4-PVDF-Polyfluor-Copolymers aufgetragen werden. Die Deckschicht kann dazu verwendet werden, die Arzneistoffabgabe des in der ersten Lage enthaltenen Arzneistoffs zu verzögern. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass die zweite Lage einen anderen Arzneistoff umfasst, so dass eine sequentielle Arzneistoffabgabe ermöglicht wird. Es könnten mehrere Lagen unterschiedlicher Arzneistoffe bereitgestellt werden, indem abwechselnde Lagen von zuerst einem Polyfluor-Copolymer, dann dem anderen, aufgetragen werden. Wie der Fachmann leicht einzuschätzen wissen wird, können zahlreiche Schichtstrategien verwendet werden, um die gewünschte Arzneistoffabgabe zu erzielen.

[0091] Beschichtungen können durch Mischen von einem oder mehreren therapeutischen Mitteln mit den Beschichtungs-Polyfluor-Copolymeren in einer Beschichtungsmischung formuliert werden. Das therapeutische Mittel kann als Flüssigkeit, fein verteilter Feststoff oder in einer anderen geeigneten physikalischen Form vorliegen. Es besteht auch die Möglichkeit, dass die Beschichtungsmischung ein oder mehrere Additive, wie z. B. ungiftige Hilfssubstanzen wie Verdünnungsmittel, Trägersubstanzen, Hilfsstoffe,

Stabilisatoren o. ä., enthält. Andere geeignete Additive können mit dem Polymer und dem/der pharmazeutisch wirksamen Mittel/Verbindung formuliert werden. So kann z. B. ein hydrophiles Polymer einer biokompatiblen hydrophoben Beschichtung beigefügt werden, um das Freisetzungsprofil zu modifizieren, oder ein hydrophobes Polymer könnte einer hydrophilen Beschichtung beigefügt werden, um das Freisetzungsprofil zu modifizieren. Ein Beispiel dafür wäre die Zugabe eines hydrophilen Polymers, das aus der Gruppe gewählt wird, die Polyethylenoxid, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol, Carboxymethylcellulose und Hydroxymethylcellulose umfasst, zu einer Polyfluor-Copolymerbeschichtung, um das Freisetzungsprofil zu modifizieren. Die geeigneten relativen Mengen können durch Überwachung des In-vitro- und/oder In-vivo-Freisetzungsprofils für die therapeutischen Mittel festgestellt werden.

[0092] Die besten Bedingungen für das Auftragen der Beschichtung sind dann gegeben, wenn das Polyfluor-Copolymer und das pharmazeutische Mittel ein gemeinsames Lösungsmittel haben. Dies stellt eine Nassbeschichtung bereit, die eine echte Lösung bietet. Weniger wünschenswert, aber dennoch verwendbar sind Beschichtungen, die das pharmazeutische Mittel als Feststoffdispersion in einer Lösung des Polymers in dem Lösungsmittel enthalten. Unter Dispersionsbedingungen ist Sorgfalt geboten, um zu gewährleisten, dass die Partikelgröße des dispergierten pharmazeutischen Pulvers (sowohl die primäre Pulvergröße als auch die der Aggregate und Agglomerate) klein genug ist, keine unregelmäßige Beschichtungsoberfläche zu verursachen oder die Schlitze des Stents zu verstopfen, die im Wesentlichen beschichtungsfrei bleiben müssen. Wenn eine Dispersion auf den Stent aufgetragen wird und die Gleichmäßigkeit und Ebenheit des Beschichtungsfilms verbessert werden muss oder wenn gewährleistet sein muss, dass alle Arzneistoffpartikel vollständig in dem Polymer verkapselt sind, oder wenn die Freisetzungsrates des Arzneistoffs verlangsamt werden soll, kann eine klare (nur aus Polyfluor-Copolymer bestehende) Deckschicht des gleichen Polyfluor-Copolymers, das zur dauerhaften Freisetzung des Arzneistoffs verwendet wird, oder eines anderen Polyfluor-Copolymers, das die Diffusion des Arzneistoffs aus der Beschichtung weiter einschränkt, aufgetragen werden. Die Deckschicht kann durch Tauchbeschichtung mit einem Formkern zum Freihalten der Schlitze aufgetragen werden. Diese Methode ist in US-Patent Nr. 6,153,252 offengelegt. Andere Methoden zum Auftragen der Deckschicht sind u. a. Schleuder- und Spritzbeschichtung. Das Tauchbeschichten der Deckschicht kann problematisch sein, wenn der Arzneistoff in dem Beschichtungslösungsmittel sehr löslich ist, wodurch das Polyfluor-Copolymer anschwillt, und die klare Beschichtungslösung als eine Nullkonzentrationssenkung fungiert und zuvor abgelagerten Arzneistoff erneut auflöst. Die

Tauchbadverweilzeit muss eventuell eingeschränkt werden, so dass der Arzneistoff nicht in das arzneistofffreie Bad extrahiert wird. Das Trocknen sollte rasch erfolgen, so dass der zuvor abgelagerte Arzneistoff nicht vollständig in die Deckschicht hinein diffundiert.

[0093] Die Menge an therapeutischem Mittel wird sich nach dem jeweils eingesetzten Arzneistoff und der behandelten Erkrankung richten. In der Regel stellt die Arzneistoffmenge einen Prozentsatz von etwa 0,001 bis etwa 70 Prozent des gesamten Beschichtungsgewichts dar, ein typischerer Prozentsatz wäre etwa 0,001 bis etwa 60 Prozent.

[0094] Die Menge und Art der im Beschichtungsfilm, der das pharmazeutische Mittel umfasst, eingesetzten Polyfluor-Copolymere richtet sich jeweils nach dem gewünschten Freisetzungsprofil und der eingesetzten Arzneistoffmenge. Das Produkt kann Mischungen der gleichen oder verschiedener Polyfluor-Copolymere mit unterschiedlichen Molekulargewichten enthalten, um einer gegebenen Formulierung das gewünschte Freisetzungsprofil oder die gewünschte Beschaffenheit zu verleihen.

[0095] Polyfluor-Copolymere können dispergierten Arzneistoff durch Diffusion freisetzen. Dies kann zu einer längeren Abgabe (über einen Zeitraum von ungefähr 1 bis 2000 Stunden, vorzugsweise 2 bis 800 Stunden) von wirksamen Mengen ($0,001 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$ bis $1000 \mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-min}$) des Arzneistoffs führen. Die Dosierung kann auf den behandelten Patienten, den Schweregrad der Erkrankung, das Ermessen des verschreibenden Arztes und ähnliche Faktoren zugeschnitten werden.

[0096] Einzelne Formulierungen von Arzneistoffen und Polyfluor-Copolymeren können in geeigneten In-vitro- und In-vivo-Modellen getestet werden, um die gewünschten Arzneistofffreisetzungsprofile zu erzielen. Ein Arzneistoff könnte beispielsweise mit einem Polyfluor-Copolymer oder einer Mischung von Polyfluor-Copolymeren formuliert sein, ein Stent könnte mit diesem bzw. dieser beschichtet werden und dann in ein bewegtes oder umlaufendes Flüssigkeitssystem gelegt werden, wie z. B. 25 Prozent Ethanol in Wasser. Dann könnten Proben der umlaufenden Flüssigkeit genommen werden, um das Freisetzungsprofil zu ermitteln (wie durch HPLC, UV-Analyse oder Verwendung von radioaktiv markierten Molekülen). Die Freisetzung einer pharmazeutischen Verbindung aus einer Stentbeschichtung in die Innenwand eines Lumens könnte anhand eines geeigneten Tiermodells geprüft werden. Das Arzneistofffreisetzungsprofil könnte dann anhand angemessener Mittel überwacht werden, wie etwa durch die Entnahme von Proben zu bestimmten Zeitpunkten und durch Analysieren der Proben auf ihre Arzneistoffkonzentration (mittels HPLC zum Nachweis der

Arzneistoffkonzentration). Die Thrombenbildung kann in Tiermodellen unter Verwendung der In-Thrombozyten-Abbildungsverfahren modelliert werden, wie sie von Hanson and Harker, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 3184–3188 (1988) beschrieben wurden. Unter Befolgung dieser oder ähnlicher Verfahren wird der Fachmann in der Lage sein, eine Vielzahl verschiedener Stentbeschichtungsformulierungen herzustellen.

[0097] Die Beschichtungen und Filme können, obwohl dies keine Anforderung der vorliegenden Erfindung ist, nach dem Auftragen auf die medizinischen Vorrichtungen vernetzt werden. Die Vernetzung kann mittels einem beliebigen der bekannten Vernetzungsmechanismen erfolgen, wie etwa chemische, Wärme- oder Lichtvernetzung. Außerdem können Vernetzungsinitiatoren und -promotoren eingesetzt werden, wenn dies zutreffend und angemessen ist. In den Ausführungsbeispielen, in denen vernetzte Filme eingesetzt werden, die pharmazeutische Mittel umfassen, kann sich das Aushärten auf die Rate auswirken, mit welcher der Arzneistoff aus der Beschichtung diffundiert. Vernetzte Polyfluor-Copolymerfilme und -beschichtungen der vorliegenden Erfindung können außerdem ohne Arzneistoff verwendet werden, um die Oberfläche von implantierbaren medizinischen Vorrichtungen zu modifizieren.

BEISPIELE

Beispiel 1:

[0098] Ein PVDF-Homopolymer (Solef® 1008 von Solvay Advanced Polymers, Houston, Tex., Tm von ca. 175°C) und Polyfluor-Copolymere aus Poly(vinylidenfluorid/HFP), 92/8 bzw. 91/9 Gewichtsprozent Vinylidenfluorid/HFP, nachgewiesen mittels F¹⁹ NMR (z. B.: Solef® 11010 und 11008, Solvay Advanced Polymers, Houston, Tex., Tm von ca. 159°C bzw. 160°C) wurden als potenzielle Beschichtungen für Stents untersucht. Diese Polymere sind löslich in Lösungsmitteln wie (aber ohne Einschränkung auf) DMAc, N,N-Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), N-Methylpyrrolidon (NMP), Tetrahydrofuran (THF) und Aceton. Die Zubereitung der Polymerbeschichtungen erfolgte durch Auflösung der Polymere in Aceton bei 5 Gewichtsprozent als Grundierung bzw. durch Auflösung des Polymers in DMAc/Aceton im Verhältnis 50:50 bei 30 Gewichtsprozent als Deckschicht. Beschichtungen, die mittels Tauchverfahren auf die Stents aufgetragen und mehrere Stunden lang bei 60°C in Luft sowie anschließend 3 Stunden lang bei 60°C in einem Vakuum von < 100 mm Hg getrocknet wurden, ergaben weiße, schaumige Filme. Nach dem Auftragen hafteten diese Filme mangelhaft am Stent und blättern ab, was zeigte, dass sie zu spröde waren. Wurden die auf diese Weise beschichteten Stents über 175°C erhitzt, d. h. über den Schmelzpunkt des Polymers, bildete sich

ein klarer, haftender Film, da Beschichtungen hohe Temperaturen benötigen, zum Beispiel über den Schmelzpunkt des Polymers, um Filme von hoher Qualität zu erzielen. Wie bereits ausgeführt, ist die Wärmebehandlung bei hohen Temperaturen für die meisten Arzneistoffverbindungen aufgrund ihrer Wärmeempfindlichkeit inakzeptabel.

Beispiel 2:

[0099] Ein Polyfluor-Copolymer (Solef® 21508) aus 85,5 Gewichtsprozent Vinylidenfluorid, das mit 14,5 Gewichtsprozent HFP copolymerisiert wurde, nachgewiesen mittels F¹⁹ NMR, wurde untersucht. Dieses Copolymer ist weniger kristallin als das Polyfluor-Homopolymer und die Copolymere in Beispiel 1. Es besitzt außerdem einen niedrigeren Schmelzpunkt, der in der Literatur als ca. 133°C angegeben wird. Wiederum wurde eine Beschichtung, die etwa 20 Prozent Gewichtsprozent des Polyfluor-Copolymers umfasste, aus einer Polymerlösung in DMAc/MEK im Verhältnis 50:50 aufgetragen. Nach mehrstündigem Trocknen (in Luft) bei 60°C und anschließendem dreistündigem Trocknen bei 60°C in einem Vakuum von < 100 mtorr Hg wurden klare haftende Filme erzielt. Dies machte eine Hochtemperatur-Wärmebehandlung zur Erzielung von Filmen hoher Qualität überflüssig. Die Beschichtungen waren gleichmäßiger und haften besser als die in Beispiel 1 beschriebenen. Einige der beschichteten Stents, die einer Erweiterung unterzogen wurden, wiesen einen gewissen Grad an Adhäsionsverlust und „Zeltbildung“ auf, als der Film sich vom Metall abhob. Wenn dies notwendig ist, kann eine Modifizierung von Beschichtungen, die solche Copolymere enthalten, z. B. mittels Zugabe von Weichmachern oder ähnlichem zu der Zusammensetzung der Beschichtung, erfolgen. Die aus solchen Beschichtungen zubereiteten Filme können zum Beschichten von Stents oder anderen medizinischen Vorrichtungen verwendet werden, insbesondere wenn diese Vorrichtungen keinen Erweiterungen in demselben Ausmaß wie die Stents unterworfen sind.

[0100] Der obige Beschichtungsprozess wurde wiederholt, dieses Mal mit einer Beschichtung aus 85,5/14,6 (Gew.-%) (Vinylidenfluorid/HFP) und etwa 30 Gewichtsprozent Rapamycin (Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA), ausgehend vom Gesamtgewicht an Beschichtungsfeststoffen. Es ergaben sich klare Filme, die bei Erweiterung der beschichteten Stents gelegentlich rissen oder ablättern. Es wird davon ausgegangen, dass der Einschluss von Weichmachern und ähnlichem in der Zusammensetzung der Beschichtung zu Beschichtungen und Filmen für die Verwendung auf Stents und anderen medizinischen Vorrichtungen führen wird, die nicht anfällig für ein solches Einreißen und Ablättern sind.

Beispiel 3:

[0101] Anschließend wurden Polyfluor-Copolymere mit einem noch höheren HFP-Gehalt untersucht. Die Polymere in dieser Reihe waren nicht halbkristallin, sondern werden als Elastomere vermarktet. Eines dieser Copolymere ist Fluorel™ FC2261Q (von Dyneon, einem 3M-Hoechst Unternehmen, Oakdale, MN), ein 60,6/39,4 (Gew.-%) Copolymer aus Vinylidenfluorid/HFP. Dieses Copolymer hat zwar eine T_g (Glasübergangstemperatur), die weit unter Raumtemperatur liegt (T_g ca. minus 20°C), ist aber bei Raumtemperatur oder sogar bei 60°C nicht klebrig. Dieses Polymer besitzt bei Messung mittels Differential-Scanning-Kalorimetrie (DSK) oder mittels Weitwinkel-Röntgenbeugung keine nachweisbare Kristallinität. Die wie oben beschrieben auf Stents gebildeten Filme waren nicht klebrig, klar und expandierten bei Erweiterung des Stents ohne Vorfälle.

[0102] Der obige Beschichtungsprozess wurde wiederholt, dieses Mal mit Beschichtungen aus 60,6/39,4 (Gew.-%) (Vinylidenfluorid/HFP) und etwa 9, 30 bzw. 50 Gewichtsprozent Rapamycin (Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, Pa.), ausgehend vom Gesamtgewicht an Beschichtungsfeststoffen. Die etwa 9 und 30 Gewichtsprozent Rapamycin umfassenden Beschichtungen ergaben weiße, haftende, harte Filme, die auf dem Stent ohne Vorfälle expandierten. Bei Einschluss von 50 Prozent Arzneistoff auf gleiche Weise ergab sich ein gewisser Verlust der Haftung beim Expandieren.

[0103] Änderungen in der Comonomer-Zusammensetzung des Polyfluor-Copolymers kann sich ebenfalls auf das Wesen der Festkörperbeschichtung nach dem Trocknen auswirken. So bildet zum Beispiel das halbkristalline Copolymer Solef® 21508, das 85,5 Prozent Vinylidenfluorid, polymerisiert mit 14,5 Gewichtsprozent HFP, umfasst, homogene Lösungen mit etwa 30 Prozent Rapamycin (Arzneistoffgewicht dividiert durch Gesamtfeststoffgewicht, z. B. Arzneistoff plus Copolymer) in DMAc und DMAc/MEK im Verhältnis 50:50. Wird der Film getrocknet (16 Stunden bei 60°C, gefolgt von 3 Stunden bei 60°C in einem Vakuum von 100 mm Hg), ergibt sich eine klare Beschichtung, die auf eine Festkörperlösung des Arzneistoffs im Polymer hinweist. Wenn dagegen ein amorphes Copolymer, Fluorel™ FC2261Q, bestehend aus PDVF/HFP bei 60,6/39,5 (Gew.-%), eine ähnliche 30-prozentige Lösung von Rapamycin in DMAc/MEK bildet und auf ähnliche Weise getrocknet wird, ergibt sich ein weißer Film, der auf eine Phasentrennung des Arzneistoffs und des Polymers hinweist. Dieser zweite arzneistoffhaltige Film setzt den Arzneistoff sehr viel langsamer in eine In-vitro-Testlösung von 25 Prozent Ethanol in Wasser frei als der zuvor genannte klare Film des kristallinen Solef® 21508. Eine Röntgenanalyse der beiden Filme weist darauf hin, dass der Arzneistoff in

einer nicht-kristallinen Form vorliegt. Eine schlechte oder sehr geringe Löslichkeit des Arzneistoffs in dem Copolymer mit einem hohen HFP-Gehalt führt zu einer langsamen Permeation des Arzneistoffs durch den dünnen Beschichtungsfilm. Permeabilität ist das Produkt aus der Diffusionsrate der diffundierenden Spezies (in diesem Fall des Arzneistoffs) durch den Film (das Copolymer) und aus der Löslichkeit des Arzneistoffs in dem Film.

Beispiel 4: In-vitro-Freisetzungsergebnisse von Rapamycin aus der Beschichtung

[0104] [Abb. 3](#) ist ein Diagramm von Daten für das 85,5/14,5 Vinylidenfluorid/HFP Polyfluor-Copolymer, das die Fraktion des freigesetzten Arzneistoffs in Abhängigkeit von der Zeit ohne Deckschicht angibt. [Abb. 4](#) ist ein Diagramm von Daten für das gleiche Polyfluor-Copolymer, über das eine Deckschicht aufgetragen wurde, was darauf hinweist, dass der größte Effekt auf die Freisetzungsrates mit einer klaren Deckschicht erreicht wird. Wie hier gezeigt, bezieht sich TC150 auf eine Vorrichtung, die eine Deckschicht von 150 Mikrogramm umfasst, TC235 auf eine Deckschicht von 235 Mikrogramm usw.. Vor dem Auftragen der Deckschicht wiesen die Stents eine durchschnittliche Beschichtung von 750 Mikrogramm auf, die 30 Prozent Rapamycin enthielt. [Abb. 5](#) ist ein Diagramm für das 60,6/39,4 Vinylidenfluorid/HFP Polyfluor-Copolymer, das die Fraktion des freigesetzten Arzneistoffs in Abhängigkeit von der Zeit angibt, und dies zeigt eine signifikante Kontrolle der Freisetzungsrates aus der Beschichtung ohne Verwendung einer Deckschicht. Die Freisetzung wird durch die Arzneistoffbeladung im Film kontrolliert.

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

[0105] Neun neuseeländischen weißen Kaninchen (Gewicht 2,5 bis 3,0 kg) unter normaler Ernährung wurde Aspirin 24 Stunden vor der Operation, dann erneut unmittelbar vor der Operation und während des restlichen Verlaufs der Studie verabreicht. Zum Operationszeitpunkt erhielten die Tiere eine medikamentöse Vorbehandlung mit Acepromazin (0,1–0,2 mg/kg) und zur Narkose eine Ketamin-/Xylazin-Mischung (40 mg/kg bzw. 5 mg/kg). Die Tiere erhielten während des Verfahrens eine Einzeldosis Heparin (150 IE/kg, i. v.).

[0106] Es wurde eine Arteriekтомie der rechten A. carotis communis durchgeführt und eine 5-F-Kathetereinführungsvorrichtung (Cordis, Inc.) in dem Gefäß platziert und mit Ligaturen verankert. Jod-Kontrastmittel wurde injiziert, um die rechte A. carotis communis, den Truncus brachiocephalicus und den Aortenbogen sichtbar zu machen. Ein lenkbarer Führungsdraht (0,014 Zoll/180 cm, Cordis, Inc.) wurde

über die Einführungs Vorrichtung eingeführt und unter Verwendung der zuvor angefertigten angiographischen Mappingbilder nacheinander in jede Iliakalarterie bis an eine Stelle vorgeschoben, an der die Arterie einen Durchmesser besitzt, der 2 mm am nächsten kommt. Zwei Stents, die mit einem Film aus Poly(VDF/HFP) im Verhältnis 60,6/39,4 mit 30 Prozent Rapamycin beschichtet waren, wurden, falls dies möglich war, in jedem Tier freigegeben, ein Stent in jeder Iliakalarterie, unter Verwendung eines 3,0-mm-Ballons und 30-Sekunden-Insufflation auf 8–10 ATM, gefolgt nach einem einminütigen Intervall von einer zweiten 30-Sekunden-Insufflation auf 8–10 ATM. Zur Bestätigung der korrekten Freigabeposition des Stents wurde anschließend angiographische Aufnahmen zur Sichtbarmachung beider Iliakalarterien angefertigt.

[0107] Am Ende des Verfahrens wurde eine Ligatur der A. carotis gelegt und die Haut mittels einschichtiger Einzelknopfnahnt unter Verwendung von 3/0-Vicryl-Nahtmaterial verschlossen. Die Tiere erhielten Butoropanol (0,4 mg/kg, s. c.) und Gentamycin (4 mg/kg, i. m.). Nach dem Aufwachen wurden die Tiere wieder in ihre Käfige zurückgebracht und erhielten freien Zugang zu Futter und Wasser.

[0108] Aufgrund frühzeitigem Tod und chirurgischen Schwierigkeiten wurden zwei Tiere nicht in diese Analyse mit einbezogen. Die mit Stents behandelten Gefäße wurden zu folgenden Zeitpunkten aus den restlichen 7 Tieren entfernt: ein Gefäß (ein Tier) 10 Minuten nach der Implantation; sechs Gefäße (drei Tiere) zwischen 40 Minuten und 2 Stunden nach der Implantation (Durchschnitt: 1,2 Stunden); zwei Gefäße (zwei Tiere) drei Tage nach der Implantation; zwei Gefäße (ein Tier) 7 Tage nach der Implantation. Bei einem Tier, bei dem der Stent nach 2 Stunden entfernt wurde, wurde dieser aus der Aorta anstatt aus der Iliakalarterie entfernt. Nach dem Entfernen der Stents wurden die Arterien sorgfältig sowohl am proximalen als auch distalen Ende des Stents reseziert. Anschließend wurden die Gefäße sorgfältig vom Stent freigelegt, durchgespült, um Restblut zu entfernen, und dann wurden sowohl Stent als auch Gefäß unverzüglich eingefroren, separat in Folie verpackt, beschriftet und bei minus 80°C tiefgekühlt aufbewahrt. Nach Entnahme aller Proben wurden Gefäße und Stents eingefroren, transportiert und danach auf Rapamycin im Gewebe analysiert; die Ergebnisse sind in [Abb. 4](#) dargestellt.

Beispiel 6: Reinigen des Polymers

[0109] Das Fluorel™ FC2261Q Copolymer wurde in MEK bei etwa 10 Gewichtsprozent aufgelöst und in einer 50:50-Mischung aus Ethanol und Wasser bei einem Verhältnis der Ethanol-Wasser-Mischung zur MEK-Lösung von 14:1 gewaschen. Das Polymer wurde ausgefällt und mittels Zentrifugation von der

Lösungsmittelphase getrennt. Das Polymer wurde dann erneut in MEK aufgelöst und das Waschverfahren wiederholt. Das Polymer wurde nach jedem Waschschrift bei 60°C in einem Vakuumofen (< 200 mtorr) über Nacht getrocknet.

Beispiel 7: In-vivo-Tests von beschichteten Stents in Koronararterien von Schweinen

[0110] CrossFlex® Stents (erhältlich von Cordis, einem Johnson & Johnson Unternehmen) wurden mit dem Fluorel™ FC2261Q PVDF-Copolymer („wie geliefert“) und mit dem gereinigten Polyfluor-Copolymer aus Beispiel 6 unter Verwendung des Tauch- und Wischverfahrens beschichtet. Die beschichteten Stents wurden mittels Ethylenoxid und einem Standardzyklus sterilisiert. Die beschichteten Stents und die unbeschichteten Metallstents (Kontrollen) wurden in Schweinekoronararterien implantiert, wo sie 28 Tage lang implantiert blieben.

[0111] Eine angiographische Untersuchung der Schweine erfolgte bei der Implantation und nach 28 Tagen. Die Angiographie ergab für die unbeschichteten Kontrollstents eine etwa 21-prozentige Restenose. Für das Polyfluor-Copolymer („wie geliefert“) ergab sich eine etwa 26-prozentige Restenose (der Kontrolle gleichwertig) und für das gewaschene Copolymer eine etwa 12,5-prozentige Restenose.

[0112] Die histologischen Ergebnisse zeigten, dass der Neointimabereich nach 28 Tagen $2,89 \pm 0,2$ für die unbeschichtete Metallkontrolle, $3,57 \pm 0,4$ für das ungereinigte Copolymer und $2,75 \pm 0,3$ für das gereinigte Copolymer betrug.

[0113] Da Rapamycin wirkt, indem es in das umliegende Gewebe eindringt, wird es vorzugsweise nur an der Oberfläche des Stents fixiert, so dass es mit einem Gewebe in Kontakt tritt. In der Regel tritt nur die Außenfläche des Stents in Kontakt mit dem Gewebe. Entsprechend ist in einem Ausführungsbeispiel nur die äußere Oberfläche des Stents mit Rapamycin beschichtet.

[0114] Der Blutkreislauf muss unter normalen Bedingungen selbstabdichtend sein, da ansonsten ein anhaltender Blutverlust aus einer Verletzung lebensbedrohlich wäre. In der Regel werden alle mit Ausnahme der katastrophalsten Blutungen rasch durch einen Prozess gestoppt, der als Hämostase bezeichnet wird. Die Hämostase erfolgt durch eine Reihe aufeinanderfolgender Schritte. Bei hohen Strömungsgeschwindigkeiten ist die Hämostase eine Kombination von Ereignissen, die Thrombozytenaggregation und Fibrinbildung beinhalten. Die Thrombozytenaggregation führt zu einer Verringerung des Blutflusses aufgrund Bildung eines Zellpfropfens, während eine Abfolge biochemischer Schritte zur Bildung eines Fibringerinnsels führt.

[0115] Fibringerinnsel bilden sich wie oben erwähnt als Reaktion auf eine Verletzung. Es gibt bestimmte Umstände, in denen die Blutgerinnung oder Gerinnselbildung in einem spezifischen Bereich ein Gesundheitsrisiko darstellen kann. So werden zum Beispiel während der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie in der Regel die Endothelzellen der Arterienwände verletzt, was zu einer Exposition der subendothelialen Zellen führt. Thrombozyten heften sich an diese exponierten Zellen an. Die aggregatbildenden Thrombozyten und das verletzte Gewebe lösen weitere biochemische Prozesse aus, die zur Blutgerinnung führt. Thrombozyten und Fibrinblutgerinnsel können den normalen Blutfluss zu den kritischen Bereichen verhindern. Daher muss die Blutgerinnung bei verschiedenen medizinischen Verfahren kontrolliert werden. Verbindungen, die keine Blutgerinnung zulassen, werden als Gerinnungshemmer (Antikoagulantien) bezeichnet. Ein Gerinnungshemmer ist im Wesentlichen ein Hemmer der Thrombinbildung oder Thrombinfunktion. Zu diesen Verbindungen gehören Arzneistoffe wie Heparin und Hirudin. Wie hier verwendet umfasst Heparin alle direkten oder indirekten Hemmer von Thrombin oder Faktor Xa.

[0116] Heparin ist nicht nur ein wirksamer Gerinnungshemmer, sondern hemmt auch nachweislich das Wachstum von glatten Muskelzellen in vivo. Daher kann Heparin wirksam zusammen mit Rapamycin bei der Behandlung von Gefäßkrankheiten eingesetzt werden. Neben der Wirkung von Heparin als Gerinnungshemmer kann die Kombination von Rapamycin und Heparin im Wesentlichen das Wachstum von glatten Muskelzellen über zwei verschiedene Wirkungsweisen hemmen.

[0117] Aufgrund seiner multifunktionalen chemischen Zusammensetzung kann Heparin auf vielfältige Weise auf einem Stent immobilisiert oder an einem Stent fixiert werden. Heparin kann zum Beispiel mittels verschiedener Methoden auf einer Vielzahl von Oberflächen immobilisiert werden, u. a. die Photolink-Methoden, die in US-Patent Nr. 3,959,078 und 4,722,906, erteilt an Guire et al., und in US-Patent Nr. 5,229,172, 5,308,641, 5,350,800 und 5,415,938, erteilt an Cahalan et al., dargelegt wurden. Heparinisierte Oberflächen wurden außerdem durch kontrollierte Freisetzung aus einer polymeren Trägersubstanz erzielt, wie z. B. Silikongummi, wie in US-Patent Nr. 5,837,313, 6,099,562 und 6,120,536, erteilt an Ding et al., dargelegt wurde.

[0118] In einem Ausführungsbeispiel kann Heparin wie unten kurz beschrieben auf dem Stent immobilisiert werden. Die Oberfläche, auf der das Heparin fixiert werden soll, wird mit Ammoniumperoxidisulfat gereinigt. Nach der Reinigung werden abwechselnde Lagen von Polyethylenimin und Dextransulfat auf die Oberfläche aufgetragen. Vorzugsweise werden 4 Lagen Polyethylenimin und Dextransulfat aufgetragen

sowie eine abschließende Lage Polyethylenimin. Anschließend wird am Aldehydende terminiertes Heparin auf dieser abschließenden Lage immobilisiert und mit Natriumcyanoborhydrid stabilisiert. Dieser Prozess ist in US-Patent Nr. 4,613,665, 4,810,784, erteilt an Larm, und 5,049,403, erteilt an Larm et al., dargelegt.

[0119] Im Gegensatz zu Rapamycin wirkt Heparin auf zirkulierende Proteine im Blut, und Heparin muss nur in Kontakt mit Blut treten, um seine Wirkung zu entfalten. Entsprechend würde es sich bei Verwendung in Verbindung mit einer medizinischen Vorrichtung wie etwa einem Stent nur auf der Seite befinden, die in Kontakt mit dem Blut tritt. Wenn Heparin beispielsweise über einen Stent verabreicht werden sollte, müsste es sich nur auf der Innenfläche des Stents befinden, um wirksam zu sein.

[0120] In einem Ausführungsbeispiel der Erfindung kann ein Stent in Verbindung mit Rapamycin und Heparin zur Behandlung von Gefäßkrankungen verwendet werden. In diesem Ausführungsbeispiel wird das Heparin auf der Innenfläche des Stents immobilisiert, so dass es in Kontakt mit dem Blut ist, und das Rapamycin wird auf der Außenfläche des Stents immobilisiert, so dass es in Kontakt mit dem umliegenden Gewebe ist. [Abb. 7](#) zeigt eine Schnittansicht eines Bands **102** des in [Abb. 1](#) dargestellten Stents **100**. Wie gezeigt, ist das Band **102** auf seiner Innenfläche **110** mit Heparin **108** und auf seiner Außenfläche **114** mit Rapamycin **112** beschichtet.

[0121] In einem anderen Ausführungsbeispiel kann der Stent eine auf seiner Innenfläche immobilisierten Heparinlage und Rapamycin und Heparin auf seiner Außenfläche umfassen. Bei Verwendung von derzeit gängigen Beschichtungsverfahren neigt Heparin dazu, eine stärkere Bindung mit der Oberfläche, auf der es immobilisiert ist, einzugehen als Rapamycin. Entsprechend ist es vielleicht möglich, zuerst das Rapamycin auf der Außenfläche des Stents zu immobilisieren und anschließend eine Heparinlage auf der Rapamycinlage zu immobilisieren. In dieser Ausführungsform kann das Rapamycin sicherer am Stent fixiert werden, während es noch immer wirksam aus seiner polymeren Trägersubstanz heraus, durch das Heparin und in das umliegende Gewebe eluiert. [Abb. 8](#) zeigt eine Schnittansicht eines Bands **102** des in [Abb. 1](#) gezeigten Stents **100**. Wie gezeigt, ist das Band **102** auf seiner Innenfläche **110** mit Heparin **108** und auf seiner Außenfläche **114** mit Rapamycin **112** beschichtet.

[0122] Es gibt eine Reihe von Möglichkeiten zum Immobilisieren der Heparinlage auf der Rapamycinlage, z. B. Einschluss oder kovalente Verbindung mit einer erodierbaren Bindung. Beispielsweise kann das Heparin in die obere Lage der polymeren Trägersubstanz eingeführt werden. In anderen Ausführungsfor-

men können verschiedene Formen von Heparin z. B. direkt auf der Deckschicht der polymeren Trägersubstanz immobilisiert werden, wie in [Abb. 9](#) dargestellt. Wie gezeigt kann eine hydrophobe Heparinlage **116** auf der Deckschichtlage **118** der Rapamycinlage **112** immobilisiert werden. Eine hydrophobe Form von Heparin wird deshalb verwendet, weil Rapamycin- und Heparinbeschichtungen inkompatible Beschichtungsauftragstechniken darstellen. Rapamycin ist eine organische Beschichtung auf Lösungsmittelgrundlage, und Heparin in seiner nativen Form ist eine Beschichtung auf Wassergrundlage.

[0123] Wie oben ausgeführt, kann eine Rapamycinbeschichtung mittels Tauch-, Spritz- oder Schleuderbeschichtungsverfahren und/oder jeder beliebigen Kombination dieser Verfahren auf Stents aufgetragen werden. So können zum Beispiel, wie oben beschrieben, Poly(ethylencovinylacetat)- und Polybutylmethacrylat-Mischungen verwendet werden. Andere ebenfalls verwendbare Polymere sind u. a. (aber ohne Beschränkung auf) beispielsweise Polyvinylidenfluoridcohexafluorpropylen und Polyethylbutylmethacrylatcohexylmethacrylat. Außerdem können wie oben beschrieben Barriere- oder Deckbeschichtungen aufgetragen werden, um die Auflösung von Rapamycin aus der polymeren Trägersubstanz zu modulieren. In dem oben beschriebenen Ausführungsbeispiel wird eine dünne Heparinlage auf die Oberfläche der polymeren Trägersubstanz aufgetragen. Da diese polymeren Systeme hydrophob und inkompatibel mit dem hydrophilen Heparin sind, sind eventuell geeignete Oberflächenmodifikationen erforderlich.

[0124] Das Auftragen von Heparin auf die Oberfläche der polymeren Trägersubstanz kann auf verschiedene Weisen und unter Verwendung verschiedener biokompatibler Materialien erfolgen. So kann zum Beispiel in einer Ausführungsform in Wasser oder Alkohollösungen Polyethylenimin auf die Stents aufgetragen werden, wobei Vorsicht geboten ist, um das Rapamycin nicht zu zersetzen (z. B. pH < 7, niedrige Temperatur), und anschließend kann Natriumheparinat in wässrigen oder Alkohollösungen aufgetragen werden. Als Erweiterung dieser Oberflächenmodifikation kann eine Verknüpfung von kovalentem Heparin auf Polyethylenimin erfolgen, entweder mittels amidartiger chemischer Verfahren (unter Verwendung eines Carbondiimidaktivators, wie z. B. EDC) oder mittels reduktiver Aminierung (unter Verwendung von CBAS-Heparin und Natriumcyanoborhydrid zur Kopplung). In einem anderen Ausführungsbeispiel kann Heparin auf der Oberfläche photovernetzt werden, wenn die Aufpolymerisierung mit Photoinitiatoranteilen in angemessener Weise erfolgt. Nach dem Auftragen dieser modifizierten Heparinformulierung auf die kovalente Stentoberfläche wird durch Lichtexposition die Vernetzung und Immobilisierung des Heparins auf der Beschichtungsfläche her-

beigeführt. In einem weiteren Ausführungsbeispiel kann Heparin mit hydrophoben quaternären Ammoniumsalzen komplexiert werden, wodurch das Molekül in organischen Lösungsmitteln löslich wird (z. B. Benzalkoniumheparinat, Troidodecylmethylammoniumheparinat). Eine derartige Heparinformulierung kann mit der hydrophoben Rapamycinbeschichtung kompatibel sein und direkt auf die Beschichtungs Oberfläche aufgetragen werden, oder aber in der Formulierung Rapamycin/hydrophobes Polymer.

[0125] Es ist zu beachten, dass der Stent, wie oben beschrieben, aus beliebig vielen Materialien gebildet sein kann, u. a. aus verschiedenen Metallen, polymeren und keramischen Materialien.

[0126] Entsprechend können verschiedene Technologien zur Immobilisierung der verschiedenen Arzneistoffe, Mittel, Verbindungen und deren Kombinationen auf dem Stent verwendet werden. Insbesondere können neben den oben beschriebenen polymeren Trägersubstanzen Biopolymere verwendet werden. Biopolymere können im Allgemeinen als natürliche Polymere klassifiziert werden, während die oben beschriebenen Polymere als synthetische Polymere beschrieben werden können. Beispiele für verwendbare Biopolymere sind u. a. Agarose, Alginat, Gelatine, Collagen und Elastin. Darüber hinaus können die Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen zusammen mit anderen perkutan eingeführten medizinischen Vorrichtungen wie Implantaten und Perfusionsballonen verwendet werden.

[0127] Neben Proliferationshemmern und Gerinnungshemmern können auch Entzündungshemmer in Kombination mit diesen verwendet werden. Ein Beispiel für eine solche Kombination wäre die Hinzunahme eines entzündungshemmenden Kortikosteroids wie Dexamethason zu einem Proliferationshemmer wie etwa Rapamycin, Cladribin, Vincristin, Taxol, oder die Kombination eines Stickstoffmonoxid donors und eines Gerinnungshemmers wie Heparin. Derartige Kombinationstherapien könnten zu einer besseren therapeutischen Wirkung führen, d. h. zu weniger Proliferation und auch zu weniger Entzündung, die wiederum Proliferation stimuliert, als bei Verwendung von einem der Mittel alleine. Die Einführung eines Stents, der einen Proliferationshemmer, Gerinnungshemmer und Entzündungshemmer umfasst, in ein verletztes Gefäß hätten den zusätzlichen therapeutischen Nutzen, den Umfang der lokalen glatten Muskelzellproliferation zu beschränken, einen Proliferationsstimulus, nämlich Entzündung, zu verringern und die Wirkung der Gerinnung zu verringern, wodurch die restenosebegrenzende Wirkung des Stents erhöht würde.

[0128] In anderen Ausführungsbeispielen der Erfindungen könnten Wachstumsfaktorhemmer oder Cytokinsignalübertragungshemmer, wie der Ras-Hem-

mer, R115777, oder P38-Kinasehemmer, RWJ67657, oder ein Tyrosinkinasehemmer wie etwa Tyrphostin mit einem Proliferationshemmer wie Taxol, Vincristin oder Rapamycin kombiniert werden, so dass die Proliferation der glatten Muskelzellen durch verschiedene Mechanismen gehemmt werden könnte. Eine andere Möglichkeit besteht darin, einen Proliferationshemmer wie Taxol, Vincristin oder Rapamycin mit einem Hemmer der extrazellulären Matrixsynthese wie etwa Halofuginon zu kombinieren. In den oben genannten Fällen könnten die mittels verschiedener Mechanismen wirkenden Mittel synergistisch wirken, um die Proliferation der glatten Muskelzellen und die Gefäßhyperplasie zu verringern. Diese Erfindung soll außerdem andere Kombinationen von zwei oder mehr solcher Arzneistoffe abdecken. Wie bereits erwähnt könnten derartige Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen systemisch verabreicht werden, lokal über den Arzneistoffabgabekatheter abgegeben, zur Abgabe aus der Oberfläche eines Stents formuliert oder als kombinierte systemische und lokale Therapie gegeben werden.

[0129] Neben Proliferationshemmern, Entzündungshemmern und Gerinnungshemmern können auch andere Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen zusammen mit den medizinischen Vorrichtungen verwendet werden. So können zum Beispiel Immunsuppressiva entweder allein oder in Kombination mit diesen anderen Arzneistoffen, Mitteln oder Verbindungen verwendet werden. Es können auch Gentherapieeinführungsmechanismen wie modifizierte Gene (Nucleinsäuren einschl. rekombinanter DNA) in viralen Vektoren und nicht-viralen Genvektoren wie etwa Plasmide lokal über eine medizinische Vorrichtung eingeführt werden. Darüber hinaus kann die vorliegende Erfindung mit zellbasierter Therapie verwendet werden.

[0130] Neben allen oben beschriebenen Arzneistoffen, Mitteln, Verbindungen und modifizierten Genen können auch chemische Mittel, die normalerweise nicht therapeutisch oder biologisch wirksam sind, in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Diese chemischen Mittel, die häufig als Prodrugs bezeichnet werden, sind Mittel, die nach der Einführung in einen lebenden Organismus anhand eines oder mehrerer Mechanismen biologisch wirksam werden. Zu diesen Mechanismen zählen u. a. die Hinzugabe von Verbindungen, die der Organismus liefert, oder die Abspaltung von Verbindungen von dem Mittel, die durch ein anderes vom Organismus geliefertes Mittel ausgelöst wird. In der Regel werden Prodrugs leichter vom Organismus absorbiert. Darüber hinaus können Prodrugs auch ein zusätzliches Maß an zeitlich versetzter Freisetzung bieten.

[0131] Die oben beschriebenen Beschichtungen und Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen können in

Kombination mit beliebig vielen medizinischen Vorrichtungen verwendet werden, und insbesondere mit implantierbaren medizinischen Vorrichtungen wie Stents und Stentimplantaten. Andere Vorrichtungen wie Vena-cava-Filter und Anastomosevorrichtungen können mit Beschichtungen verwendet werden, die Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen enthalten. Bei dem in [Abb. 1](#) und [Abb. 2](#) gezeigten Beispiel-Stent handelt es sich um einen ballonexpandierbaren Stent. Ballonexpandierbare Stents können in beliebig vielen Gefäßen oder Blutleitern verwendet werden und eignen sich besonders gut zur Verwendung in Koronararterien. Selbstexpandierende Stents sind dagegen besonders geeignet für die Verwendung in Gefäßen, in denen die Knickstabilität ein kritischer Faktor ist, wie zum Beispiel in der Karotisarterie. Entsprechend ist es wichtig anzumerken, dass jeder/jedes/jede beliebige der oben beschriebenen Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen sowie Beschichtungen in Kombination mit selbstexpandierenden Stents wie den unten beschriebenen verwendet werden können.

[0132] [Abb. 10](#) und [Abb. 11](#) zeigen einen Stent **200**, der in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann. [Abb. 10](#) und [Abb. 11](#) zeigen den Beispiel-Stent **200** in seinem nicht erweiterten oder komprimierten Zustand. Der Stent **200** ist vorzugsweise aus einer superelastischen Legierung wie etwa Nitinol gefertigt. Noch besser ist es, wenn der Stent **200** aus einer Legierung gefertigt ist, die von etwa 50,0 Prozent (diese hier angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf Gewichtsprozentsätze) Ni bis etwa 60 Prozent Ni, und noch besser wäre etwa 55,8 Prozent Ni, und der Rest der Legierung besteht jeweils aus Ti. Vorzugsweise ist der Stent **200** so ausgelegt, dass er bei Körpertemperatur superelastisch ist und vorzugsweise einen Af zwischen etwa 24°C und etwa 37°C hat. Durch seine superelastische Konstruktion ist der Stent **200** knickstabil, wodurch er wie oben beschrieben als Stent oder Rahmen für beliebig viele Gefäßvorrichtungen in unterschiedlichen Anwendungen von Nutzen ist.

[0133] Stent **200** ist ein röhrenförmiges Glied mit vorne und hinten offenen Enden **202** und **204** und einer sich zwischen diesen erstreckenden Längsachse **206**. Das röhrenförmige Glied hat einen ersten kleineren Durchmesser, [Abb. 10](#) und [Abb. 11](#), für die Einführung in einen Patienten und die Navigation durch die Gefäße, sowie einen zweiten größeren Durchmesser, [Abb. 12](#) und [Abb. 13](#), für die Freigabe in den Zielbereich eines Gefäßes. Das röhrenförmige Glied ist aus einer Vielzahl von aneinander angrenzenden Ringen **208** gefertigt, [Abb. 10](#) zeigt die Ringe **208(a)–208(d)**, die sich zwischen dem vorderen und hinteren Ende **202** und **204** erstrecken. Die Ringe **208** umfassen eine Vielzahl von Längsstreben **210** und eine Vielzahl von Schleifen **212**, die angrenzende Streben verbinden, wobei die angrenzenden Stre-

ben an entgegengesetzten Enden verbunden sind, so dass sie ein im Wesentlichen S- oder Z-förmiges Muster bilden. Die Schleifen **212** sind gebogen, im Wesentlichen halbkreisförmig mit symmetrischen Abschnitten um ihre Mitten **214**.

[0134] Stent **200** umfasst weiterhin eine Vielzahl von Brücken **216**, die angrenzende Ringe **208** verbinden und die am besten ausführlich beschrieben werden können, indem man auf [Abb. 14](#) verweist. Jede Brücke **216** hat zwei Enden **218** und **220**. Ein Ende der Brücken **216** ist an einer Strebe und/oder einer Schleife befestigt, und ein anderes Ende mit einer Strebe und/oder einer Schleife an einer angrenzenden Schleife. Die Brücken **216** verbinden angrenzende Streben miteinander an den Brücke-Schleife-Verbindungspunkten **222** und **224**. Beispielsweise ist Brückenende **218** am Brücke-Schleife-Verbindungspunkt **222** mit Schleife **214(a)** verbunden, und Brückenende **220** ist am Brücke-Schleife-Verbindungspunkt **224** mit Schleife **214(b)** verbunden. Jeder Brücke-Schleife-Verbindungspunkt hat einen Mittelpunkt **226**. Die Brücke-Schleife-Verbindungspunkte sind bezüglich der Längsachse in einem Winkel getrennt. Das heißt, die Verbindungspunkte befinden sich nicht unmittelbar einander gegenüber. Im Wesentlichen könnte man keine Gerade zwischen den Verbindungspunkten zeichnen, wobei eine solche Gerade parallel zur Längsachse des Stents verlaufen würde.

[0135] Die oben beschriebene Geometrie hilft, die Spannung besser durch den Stent zu verteilen, verhindert den Kontakt zwischen Metall und Metall beim Biegen des Stents und verringert die Öffnungsgröße zwischen den Streben, Schleifen und Brücken auf ein Mindestmaß. Die Anzahl der Streben, Schleifen und Brücken und das Wesen ihrer Konstruktion sind wichtige Faktoren beim Ermitteln der Verarbeitungseigenschaften und Zeitschwingfestigkeitseigenschaften des Stents. Es wurde zuvor angenommen, dass zur Verbesserung der Starre des Stents die Streben groß sein sollten und dass es daher weniger Streben je Ring geben sollte. Jetzt wurde allerdings festgestellt, dass Stents mit kleineren Streben und mehr Streben je Ring die Stentkonstruktion sogar verbessern und eine größere Starre bieten. Vorzugsweise hat jeder Ring zwischen 24 bis 36 oder mehr Streben. Es wurde ermittelt, dass ein Stent, der ein Verhältnis von Anzahl Streben je Ring zu Strebenlänge L (in Zoll) von über 400 besitzt, eine höhere Starre als Stents aufweist, die dem Stand der Technik entsprechen, deren Verhältnis in der Regel unter 200 liegt. Die Länge einer Strebe wird in ihrem komprimierten Zustand parallel zur Längsachse **206** des Stents **200** gemessen, wie in [Abb. 10](#) gezeigt.

[0136] Wie aus einem Vergleich der [Abb. 10](#) und [Abb. 12](#) ersichtlich wird, ändert sich die Geometrie des Stents **200** ganz wesentlich, wenn der Stent **200** aus seinem nicht erweiterten Zustand zu seinem er-

weiterten Zustand freigegeben wird. Wenn der Stent eine diametrale Änderung durchläuft, wirkt sich dies auf den Strebenwinkel und den Grad der Dehnung in den Schleifen und Brücken aus. Vorzugsweise werden sich alle Stentmerkmale auf eine vorhersagbare Art und Weise dehnen, so dass der Stent zuverlässige und gleichförmige Festigkeit aufweist. Darüber hinaus ist es vorzuziehen, dass die maximale Dehnung der Strebenschleifen und Brücken auf ein Mindestmaß verringert wird, da Nitinoleigenschaften im Allgemeinen eher durch Dehnung als durch Spannung eingeschränkt werden. Wie im Folgenden ausführlicher beschrieben wird, sitzt der Stent in seinem nicht erweiterten Zustand wie in [Abb. 19](#) und [Abb. 20](#) gezeigt in seinem Einführungssystem. Bei der Freigabe des Stents darf er sich auf seinen erweiterten Zustand hin erweitern, wie in [Abb. 12](#) gezeigt, dessen Durchmesser vorzugsweise gleich oder größer als der Durchmesser des Zielgefäßes ist. Nitinolstents aus Draht werden in einer sehr ähnlichen Weise freigegeben und sind durch die gleichen Konstruktionsbeschränkungen gebunden wie lasergeschnittene Stents. Edelstahlstents verhalten sich bei der Freigabe in Bezug auf die geometrischen Veränderungen ähnlich, da sie durch Kräfte aus Ballons oder anderen Vorrichtungen unterstützt werden.

[0137] In einem Versuch, die maximale Dehnung, denen die Stentmerkmale ausgesetzt sind, auf ein Mindestmaß zu verringern, verwendet die vorliegende Erfindung Strukturgeometrien, die die Dehnung auf Bereiche des Stents verteilt, die weniger bruchanfällig sind als andere. So ist beispielsweise der Innenradius der Verbindungsschleifen einer der anfälligsten Bereiche des Stents. Die Verbindungsschleifen werden von allen Stentmerkmalen am meisten verformt. Der Innenradius der Schleife wäre normalerweise der Bereich am Stent, der dem höchsten Dehnungsgrad ausgesetzt ist. Dieser Bereich ist außerdem insofern kritisch, als er in der Regel der kleinste Radius auf dem Stent ist. Spannungskonzentrationen werden in der Regel kontrolliert oder minimiert, indem die größtmöglichen Radien aufrechterhalten werden. In ähnlicher Weise wollen wir die lokalen Spannungskonzentrationen an den Brücke-Brücke-Verbindungspunkten auf ein Mindestmaß verringern. Eine Möglichkeit, um dies zu erreichen, ist die Verwendung der größtmöglichen Radien bei gleichzeitiger Erhaltung von Merkmalbreiten, die den angewendeten Kräften entsprechen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die maximale offene Fläche des Stents möglichst gering zu halten. Eine effiziente Verwendung des Originalrohrs, aus dem der Stent geschnitten wird, erhöht die Stentfestigkeit und seine Fähigkeit zum Auffangen von embolischem Material.

[0138] Viele dieser Konstruktionsziele werden von dem in [Abb. 10](#), [Abb. 11](#) und [Abb. 14](#) gezeigten Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung erreicht. Wie aus diesen Abbildungen ersichtlich ist,

sind die kompaktesten Konstruktionen, die die größten Radien an den Schleife-Brücke-Verbindungen aufrechterhalten, sind bezüglich der Mittellinie der Strebenverbindungsschleife nicht symmetrisch. Das heißt, die Schleife-Brücke-Verbindungspunktmitten **226** sind gegen den Mittelpunkt **214** der Schleifen **212**, an denen sie befestigt sind, versetzt. Dieses Merkmal ist besonders vorteilhaft für Stents mit großen Expansionsquotienten, was wiederum bedeutet, dass sie extremen Biegeanforderungen genügen müssen, wenn eine große Elastizitätsbeanspruchung erforderlich ist. Nitinol kann äußerst hohen Biegeverformungen widerstehen, so dass die oben genannten Merkmale gut für die aus dieser Legierung gefertigten Stents geeignet sind. Dieses Merkmal ermöglicht die maximale Nutzung von Ni-Ti- oder anderen Materialeigenschaften zur Verbesserung der Radialfestigkeit, zur Verbesserung der Gleichförmigkeit der Stentfestigkeit, zur Verbesserung der Zeitschwingfestigkeit durch die Minimierung des lokalen Dehnungsgrads, zur Ermöglichung von kleineren offenen Bereichen, die das Auffangen von embolischem Material verbessern, und zur Verbesserung der Stentaposition in unregelmäßigen Gefäßwandformen und -kurven.

[0139] Wie in [Abb. 14](#) gezeigt umfasst Stent **200** Strebenverbindungsschleifen **212**, die eine Breite W_1 aufweisen, gemessen am Mittelpunkt **214** parallel zur Achse **206**, die größer ist als die Strebenbreite W_2 , gemessen rechtwinklig zur Achse **206** selbst. Es ist sogar vorzuziehen, dass die Dicke der Schleifen variiert, so dass sie in der Nähe ihrer Mittelpunkte am dicksten sind. Dies erhöht die Verformung an der Strebe und verringert den maximalen Dehnungsgrad an den äußersten Radien der Schleife. Dies verringert das Risiko eines Stentversagens und erlaubt es uns, die Radialfestigkeitseigenschaften zu maximieren. Dieses Merkmal ist besonders vorteilhaft für Stents mit großen Expansionsquotienten, was wiederum bedeutet, dass sie extremen Biegeanforderungen genügen müssen, wenn eine große Elastizitätsbeanspruchung erforderlich ist. Nitinol kann äußerst hohen Biegeverformungen widerstehen, so dass die oben genannten Merkmale gut für die aus dieser Legierung gefertigten Stents geeignet sind. Wie oben ausgeführt, ermöglicht dieses Merkmal die maximale Nutzung von Ni-Ti- oder anderen Materialeigenschaften zur Verbesserung der Radialfestigkeit, zur Verbesserung der Gleichförmigkeit der Stentfestigkeit, zur Verbesserung der Zeitschwingfestigkeit durch die Minimierung des lokalen Dehnungsgrads, zur Ermöglichung von kleineren offenen Bereichen, die das Auffangen von embolischem Material verbessern, und zur Verbesserung der Stentaposition in unregelmäßigen Gefäßwandformen und -kurven.

[0140] Wie bereits erwähnt verändert sich die Brückengeometrie, wenn ein Stent aus seinem kompri-

mierten Zustand zum erweiterten Zustand freigegeben wird, und umgekehrt. Wenn der Stent eine diametrale Veränderung durchläuft, wirkt sich dies auf den Strebenwinkel und die Schleifendehnung aus. Da die Brücken entweder mit den Schleifen, Streben oder mit beiden verbunden sind, sind diese betroffen. Das Verdrehen von einem Ende des Stents gegen das andere, während er im Stenteinführungssystem geladen ist, sollte vermieden werden. Ein lokales Drehmoment, das auf die Brückenenden wirkt, verschiebt die Brückengeometrie. Bei einer um die äußere Begrenzungslinie des Stents duplizierten Brückenkonstruktion führt diese Verschiebung zu einer Drehverschiebung der zwei Schleifen, die durch die Brücken verbunden sind. Bei einer durch den gesamten Stent duplizierten Brückenkonstruktion, wie in der vorliegenden Erfindung, tritt diese Verschiebung entlang der gesamten Stentlänge auf. Dies ist eine kumulative Wirkung, wenn man die Rotation des einen Endes gegen das andere bei der Stentfreigabe betrachtet. Ein Stentzuführungssystem wie etwa das unten beschriebene wird zuerst das distale Ende freigeben und dann das proximale Ende sich erweitern lassen. Es wäre nicht wünschenswert, es dem distalen Ende zu erlauben, sich in der Gefäßwand zu verankern, während der Stent fixiert in Rotation gehalten wird, und dann das proximale Ende freizugeben. Dies könnte dazu führen, dass der Stent nach zumindest teilweiser Freigabe im Gefäß sich verdreht oder in Rotation gegen Gleichgewicht federt. Eine solche federnde Bewegung kann Gefäßschäden verursachen.

[0141] Das in [Abb. 10](#) und [Abb. 11](#) gezeigte Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung verringert allerdings die Möglichkeit, dass solche Ereignisse während der Stentfreigabe eintreten. Durch die Spiegelung der Brückengeometrie entlang der Länge des Stents ist zu erreichen, dass die Drehverschiebung der Z-Abschnitte oder S-Abschnitte abwechselt, und dies wird große Drehveränderungen zwischen jeweils zwei Punkten auf einem gegebenen Stent während Freigabe oder Zwang auf ein Mindestmaß beschränken. Das heißt, die Brücken **216**, die Schleife **208(b)** mit Schleife **208(c)** verbinden, sind von links nach rechts aufwärts winklig gebogen, während die Brücken, die Schleife **208(c)** mit Schleife **208(d)** verbinden, von links nach rechts abwärts winklig gebogen sind. Dieses abwechselnde Muster wird entlang der gesamten Länge des Stents **200** wiederholt. Dieses abwechselnde Brückenneigungsmuster verbessert die Verdrehungseigenschaften des Stents, so dass ein Verdrehen oder Drehen des Stents gegen jeweils zwei beliebige Ringe auf ein Mindestmaß beschränkt wird. Diese abwechselnde Brückenneigung ist vor allem dann nützlich, wenn sich der Stent in vivo zu verdrehen beginnt. Während sich der Stent verdreht, verändert sich der Stentdurchmesser. Abwechselnde Brückenneigungen verringern diese Wirkung tendenziell auf ein Mindestmaß. Der Durchmesser eines Stents mit Brücken, die

alle in der gleichen Richtung geneigt sind, wird sich bei Verdrehung des Stents in eine Richtung tendenziell vergrößern und bei Verdrehung in die andere Richtung verringern. Bei Einsatz von abwechselnden Brückenneigungen wird diese Wirkung auf ein Mindestmaß beschränkt und lokalisiert.

[0142] Dieses Merkmal ist besonders vorteilhaft für Stents mit großen Expansionsquotienten, was wiederum bedeutet, dass sie extremen Biegeanforderungen genügen müssen, wenn eine große Elastizitätsbeanspruchung erforderlich ist. Nitinol kann äußerst hohen Biegeverformungen widerstehen, so dass die oben genannten Merkmale gut für die aus dieser Legierung gefertigten Stents geeignet sind. Dieses Merkmal ermöglicht die maximale Nutzung von Ni-Ti- oder anderen Materialeigenschaften zur Verbesserung der Radialfestigkeit, zur Verbesserung der Gleichförmigkeit der Stentfestigkeit, zur Verbesserung der Zeitschwingfestigkeit durch die Minimierung des lokalen Dehnungsgrads, zur Ermöglichung von kleineren offenen Bereichen, die das Auffangen von embolischem Material verbessern, und zur Verbesserung der Stentapposition in unregelmäßigen Gefäßwandformen und -kurven.

[0143] Stents werden vorzugsweise aus Rohren mit kleinem Durchmesser lasergeschnitten. Für Stents nach dem Stand der Technik führte dieses Herstellungsverfahren zu Konstruktionen mit geometrischen Eigenschaften wie etwa Streben, Schleifen und Brücken mit Achsbreiten W2, W1 bzw. W3, die größer sind als die Rohrwandstärke T (gezeigt in [Abb. 12](#)). Beim Komprimieren des Stents tritt die Biegung zum größten Teil in der Ebene auf, die entsteht, wenn man den Stent der Länge nach aufschneiden und flach ausbreiten würde. Für die einzelnen Brücken, Schleifen und Streben, deren Breiten größer sind als ihre Dicken, besteht allerdings ein größerer Widerstand gegen diese Biegung in der gleichen Ebene als gegen eine Biegung außerhalb der Ebene. Aus diesem Grund neigen die Brücken und Streben dazu, sich zu verdrehen, so dass sich der Stent insgesamt leichter biegen kann. Diese Verdrehung stellt eine Knickbedingung dar, die unvorhersagbar ist und eine potenziell hohe Verformung auslösen kann.

[0144] Dieses Problem wurde allerdings in einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung, wie in [Abb. 10–Abb. 14](#) gezeigt, gelöst. Wie aus diesen Abbildungen ersichtlich ist, sind die Breiten der Streben, Ringe und Brücken gleich den oder kleiner als die Wandstärke des Rohrs. Daher ist im Wesentlichen jede Biegung und daher jede Beanspruchung „außerhalb der Ebene“. Dies minimiert die Verdrehung des Stents, und dies minimiert das Knicken und unvorhersagbare Verformungsbedingungen. Dieses Merkmal ist besonders vorteilhaft für Stents mit großen Expansionsquotienten, was wiederum bedeutet, dass sie extremen Biegeanforderungen genügen

müssen, wenn eine große Elastizitätsbeanspruchung erforderlich ist. Nitinol kann äußerst hohen Biegeverformungen widerstehen, so dass die oben genannten Merkmale gut für die aus dieser Legierung gefertigten Stents geeignet sind. Dieses Merkmal ermöglicht die maximale Nutzung von Ni-Ti- oder anderen Materialeigenschaften zur Verbesserung der Radialfestigkeit, zur Verbesserung der Gleichförmigkeit der Stentfestigkeit, zur Verbesserung der Zeitschwingfestigkeit durch die Minimierung des lokalen Dehnungsgrads, zur Ermöglichung von kleineren offenen Bereichen, die das Auffangen von embolischem Material verbessern, und zur Verbesserung der Stentapposition in unregelmäßigen Gefäßwandformen und -kurven.

[0145] Ein anderes Ausführungsbeispiel eines Stents, der in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, ist in [Abb. 15](#) dargestellt. [Abb. 15](#) zeigt Stent **300**, der dem in [Abb. 10–Abb. 14](#) gezeigten Stent **200** ähnelt. Stent **300** besteht aus einer Vielzahl von angrenzenden Ringen **302**, wobei [Abb. 15](#) die Ringe **302(a)–302(d)** zeigt. Die Ringe **302** umfassen eine Vielzahl von Längsstreben **304** und eine Vielzahl von Schleifen **306**, die angrenzende Streben verbinden, wobei angrenzende Streben an entgegengesetzten Enden verbunden sind, so dass sie ein im Wesentlichen S- oder Z-förmiges Muster bilden. Stent **300** umfasst weiterhin eine Vielzahl von Brücken **308**, die angrenzende Ringe **302** verbinden. Wie die Abbildung zeigt, sind die Brücken **308** nicht linear und verlaufen zwischen den angrenzenden Ringen in einer Krümmung. Durch die Krümmung der Brücken können diese gebogen um die Schleifen und Streben herum verlaufen, so dass die Ringe enger zusammen liegen können, was wiederum die maximale offene Fläche des Stents auf ein Mindestmaß beschränkt und außerdem seine Radialfestigkeit erhöht. Dies lässt sich am besten unter Verweis auf [Abb. 13](#) erläutern. Die oben beschriebene Stentgeometrie versucht, den größten Kreis, der zwischen den Brücken, Schleifen und Streben beschrieben werden könnte, wenn der Stent erweitert ist, auf ein Mindestmaß zu beschränken. Die Minimierung der Größe dieses theoretischen Kreises verbessert den Stent in hohem Maße, da er dann besser dazu geeignet ist, nach dem Einführen des Stents in den Patienten embolisches Material aufzufangen.

[0146] Wie oben erwähnt ist der Stent der vorliegenden Erfindung vorzugsweise aus einer superelastischen Legierung gefertigt, am besten aus einem Legierungsmaterial mit mehr als 50,5 Atomprozent Nickel und Restmaterial Titan. Ein Atomprozentsatz von über 50,5 Nickel bietet eine Legierung, in der die Temperatur, bei der die Martensitphase vollständig in die Austenitphase umgewandelt wird (die Af-Temperatur), unter der menschlichen Körpertemperatur liegt und vorzugsweise etwa 24°C bis etwa 37°C beträgt,

so dass Austenit die einzige stabile Phase bei Körpertemperatur ist.

[0147] Bei der Herstellung des Nitinol-Stents liegt das Material zuerst in Form eines Rohrs vor. Nitinolrohrmaterial ist bei einer Reihe von kommerziellen Anbietern erhältlich, u. a. Nitinol Devices and Components, Fremont, Kalifornien, USA. Das röhrenförmige Glied wird dann in eine Maschine geladen, die das vorbestimmte Stentmuster wie oben ausgeführt und wie in den Abbildungen gezeigt in das Rohr schneidet. Maschinen zum Schneiden von Mustern in röhrenförmige Vorrichtungen zur Herstellung von Stents o. ä. sind dem Fachmann gut bekannt und im Handel erhältlich. Derartige Maschinen halten in der Regel das Metallrohr zwischen den offenen Enden, während ein Schneidlaser, vorzugsweise unter Mikroprozessorsteuerung, das Muster schneidet. Musterabmessungen und -stil, Laserpositionsanforderungen und andere Daten werden in einen Mikroprozessor einprogrammiert, der alle Gesichtspunkte des Verfahrens steuert. Nachdem das Stentmuster geschnitten ist, wird der Stent unter Verwendung beliebig vieler Methoden oder Kombinationen von Methoden, die dem Fachmann gut bekannt sind, behandelt und poliert. Schließlich wird der Stent abgekühlt, bis er vollkommen martensisch ist, dann mit einem Crimpverfahren auf seinen nicht erweiterten Durchmesser gefaltet und dann in die Schleuse der Einführungsvorrichtung geladen.

[0148] Wie in den vorigen Abschnitten dieser Anmeldung ausgeführt, können Markierungen mit einer größeren Röntgendichte als die von superelastischen Legierungen verwendet werden, um die präzisere Platzierung des Stents im Gefäßsystem zu erleichtern. Darüber hinaus können Markierungen verwendet werden, um zu bestimmen, wann und ob ein Stent vollständig freigegeben ist. Beispielsweise lässt sich durch die Bestimmung des Abstands zwischen den Markierungen feststellen, ob der freigegebene Stent seinen Höchstdurchmesser erreicht hat und anhand eines Heftverfahrens entsprechend angepasst ist. [Abb. 16](#) zeigt ein Ausführungsbeispiel des in [Abb. 10–Abb. 14](#) gezeigten Stents **200**, der an jedem seiner Enden mindestens eine Markierung aufweist. In einer bevorzugten Ausführungsform kann ein Stent, der je Ring 36 Streben umfasst, 6 Markierungen **800** aufnehmen. Jede Markierung **800** umfasst ein Markierungsgehäuse **802** und einen Markierungseinsatz **804**. Der Markierungseinsatz **804** kann aus jedem geeigneten biokompatiblen Material gefertigt sein, das unter fluoroskopischer Einsicht eine hohe Röntgendichte aufweist. Mit anderen Worten sollten die Markierungseinsätze **804** vorzugsweise eine höhere Röntgendichte aufweisen als das Material, aus dem der Stent **200** besteht. Zur Aufnahme der Markierungsgehäuse **802** in den Stent müssen die Streben in den letzten zwei Ringen an jedem Ende des Stents **200** länger sein als die Streben im

Hauptteil des Stents, um die Zeitschwingfestigkeit an den Enden des Stents zu erhöhen. Die Markierungsgehäuse **802** werden vorzugsweise aus dem gleichen Rohr geschnitten wie der Stent, wie oben in Kürze ausgeführt wurde. Entsprechend sind die Gehäuse **802** ein integraler Bestandteil des Stents **200**. Indem die Gehäuse **802** integraler Bestandteil des Stents **200** sind, wird gewährleistet, dass die Markierungen **800** die Betriebsweise des Stents nicht behindern.

[0149] [Abb. 17](#) ist eine Querschnittsansicht eines Markierungsgehäuses **802**. Das Gehäuse **802** kann bei Betrachtung von der Außenfläche wie in [Abb. 16](#) gezeigt ellipsenförmig sein. Infolge des Laserschneidverfahrens ist das Loch **806** im Markierungsgehäuse **802** in radialer Richtung konisch zugespitzt, so dass die Außenfläche **808** einen größeren Durchmesser hat als die Innenfläche **810**, wie in [Abb. 17](#) gezeigt. Die konische Zuspitzung im Markierungsgehäuse **802** ist nützlich, indem sie einen Festsitz zwischen dem Markierungseinsatz **804** und dem Markierungsgehäuse **802** bietet und somit verhindert, dass der Markierungseinsatz **804** nach der Freigabe des Stents **200** verschoben wird. Eine ausführliche Beschreibung des Vorgangs, mit dem der Markierungseinsatz **804** in dem Markierungsgehäuse **802** eingeschlossen wird, folgt im weiteren Verlauf.

[0150] Wie oben ausgeführt, können die Markierungseinsätze **804** aus jedem geeigneten Material gefertigt sein, das eine höhere Röntgendichte besitzt als das superelastische Material, aus dem der Stent oder eine andere medizinische Vorrichtung gefertigt ist. Beispielsweise kann der Markierungseinsatz **804** aus Niob, Wolfram, Gold, Platin oder Tantal gefertigt sein. In der bevorzugten Ausführungsform wird Tantal verwendet, da dieses Material in der elektrochemischen Reihe sehr nahe bei Nickel-Titan liegt und daher die Korrosion auf ein Mindestmaß beschränken würde. Darüber hinaus ist das Oberflächenverhältnis der Tantal-Markierungseinsätze **804** zu dem Nickel-Titan optimiert, so dass es den größtmöglichen Tantal-Markierungseinsatz bietet, der leicht sichtbar ist und gleichzeitig ein möglichst geringes Korrosionspotenzial aufweist. So wurde beispielsweise ermittelt, dass bis zu 9 Markierungseinsätze **804** mit einem Durchmesser von 0,010 Zoll am Ende des Stents **200** angebracht werden könnten; diese Markierungseinsätze **804** wären allerdings unter fluoroskopischer Einsicht weniger sichtbar. Andererseits könnten auch 3 bis 4 Markierungseinsätze **804** mit einem Durchmesser von 0,025 Zoll auf dem Stent **200** untergebracht werden; allerdings wäre dann die Korrosionsbeständigkeit gefährdet. Entsprechend werden in der bevorzugten Ausführungsform 6 Tantal-Markierungen mit einem Durchmesser von 0,020 Zoll an jedem Ende des Stents **200** verwendet, so dass der Stent insgesamt 12 Markierungen **800** aufweist.

[0151] Die Tantal-Markierungen **804** können unter Verwendung einer Vielzahl bekannter Verfahren hergestellt und in das Gehäuse geladen werden. In dem Ausführungsbeispiel werden die Tantal-Markierungen **804** aus geglühtem Bandmaterial gestanzt und dann so geformt, dass sie die gleiche Krümmung aufweisen wie der in [Abb. 17](#) gezeigte Radius des Markierungsgehäuses **802**. Nach dem Laden des Tantal-Markierungseinsatzes **804** in das Markierungsgehäuse **802** wird ein Nachschlagverfahren verwendet, um den Markierungseinsatz **804** richtig unter der Oberfläche des Gehäuses **802** festzusetzen. Das Nachschlagwerkzeug ist ebenfalls so geformt, dass der gleiche Krümmungsradius erhalten bleibt wie im Markierungsgehäuse **802**. Wie in [Abb. 17](#) gezeigt verformt das Nachschlagverfahren das Material des Markierungsgehäuses **802** so, dass der Markierungseinsatz **804** darin eingeschlossen ist.

[0152] Wie bereits ausgeführt ist das Loch **806** im Markierungsgehäuse **802** in radialer Richtung konisch zugespitzt, so dass die Außenfläche **808**, wie in [Abb. 17](#) gezeigt, einen größeren Durchmesser aufweist als die Innenfläche **810**. Der Innen- und Außendurchmesser variiert je nach dem Radius des Rohrs, aus dem der Stent geschnitten wird. Die Markierungseinsätze **804** werden wie bereits ausgeführt gebildet, indem eine Tantalscheibe aus geglühtem Bandmaterial gestanzt und so geformt wird, dass es den gleichen Krümmungsradius aufweist wie das Markierungsgehäuse **802**. Es ist wichtig anzumerken, dass die Markierungseinsätze **804** gerade Kanten haben, bevor sie in das Markierungsgehäuse **804** eingelegt werden. Sie sind also nicht winklig geformt, so dass sie dem Loch **806** entsprechen. Der Durchmesser des Markierungseinsatzes **804** liegt zwischen dem Innen- und Außendurchmesser des Markierungsgehäuses **802**. Nach dem Laden des Markierungseinsatzes **804** in das Markierungsgehäuse wird ein Nachschlagverfahren verwendet, um den Markierungseinsatz **804** unter der Oberfläche des Gehäuses **802** festzusetzen. In der bevorzugten Ausführungsform ist der Markierungseinsatz **804** weniger oder ebenso dick wie das Rohr und ist somit weniger oder genauso dick oder hoch wie das Loch **806**. Entsprechend kann durch Anwendung des geeigneten Drucks während des Nachschlagverfahrens und durch Verwendung eines Nachschlagwerkzeugs, das größer ist als der Markierungseinsatz **804**, der Markierungseinsatz **804** so im Markierungsgehäuse **802** festgesetzt werden, dass es anhand eines radial ausgerichteten Vorsprungs **812** eingeschlossen wird. Im Wesentlichen wird der Markierungseinsatz **804** durch den angewendeten Druck und die Größe und Form des Gehäusewerkzeugs gezwungen, den Vorsprung **812** im Markierungsgehäuse **802** zu bilden. Das Nachschlagwerkzeug ist auch so geformt, dass es den gleichen Krümmungsradius wie das Markierungsgehäuse aufrechterhält. Wie in [Abb. 17](#) gezeigt, verhindert der Vorsprung **812**, dass der Markie-

rungseinsatz **804** aus dem Markierungsgehäuse herausgeschoben werden kann.

[0153] Es ist wichtig anzumerken, dass die Markierungseinsätze **804** im Markierungsgehäuse **802** positioniert und eingeschlossen werden, wenn der Stent **200** in seinem nicht erweiterten Zustand ist. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass es wünschenswert ist, die natürliche Krümmung des Rohrs zu nutzen. Wäre der Stent in seinem erweiterten Zustand, würde das Nachschlagverfahren die Krümmung aufgrund des Drucks oder der Kraft, die vom Nachschlagwerkzeug ausgeübt werden, verändern.

[0154] Wie in [Abb. 18](#) gezeigt bilden die Markierungseinsätze **804** eine im Wesentlichen durchgehende Linie, die die Enden des Stents im Stenteinführungssystem unter fluoroskopischer Einsicht deutlich definiert. In dem Moment, in dem der Stent **200** aus dem Stenteinführungssystem freigegeben wird, bewegen sich die Markierungen **800** wie in [Abb. 16](#) gezeigt auseinander und öffnen sich wie die Blüten einer Blume, während sich der Stent **200** erweitert. Die Veränderung in der Markierungsgruppierung ermöglicht es dem Arzt oder anderen medizinischen Fachkräften festzustellen, wann der Stent **200** vollständig aus dem Stenteinführungssystem freigesetzt ist.

[0155] Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Markierungen **800** auch an anderen Stellen auf dem Stent **200** positioniert sein können.

[0156] Es wird davon ausgegangen, dass viele der Vorteile der vorliegenden Erfindung durch eine kurze Beschreibung eines Einführungsapparats für den Stent, wie in [Abb. 19](#) und [Abb. 20](#) gezeigt, besser verständlich werden. [Abb. 19](#) und [Abb. 20](#) zeigen einen selbstexpandierenden Stenteinführungsapparat **10** für einen gemäß der vorliegenden Erfindung gefertigten Stent. Der Apparat **10** umfasst innere und äußere Koaxialrohre. Das Innenrohr wird als der Schaft **12** und das Außenrohr als die Schleuse **14** bezeichnet. Der Schaft **12** hat ein proximales und ein distales Ende. Das proximale Ende des Schafts **12** schließt mit einem Luer-Lock-Ansatzstück **16** ab. Vorzugsweise besitzt der Schaft **12** einen proximalen Teil **18**, der aus einem verhältnismäßig steifen Material wie Edelstahl, Nitinol oder einem beliebigen anderen geeigneten Material gefertigt ist, und einen distalen Teil **20**, der aus einem Polyethylen, Polyimid, Pellethan, Pebax, Vestamid, Cristamid, Grilamid oder einem beliebigen anderen geeigneten Material, das dem Fachmann bekannt ist, gefertigt ist. Die zwei Teile werden auf beliebig viele Weisen zusammengefügt, die dem Fachmann bekannt sind. Das proximale Edelmetallende verleiht dem Schaft die notwendige Starre oder Steifheit, die erforderlich ist, um den Stent wirksam herauszuschieben, während der polymere distale Teil die notwendige Flexibilität für die

Navigation in stark gewundenen Gefäßen bietet.

[0157] An dem distalen Teil **20** des Schafts **12** ist eine distale Spitze **22** befestigt. Die distale Spitze **22** besitzt ein proximales Ende **24**, dessen Durchmesser im Wesentlichen dem des Außendurchmessers der Schleuse **14** entspricht. Die distale Spitze **22** verjüngt sich von ihrem proximalen bis zum distalen Ende zu einem kleineren Durchmesser, wobei das distale Ende **26** der distalen Spitze **22** einen kleineren Durchmesser hat als der Innendurchmesser der Schleuse **14**. An dem distalen Teil **20** des Schafts **12** ist ebenfalls ein Anschlag **28** angebracht, der proximal zur distalen Spitze **22** liegt. Der Anschlag **28** kann aus beliebig vielen dem Fachmann bekannten Materialien gefertigt sein, u. a. Edelstahl, vorzugsweise aber aus einem höchst röntgendichten Material wie etwa Platin, Gold oder Tantal. Der Durchmesser des Anschlags **28** entspricht im Wesentlichen dem Innendurchmesser der Schleuse **14** und würde sogar in Reibungskontakt mit der Innenfläche der Schleuse kommen. Der Anschlag **28** hilft, den Stent während der Freigabe aus der Schleuse herauszuschieben und die proximale Migration des Stents in die Schleuse **14** zu verhindern.

[0158] Ein Stentbett **30** ist als der Teil des Schafts definiert, der zwischen der distalen Spitze **22** und dem Anschlag **28** liegt. Das Stentbett **30** und der Stent **200** sind coaxial, so dass sich der distale Teil **20** des Schafts **12**, der das Stentbett **30** umfasst, innerhalb des Lumens des Stents **200** befindet. Allerdings tritt das Stentbett **30** nicht in Kontakt mit dem Stent **200** selbst.

[0159] Schließlich hat der Schaft **12** ein Führungsdrahtlumen **32**, das sich von seinem proximalen Ende den gesamten Schaft entlang erstreckt und durch seine distale Spitze **22** austritt. Dies ermöglicht es dem Schaft **12**, einen Führungsdraht in ganz ähnlicher Weise aufzunehmen, wie ein normaler Ballon-Angioplastiekatheter einen Führungsdraht aufnimmt. Derartige Führungsdrähte sind in dem Fachgebiet gut bekannt und helfen, Katheter und andere medizinische Vorrichtungen durch Körpergefäße zu führen.

[0160] Die Schleuse **14** ist vorzugsweise ein polymerer Katheter und hat ein proximales Ende, das mit einem Schleusenansatzstück **40** abschließt. Schleuse **14** besitzt ebenfalls ein distales Ende, das mit dem proximalen Ende **24** der distalen Spitze **22** des Schafts **12** abschließt, wenn der Stent sich in seiner vollständig nicht freigegebenen Position wie in den Abbildungen gezeigt befindet. Die distale Ende der Schleuse **14** umfasst ein röntgendichtes Markierungsband **34**, das entlang seiner Außenfläche aufgebracht ist. Wie im Folgenden erläutert werden wird, wird der Stent vollständig aus dem Einführungsapparat freigegeben, wenn das Markierungsband **34** mit

dem röntgendichten Anschlag **28** ausgerichtet ist, wodurch der Arzt den Hinweis erhält, dass der Apparat **10** nunmehr ohne Gefahr aus dem Körper entfernt werden kann. Die Schleuse **14** umfasst vorzugsweise eine polymere Außenschicht und eine polymere Innenschicht. Zwischen dieser Außen- und Innenschicht befindet sich eine geflochtene Verstärkungsschicht. Die geflochtene Verstärkungsschicht ist vorzugsweise aus Edelstahl gefertigt. Die Verwendung von geflochtenen Verstärkungsschichten in anderen Arten von medizinischen Vorrichtungen ist in US-Patent Nr. 3,585,707, erteilt an Stevens am 22. Juni 1971, in US-Patent Nr. 5,045,072, erteilt an Castillo et al. am 3. September 1991, und in US-Patent Nr. 5,254,107, erteilt an Soltesz am 19. Oktober 1993, zu finden.

[0161] [Abb. 19](#) und [Abb. 20](#) zeigen den Stent **200** in seiner vollständig nicht freigegebenen Position. Dies ist die Position, in der sich der Stent befindet, wenn der Apparat **10** in das Gefäßsystem eingeführt wird und sein distales Ende an eine Zielstelle geführt wird. Der Stent **200** sitzt um das Stentbett **30** am distalen Ende der Schleuse **14**. Die distale Spitze **22** des Schafts **12** liegt distal zum distalen Ende der Schleuse **14**, und das proximale Ende des Schafts **12** liegt proximal zum proximalen Ende der Schleuse **14**. Der Stent **200** befindet sich in seinem komprimierten Zustand und tritt in Reibungskontakt mit der Innenfläche **36** der Schleuse **14**.

[0162] Wenn der Stent in einen Patienten eingeführt wird, sind die Schleuse **14** und der Schaft **12** an ihren proximalen Enden durch ein Tuohy-Borst-Ventil **38** zusammengeschlossen. Dieses verhindert jede Rutschbewegung zwischen Schaft und Schleuse, die zur vorzeitigen Freigabe oder teilweisen Freigabe des Stents **200** führen könnte. Wenn der Stent **200** seinen Zielort erreicht und zur Freigabe bereit ist, wird das Tuohy-Borst-Ventil **38** geöffnet, so dass Schleuse **14** und Schaft **12** nicht mehr zusammengeschlossen sind.

[0163] Die Methode, anhand der Apparat **10** den Stent **200** freigibt, ist einfach ersichtlich. Der Apparat **10** wird zuerst in das Gefäß eingeführt, bis die röntgendichten Stentmarkierungen **800** (am vorderen Ende **202** und hinteren Ende **204**, siehe [Abb. 16](#)) proximal und distal zur Zielläsion liegen. Sobald dies erreicht ist, würde der Arzt das Tuohy-Borst-Ventil **38** öffnen. Danach würde der Arzt das Ansatzstück **16** des Schafts **12** ergreifen, damit er ihn in situ festhalten kann. Anschließend würde der Arzt das proximale Ende der Schleuse **14** ergreifen und es auf den Schaft **12** bezogen proximal verschieben. Der Anschlag **28** verhindert, dass der Stent **200** sich mit der Schleuse **14** nach hinten bewegt, so dass beim Zurückschieben der Schleuse **14** der Stent **200** aus dem distalen Ende der Schleuse **14** herausgeschoben wird. In dem Moment, in dem der Stent **200** freigege-

ben wird, entfernen sich die röntgendichten Stentmarkierungen **800** voneinander weg, sobald sie aus dem distalen Ende der Schleuse **14** austreten. Die Stentfreigabe ist dann abgeschlossen, wenn sich Markierung **34** auf der äußeren Schleuse **14** an Anschlag **28** auf dem inneren Schaft **12** vorbeibewegt hat. Daraufhin kann der Apparat **10** durch den Stent **200** zurückgezogen und aus dem Patienten entfernt werden.

[0164] [Abb. 21](#) zeigt den Stent **200** in einem teilweise freigegebenen Zustand. Wie gezeigt bewegen sich die Markierungen **800** auseinander, während der Stent **200** sich von der Einführungs Vorrichtung **10** weg erweitert, und erweitern sich wie eine erblühende Blume.

[0165] Es ist wichtig anzumerken, dass jede der oben beschriebenen medizinischen Vorrichtungen mit Beschichtungen, die Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen enthalten, oder einfach mit Beschichtungen, die keine Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen enthalten, beschichtet werden können. Darüber hinaus kann die gesamte medizinische Vorrichtung beschichtet sein oder nur ein Teil der Vorrichtung. Die Beschichtung kann gleichförmig oder nicht gleichförmig sein. Die Beschichtung kann unterbrochen sein. Allerdings sind die Markierungen auf dem Stent vorzugsweise so beschichtet, dass verhindert wird, dass sich die Beschichtung auf diesen aufbauen kann, was sich behindernd auf den Betrieb der Vorrichtung auswirken kann.

[0166] In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel können die oben beschriebenen selbstexpandierenden Stents mit einem rapamycinhaltigen Polymer beschichtet sein. In dieser Ausführungsform umfasst der mit Polymer beschichtete Stent Rapamycin in einer Menge zwischen etwa 50 bis 1.000 Mikrogramm pro Quadratcentimeter Oberfläche des von dem Stent überspannten Gefäßes. Das Rapamycin wird mit dem (oben beschriebenen) Polyvinylidenfluoridhexafluorpropylenpolymer im Verhältnis von ca. 30:70 (Arzneistoff:Polymer) gemischt. Das Polymer wird mit einem Losverarbeitungsprozess unter Verwendung der zwei Monomere, Vinylidenfluorid und Hexafluorpropylen, unter hohem Druck anhand eines Emulsionspolymerisationsverfahrens hergestellt. In einem anderen Ausführungsbeispiel kann das Polymer unter Verwendung eines Losdispersionsprozesses hergestellt werden. Das Gewicht der Polymerbeschichtung selbst liegt zwischen etwa 200 bis etwa 1.700 Mikrogramm pro Quadratcentimeter Oberfläche des von dem Stent überspannten Gefäßes.

[0167] Der beschichtete Stent umfasst eine erste Schicht, die häufig als Grundierung bezeichnet wird. Die Grundierung verbessert in der Regel die Haftung der Beschichtungslage, die das Rapamycin umfasst. Die Grundierung erleichtert außerdem die gleichfö-

mige Befeuchtung der Oberfläche und ermöglicht somit die Herstellung einer gleichförmigen rapamycinhaltigen Beschichtung. Die Grundierung kann mit einem beliebigen der oben beschriebenen Verfahren aufgetragen werden. Vorzugsweise wird sie mit einem Tauchbeschichtungsverfahren aufgetragen. Die Grundierung liegt im Bereich von etwa 1 bis 10 Prozent des Gesamtgewichts der Beschichtung. Die nächste Lage, die aufgetragen wird, ist die rapamycinhaltige Lage. Die rapamycinhaltige Lage wird anhand eines Schleuderbeschichtungsverfahrens aufgetragen und anschließend ungefähr 16 Stunden lang bei einer Temperatur zwischen etwa 50 und 60°C in einem Vakuumofen getrocknet. Nach dem Trocknen oder Aushärten wird der Stent unter Verwendung eines ähnlichen Verfahrens wie bei dem unbeschichteten Stent auf einem Stenteinführungskatheter montiert. Der montierte Stent wird dann auf beliebig viele Arten verpackt und sterilisiert. In einem Ausführungsbeispiel wird der Stent mit Ethylenoxid sterilisiert.

[0168] Wie oben beschrieben können verschiedene Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen über medizinische Vorrichtungen lokal abgegeben werden. So können zum Beispiel Rapamycin und Heparin durch einen Stent abgegeben werden, um Restenose, Entzündung und Gerinnung zu verringern. Verschiedene Verfahren zur Immobilisierung der Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen wurden oben bereits besprochen, aber die Erhaltung der Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen auf den medizinischen Vorrichtungen während deren Einführung und Positionierung ist ein kritischer Faktor für den Erfolg des Verfahrens oder der Behandlung. Beispielsweise kann die Entfernung der Arzneistoff-, Mittel- oder Verbindungsbeschichtung während der Einführung des Stents potenziell zum Versagen der Vorrichtung führen. Bei einem selbstexpandierenden Stent kann das Zurückziehen der Halteschleuse dazu führen, dass die Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen von dem Stent abgerieben werden. Bei einem ballonexpandierbaren Stent kann die Erweiterung des Ballons dazu führen, dass die Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen durch Kontakt mit dem Ballon oder bei der Erweiterung einfach von dem Stent abgehoben werden oder abblättern. Daher ist die Verhinderung dieses potenziellen Problems wichtig, um eine erfolgreiche therapeutische medizinische Vorrichtung wie etwa einen Stent zu erhalten.

[0169] Es gibt eine Reihe von Strategien, die eingesetzt werden können, um die oben beschriebene Problematik wesentlich zu verringern. In einem Ausführungsbeispiel kann ein Schmiermittel oder Formtrennmittel verwendet werden. Das Schmiermittel oder Formtrennmittel kann jede geeignete biokompatible gleitfähige Beschichtung umfassen. Ein Beispiel einer gleitfähigen Beschichtung kann Silikon umfassen. In diesem Ausführungsbeispiel kann eine

Lösung der Beschichtung auf Silikonbasis auf die Ballonoberfläche, auf die polymere Trägersubstanz und/oder auf die Innenfläche der Schleuse einer Einführungs Vorrichtung für einen selbstexpandierenden Stent aufgetragen und an der Luft aushärten gelassen werden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die Beschichtung auf Silikonbasis in die polymere Trägersubstanz einzuarbeiten. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass beliebig viele gleitfähige Materialien verwendet werden können; die grundlegenden Voraussetzungen sind, dass das Material biokompatibel sein muss, dass das Material nicht die Wirkungen/Wirksamkeit der Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen behindern darf und dass das Material nicht die Materialien behindern darf, die zur Immobilisierung der Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen auf der medizinischen Vorrichtung verwendet werden. Es ist auch wichtig anzumerken, dass eine oder mehr oder alle der oben beschriebenen Strategien kombiniert werden können.

[0170] [Abb. 22](#) zeigt einen Ballon **400** auf einem Ballonkatheter, der zur Erweiterung eines Stents in situ verwendet werden kann. Wie gezeigt umfasst der Ballon **400** eine gleitfähige Beschichtung **402**. Die Wirkung der gleitfähigen Beschichtung **402** besteht darin, die Haftung zwischen dem Ballon **400** und der Beschichtung auf der medizinischen Vorrichtung auf ein Mindestmaß zu verringern oder in erheblichem Umfang auszuschalten. In dem oben beschriebenen Ausführungsbeispiel würde die gleitfähige Beschichtung **402** die Haftung zwischen dem Ballon **400** und der Heparin- oder Rapamycinbeschichtung auf ein Mindestmaß verringern oder in erheblichem Umfang ausschalten. Die gleitfähige Beschichtung **402** kann auf beliebig viele Arten an dem Ballon **400** fixiert und auf ihm gehalten werden, u. a. mittels, aber ohne Beschränkung auf, Tauch-, Spritz-, Streich- oder Schleuderbeschichten mit dem Beschichtungsmaterial aus einer Lösung oder Suspension, gegebenenfalls gefolgt von einem Aushärtungs- oder Lösungsmittelfernungsschritt.

[0171] Materialien wie etwa synthetische Wachse, z. B. Diethylenglycolmonostearat, hydriertes Rizinusöl, Oleinsäure, Stearinsäure, Zinkstearat, Calciumstearat, Ethylenbis(stearamid), natürliche Produkte wie etwa Paraffinwachs, Walrat, Carnaubawachs, Natriumalginat, Ascorbinsäure und Mehl, fluoridierte Verbindungen wie etwa Perfluoralkane, Perfluorfettsäuren und Alkohol, synthetische Polymere wie etwa Silikone, z. B. Polydimethylsiloxan, Polytetrafluorethylen, Polyfluorether, Polyalkylglycol, z. B. Polyethylenglycolwachse, und anorganische Materialien wie etwa Talk, Kaolin, Glimmer und Siliziumdioxid können zur Zubereitung dieser Beschichtungen verwendet werden. Aufdampfpolymerisation, z. B. Parylen-C-Aufdampfung, oder RF-Plasmapolymerisation von Perfluoralkenen und Perfluoroalkanen sind ebenfalls mögliche Verfahren zur Zubereitung dieser

gleitfähigen Beschichtungen.

[0172] [Abb. 23](#) zeigt eine Querschnittsansicht eines Bands **102** des in [Abb. 1](#) gezeigten Stents **100**. In diesem Ausführungsbeispiel ist die gleitfähige Beschichtung **500** auf der Außenfläche der polymeren Beschichtung immobilisiert. Wie oben beschrieben können die Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen in eine polymere Trägersubstanz eingearbeitet werden. Das in [Abb. 23](#) gezeigte Stentband **102** umfasst eine Grundierung **502**, die ein Polymer und Rapamycin umfasst, sowie eine Deckschicht **504** oder Diffusionsschicht **504**, die ebenfalls ein Polymer umfasst. Die gleitfähige Beschichtung **500** ist auf eine beliebige geeignete Weise an der Deckschicht **502** fixiert, u. a. mittels, aber ohne Beschränkung auf, Spritz-, Streich-, Tauch- oder Schleuderbeschichten mit dem Beschichtungsmaterial aus einer Lösung oder Suspension, mit oder ohne die zur Herstellung der Deckschicht verwendeten Polymere, gegebenenfalls gefolgt von einem Aushärtungs- oder Lösungsmittelfernungsschritt. Aufdampfpolymerisation und RF-Plasmapolymerisation sind ebenfalls mögliche Verfahren zum Fixieren dieser gleitfähigen Beschichtungsmaterialien, die sich für dieses Ablagerungsverfahren eignen, auf der Deckschicht. In einem anderen Ausführungsbeispiel kann die gleitfähige Beschichtung auch direkt in die polymere Trägersubstanz eingearbeitet werden.

[0173] Wenn ein selbstexpandierender Stent verwendet wird, kann die gleitfähige Beschichtung an der Innenfläche der Halteschleuse fixiert werden. [Abb. 24](#) zeigt einen selbstexpandierenden Stent **200** ([Abb. 10](#)) im Innern des Lumens einer Einführungs Vorrichtungsschleuse **14**. Wie gezeigt ist eine gleitfähige Beschichtung **600** an den Innenflächen der Schleuse **14** fixiert. Entsprechend wird bei Freigabe des Stents **200** die gleitfähige Beschichtung **600** vorzugsweise die Haftung zwischen der Schleuse **14** und dem mit dem Arzneistoff, Mittel oder der Verbindung beschichteten Stent **200** auf ein Mindestmaß verringern oder in erheblichem Umfang ausschalten.

[0174] In einer anderen Herangehensweise können physikalische und/oder chemische Vernetzungsverfahren angewendet werden, um die Bindungsstärke zwischen der polymeren Beschichtung, die die Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen enthält, und der Oberfläche der medizinischen Vorrichtung oder zwischen der polymeren Beschichtung, die die Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen enthält, und einer Grundierung zu verbessern. Eine andere Möglichkeit zur Verbesserung der Bindungsstärke ist die Verwendung von anderen Grundierungen, die entweder mittels herkömmlicher Beschichtungsverfahren wie Tauch-, Spritz- oder Schleuderbeschichtung oder mittels RF-Plasmapolymerisation aufgetragen werden. Zum Beispiel kann die Bindungsstärke wie in [Abb. 25](#) gezeigt verbessert werden, indem zuerst

eine Grundierung **700**, wie etwa mittels Aufdampfpolymerisation aufgetragenes Parylen-C, auf die Oberfläche der Vorrichtung und anschließend eine zweite Lage **702** aufgetragen wird, die ein Polymer umfasst, das eine ähnliche chemische Zusammensetzung aufweist wie eines oder mehrere der Polymere, aus denen sich die arzneistoffhaltige Trägersubstanz **704** zusammensetzt, z. B. Polyethylencovinylacetat oder Polybutylmethacrylat, aber modifiziert wurde, so dass es vernetzende Anteile enthält. Diese zweite Lage **702** wird dann nach Exposition gegenüber ultraviolettem Licht mit der Grundierung vernetzt. Es sollte angemerkt werden, dass jeder Fachmann erkennen würde, dass ein ähnliches Ergebnis durch die Verwendung von vernetzenden Mitteln zu erreichen ist, die durch Wärme mit oder ohne Vorliegen eines aktivierenden Mittels aktiviert werden. Die arzneistoffhaltige Trägersubstanz **704** wird dann unter Verwendung eines Lösungsmittels auf die zweite Lage **702** aufgetragen, das zum teilweisen oder gänzlichen Anschwellen der zweiten Lage **702** führt. Dies fördert die Mitnahme von Polymerketten aus der Trägersubstanz in die zweite Lage **702** und umgekehrt von der zweiten Lage **702** in die arzneistoffhaltige Trägersubstanz **704**. Nach Entfernung des Lösungsmittels von den beschichteten Lagen bildet sich ein interpenetrierendes oder ineinander eingreifendes Netzwerk von Polymerketten zwischen den Lagen, wodurch die Haftstärke zwischen diesen erhöht wird. Eine Deckschicht **706** wird wie oben beschrieben verwendet.

[0175] Eine damit verbundene Schwierigkeit tritt bei medizinischen Vorrichtungen wie etwa Stents auf. Im noch gefalteten Zustand des mit Arzneistoff beschichteten Stents kommen einige Streben miteinander in Berührung, und beim Erweitern des Stents führt die Bewegung dazu, dass die polymere Beschichtung, die die Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen umfasst, klebt und gestreckt wird. Diese Wirkung kann potenziell dazu führen, dass die Beschichtung in bestimmten Bereichen vom Stent getrennt wird. Der prädominante Mechanismus der Selbstadhäsion der Beschichtung ist vermutlich auf mechanische Kräfte zurückzuführen. Wenn das Polymer mit sich selbst in Kontakt tritt, können sich seine Ketten verheddern, was die mechanische Bindung auslöst, ähnlich wie bei Klettverschlüssen wie Velcro®. Bestimmte Polymere binden nicht aneinander, wie z. B. Fluorpolymere. Bei anderen Polymeren können dagegen Pulver verwendet werden. Mit anderen Worten kann ein Pulver auf einen oder mehrere der Polymere, in die Arzneistoffe, Mittel oder andere Verbindungen auf den Oberflächen der medizinischen Vorrichtung eingearbeitet werden, um die mechanische Bindung zu verringern. Dabei kann jedes geeignete biokompatible Material eingesetzt werden, das die Arzneistoffe, Mittel, Verbindungen oder Materialien, die zur Immobilisierung der Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen auf die medizinische Vorrichtung verwendet werden, nicht behindert. So kann zum Beispiel

durch Aufstäuben eines wasserlöslichen Pulvers die Klebrigkeit der Beschichtungsfläche verringert werden, und dies wird verhindern, dass das Polymer an sich selbst kleben bleibt, wodurch das Potenzial für ein Abheben oder Abblättern sinkt. Das Pulver sollte wasserlöslich sein, so dass es kein Embolierisiko darstellt. Das Pulver kann ein Antioxidationsmittel wie etwa Vitamin C oder einen Gerinnungshemmer wie etwa Aspirin oder Heparin enthalten. Ein Vorteil der Verwendung eines Antioxidationsmittels könnte darin liegen, dass dieses die anderen Arzneistoffe, Mittel oder Verbindungen über einen längeren Zeitraum konservieren könnte.

[0176] Es ist wichtig anzumerken, dass kristalline Polymere in der Regel nicht klebrig sind. Entsprechend sind bei Verwendung kristalliner anstatt amorpher Polymere eventuell keine zusätzlichen Materialien nötig. Es sollte außerdem darauf hingewiesen werden, dass polymere Beschichtungen ohne Arzneistoffe, Mittel und/oder Verbindungen die Betriebsmerkmale der medizinischen Vorrichtung verbessern können. So können zum Beispiel die mechanischen Eigenschaften der medizinischen Vorrichtung durch eine polymere Beschichtung mit oder ohne Arzneistoffe, Mittel und/oder Verbindungen verbessert werden. Ein beschichteter Stent kann eine bessere Flexibilität und höhere Stabilität aufweisen. Darüber hinaus kann die polymere Beschichtung die Korrosion zwischen den verschiedenen Metallen, aus denen sich die medizinische Vorrichtung zusammensetzt, in erheblichem Umfang verringern oder ausschalten.

[0177] Jede der oben beschriebenen medizinischen Vorrichtungen kann zur lokalen Abgabe von Arzneistoffen, Mitteln und/oder Verbindungen an andere Bereiche, d. h. nicht in der unmittelbaren Umgebung der Vorrichtung, verwendet werden. Um die mit systemischer Arzneimittellabgabe verbundenen potenziellen Komplikationen zu vermeiden, können die medizinischen Vorrichtungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden, um therapeutische Mittel an Bereiche abzugeben, die an die medizinische Vorrichtung angrenzen. So kann zum Beispiel ein mit Rapamycin beschichteter Stent das Rapamycin nicht nur an die den Stent umgebenden Gewebe abgeben, sondern auch an oberhalb und unterhalb des Stents gelegene Bereiche. Der Grad der Gewebsdurchdringung richtet sich nach einer Reihe von Faktoren, u. a. nach dem Arzneistoff, Mittel oder der Verbindung, nach den Konzentrationen des Arzneistoffs und nach der Freisetzungsrate des Mittels.

[0178] Die oben beschriebenen Arzneistoff-, Mittel- und/oder Verbindungs-/Trägersubstanzzusammensetzungen können auf eine Reihe verschiedener Weisen formuliert werden. Sie können z. B. unter Verwendung zusätzlicher Komponenten oder Bestandteile formuliert sein, u. a. einer Vielzahl von Hilfsmitteln und/oder Rezepturkomponenten, um die

Herstellbarkeit, Beschichtungsunversehrtheit, Sterilisierbarkeit, Arzneistoffstabilität und Arzneistofffreisetzungsrates zu beeinflussen. In den Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung können Hilfsmittel und/oder Rezepturkomponenten hinzugenommen werden, um Arzneistoffelutionsprofile sowohl mit schneller als auch verzögerter Freisetzung zu erhalten. Solche Hilfsmittel können u. a. Salze und/oder anorganische Verbindungen wie etwa Säuren/Basen oder Pufferkomponenten, Antioxidationsmittel, Surfactants, Polypeptide, Proteine, Kohlenhydrate einschließlich Sucrose, Glucose oder Dextrose, Cheliermittel wie etwa EDTA, Glutathion oder andere Hilfsstoffe oder Mittel sein.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe, welche umfasst:

einen Stent mit einem im wesentlichen röhrenförmigen Teil mit offenen Enden und einem ersten Durchmesser für die Einführung in ein Lumen eines Gefäßes und einem zweiten Durchmesser zur Verankerung in einem Lumen eines Gefäßes;

eine biokompatible polymere Trägersubstanz, die an wenigstens einem Abschnitt des Stents fixiert ist, wobei die polymere Trägersubstanz aus der Polymerisation von Vinylidenfluorid und Hexafluorpropylen gebildet ist; und

Rapamycin, in therapeutischen Dosierungen, eingearbeitet in die polymere Trägersubstanz.

2. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß von 50 Mikrogramm bis 1.000 Mikrogramm Rapamycin pro Quadratzentimeter des Lumens, in dem der Stent verankert ist, bereitgestellt werden.

3. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewicht der polymeren Trägersubstanz im Bereich von 200 bis 1.700 Mikrogramm pro Quadratzentimeter des Lumens, in dem der Stent verankert ist, liegt.

4. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 1, die weiter ein Material umfasst, um zu verhindern, daß das Rapamycin sich vor oder während der Implantation des Stents an der Behandlungsstelle vom Stent ablöst, wobei das Material am Stent und/oder einem Zuführungssystem für den Stent fixiert ist.

5. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Material zur Verhinderung, daß sich das wenigstens eine Agens vom Stent ablöst, eine gleitfähige Beschichtung umfasst.

6. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die

gleitfähige Beschichtung ein Material auf Silikonbasis umfasst.

7. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die gleitfähige Beschichtung in den Stent einbezogen ist.

8. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die gleitfähige Beschichtung in das Zuführungssystem für den Stent einbezogen ist.

9. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Material zur Verhinderung, daß das wenigstens eine Agens sich vom Stent ablöst, ein wasserlösliches Pulver umfasst.

10. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Pulver in den Stent einbezogen ist.

11. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Pulver ein Antioxidationsmittel umfasst.

12. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Pulver ein gerinnungshemmendes Mittel umfasst.

13. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die gleitfähige Beschichtung in die polymere Trägersubstanz einbezogen ist.

14. Vorrichtung zur lokalen Arzneistoffabgabe nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Pulver an der Oberfläche der polymeren Trägersubstanz fixiert ist.

Es folgen 19 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

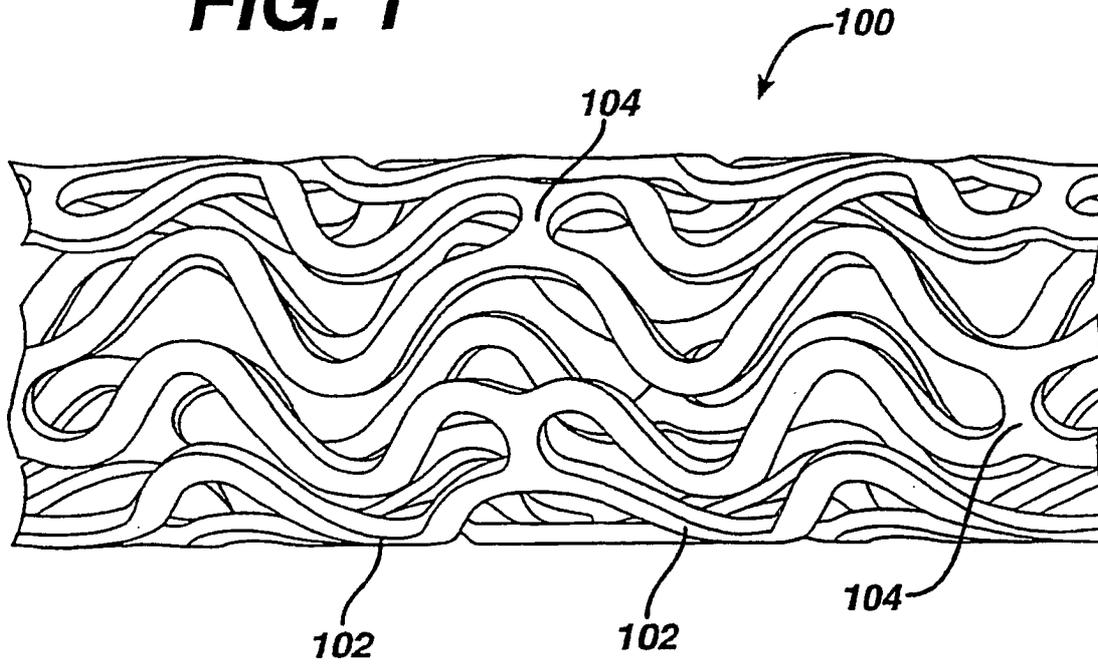


FIG. 2

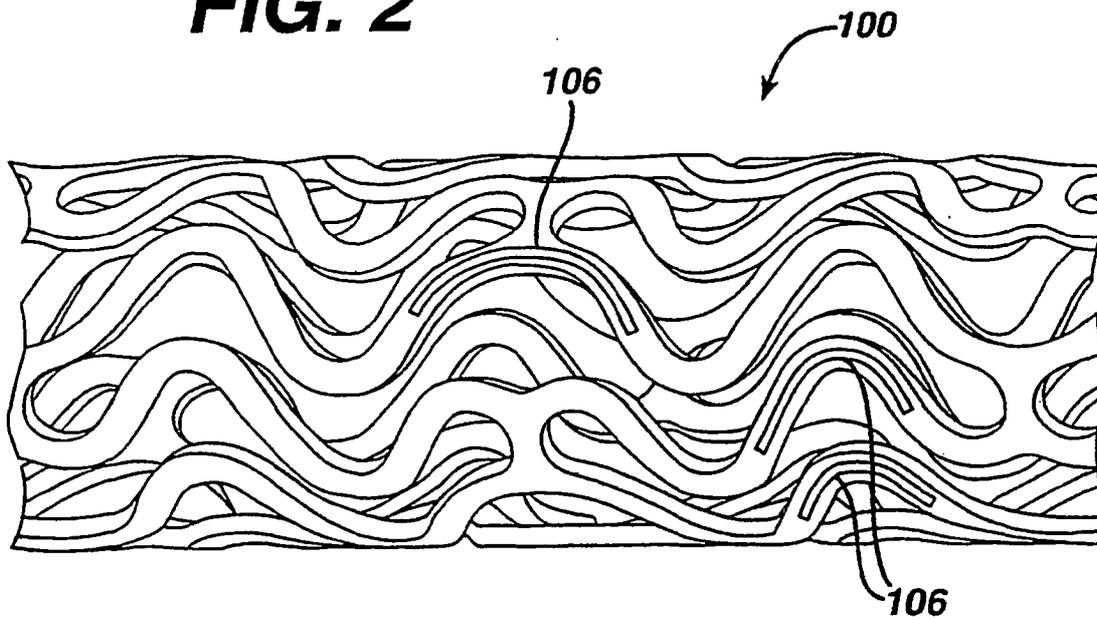


FIG. 3

Rapamycinfreisetzung aus VDF/HFP (84,5/14,5) in 25% EtOH

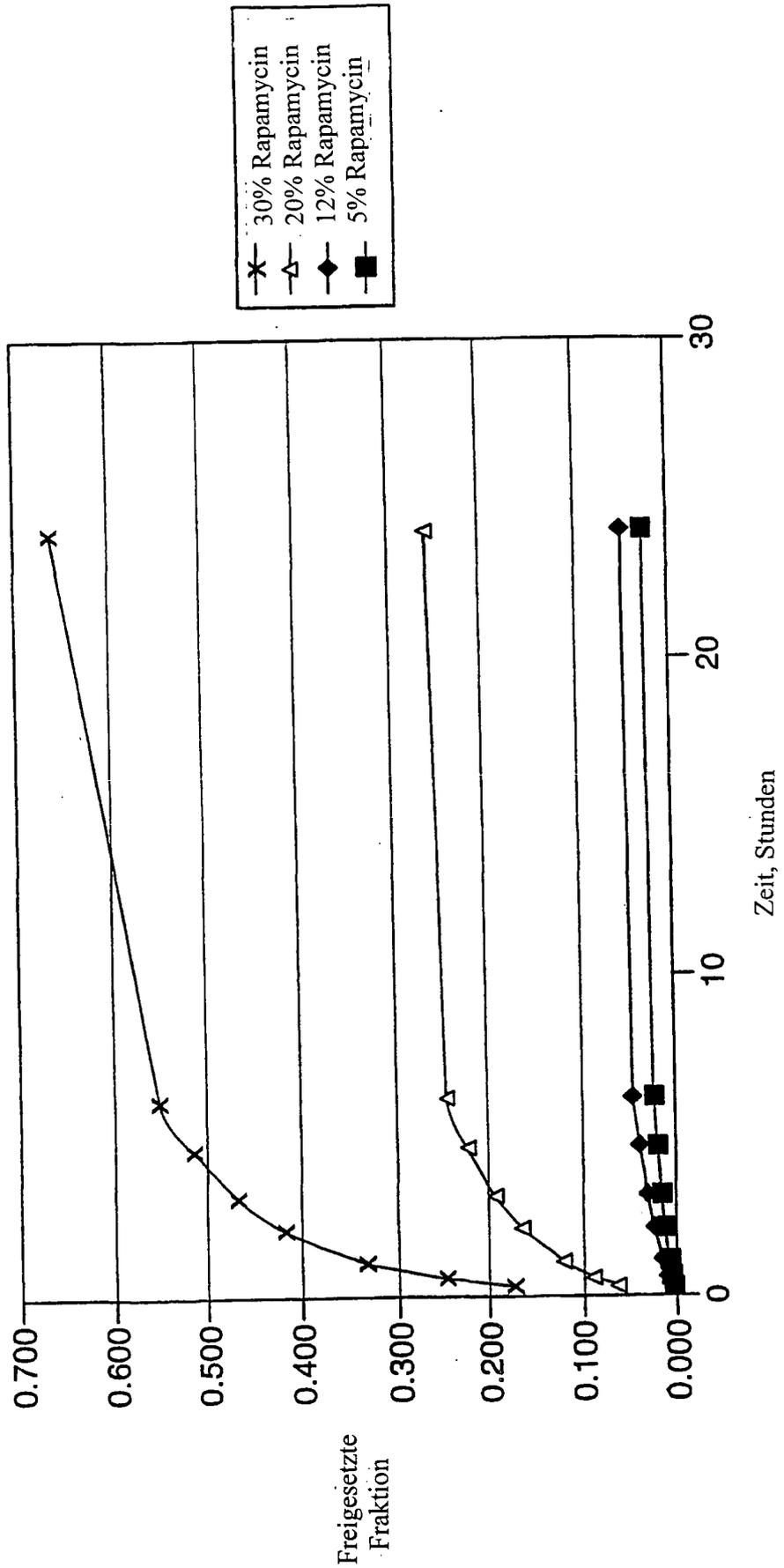


FIG. 4

Freisetzung in 25%igem wäßrigem Ethanol
 Für 21508 + Rapamycin w/Deckschicht

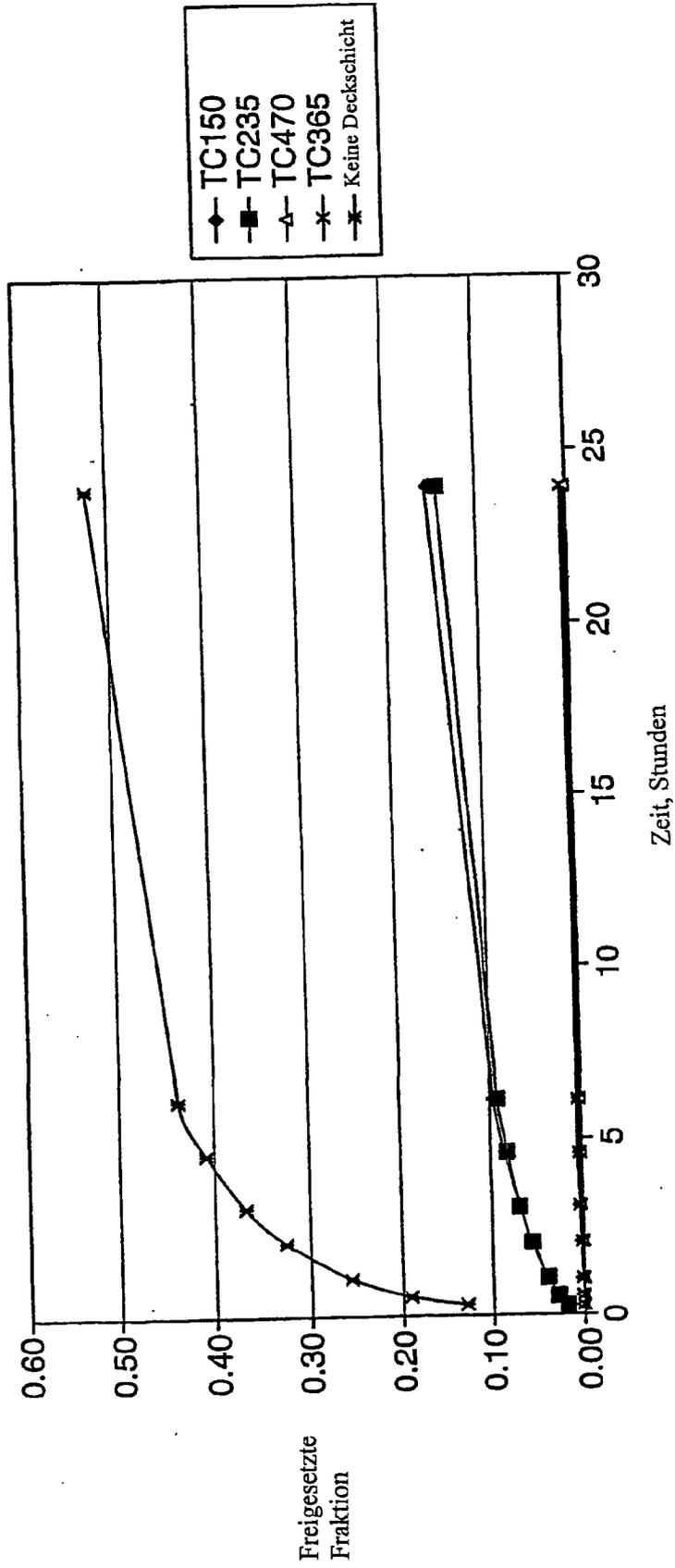


FIG. 5

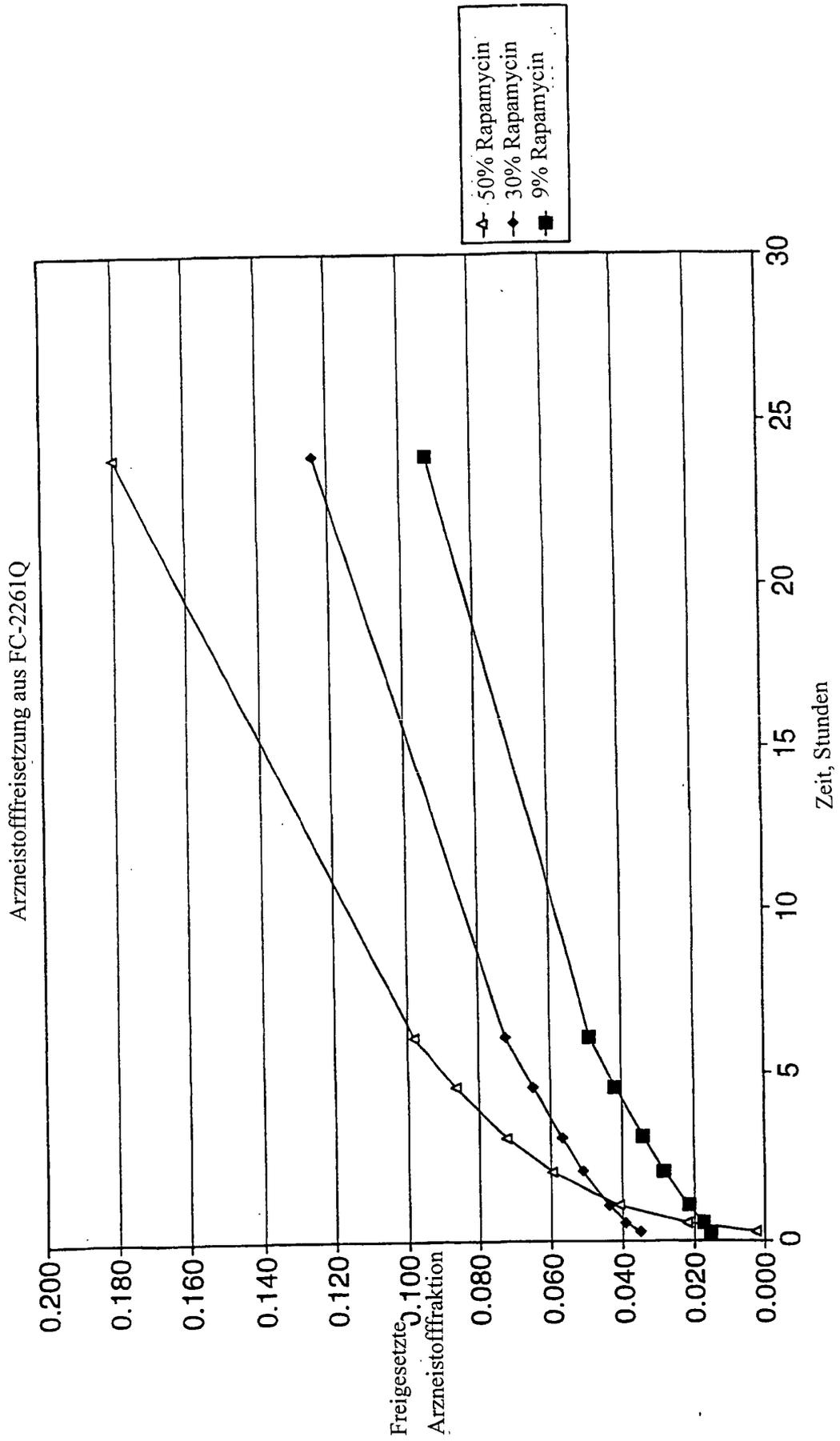


FIG. 6

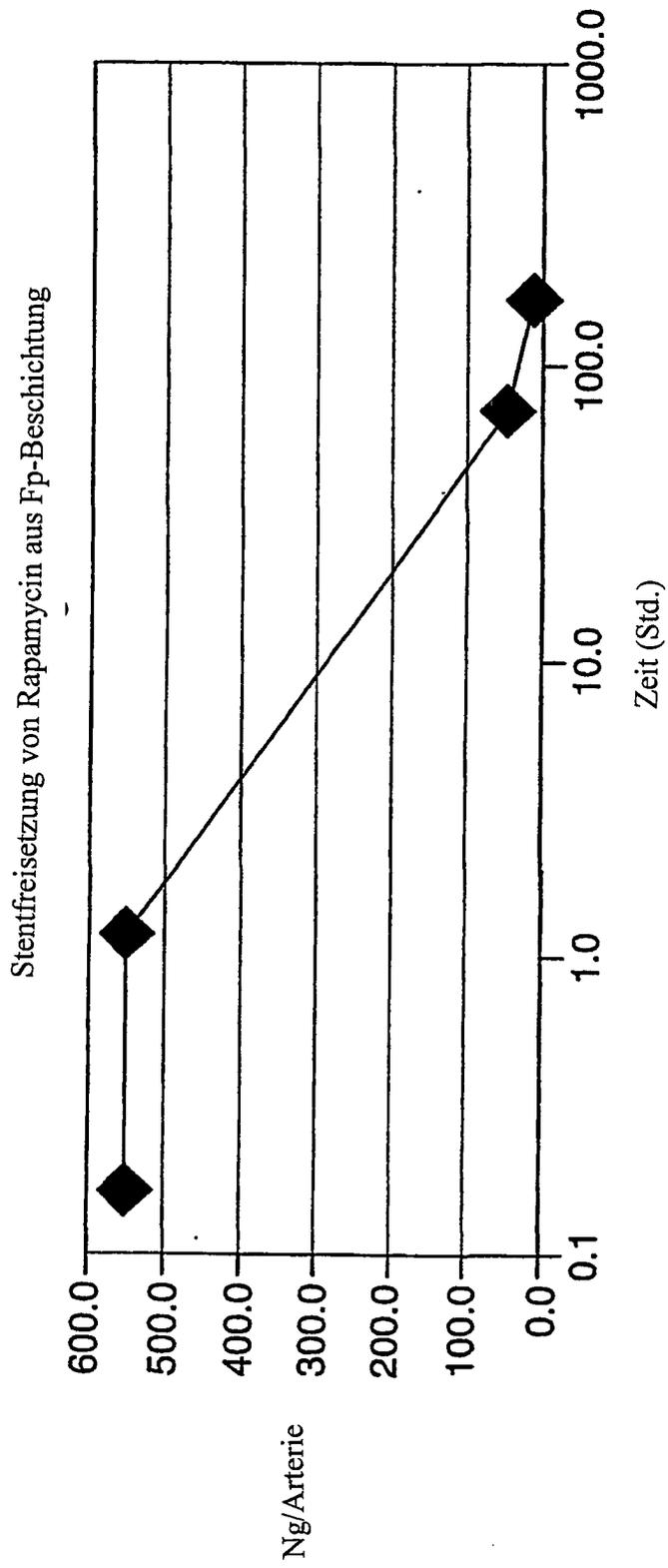


FIG. 7

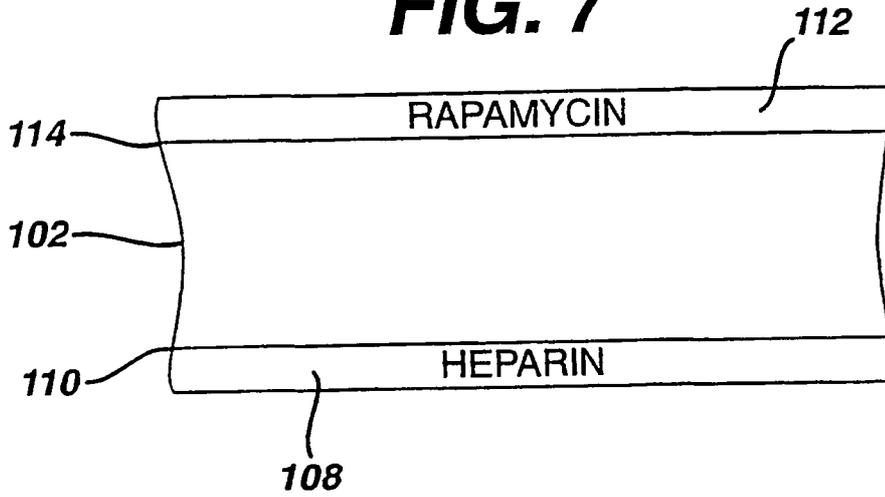


FIG. 8

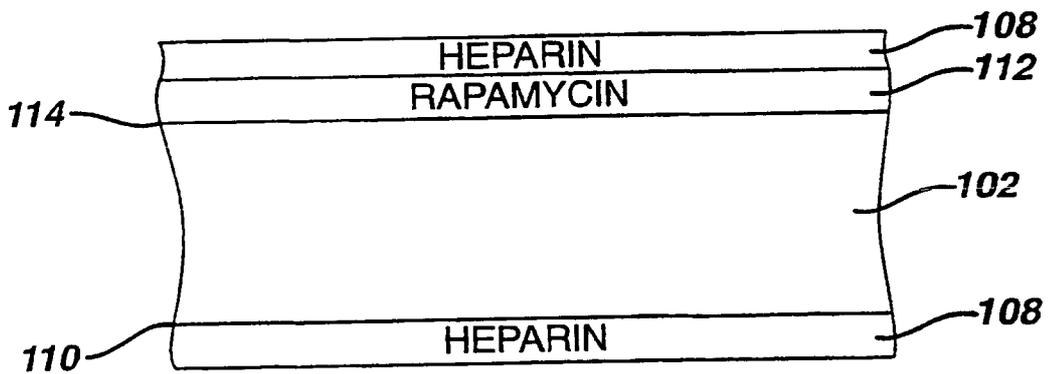
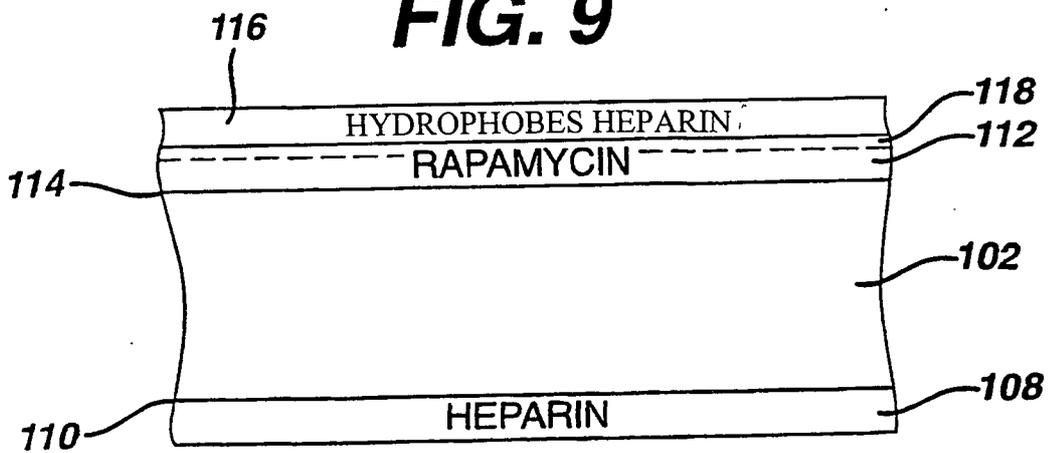


FIG. 9



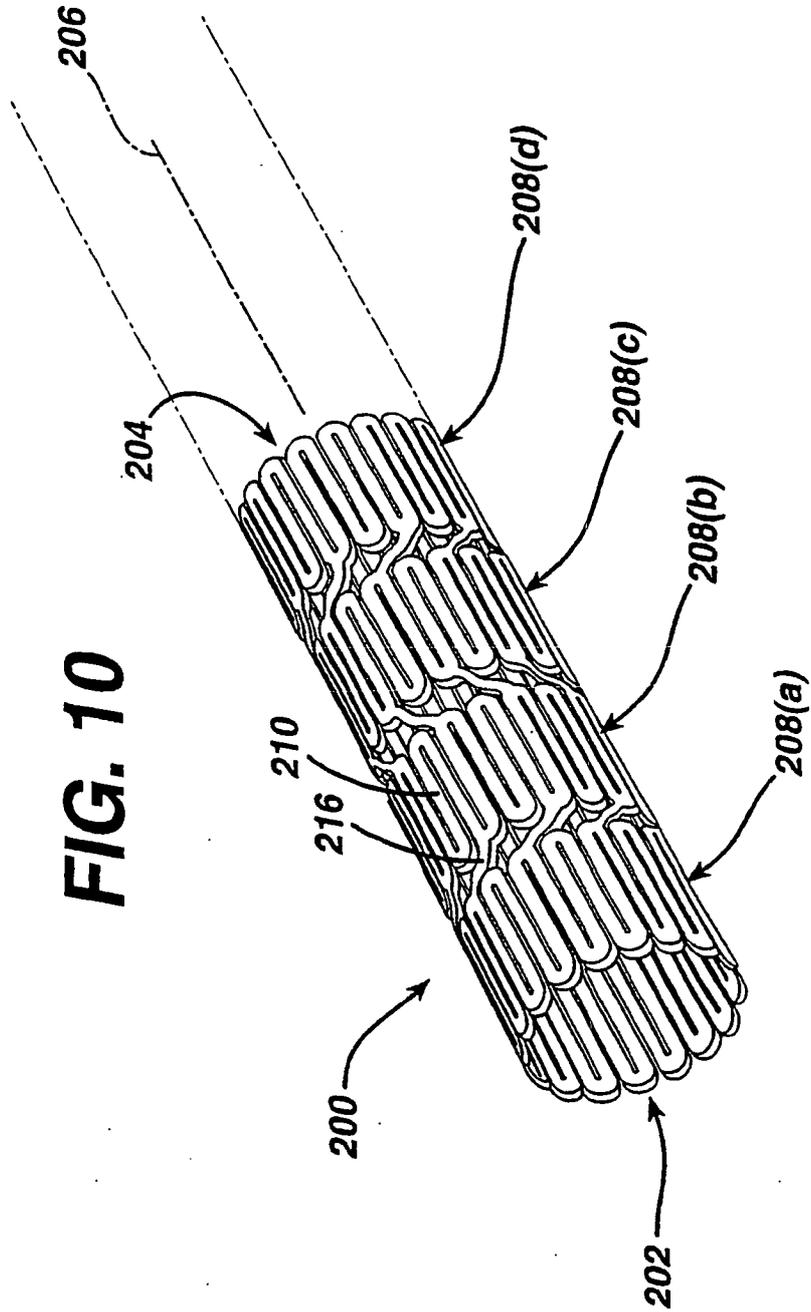
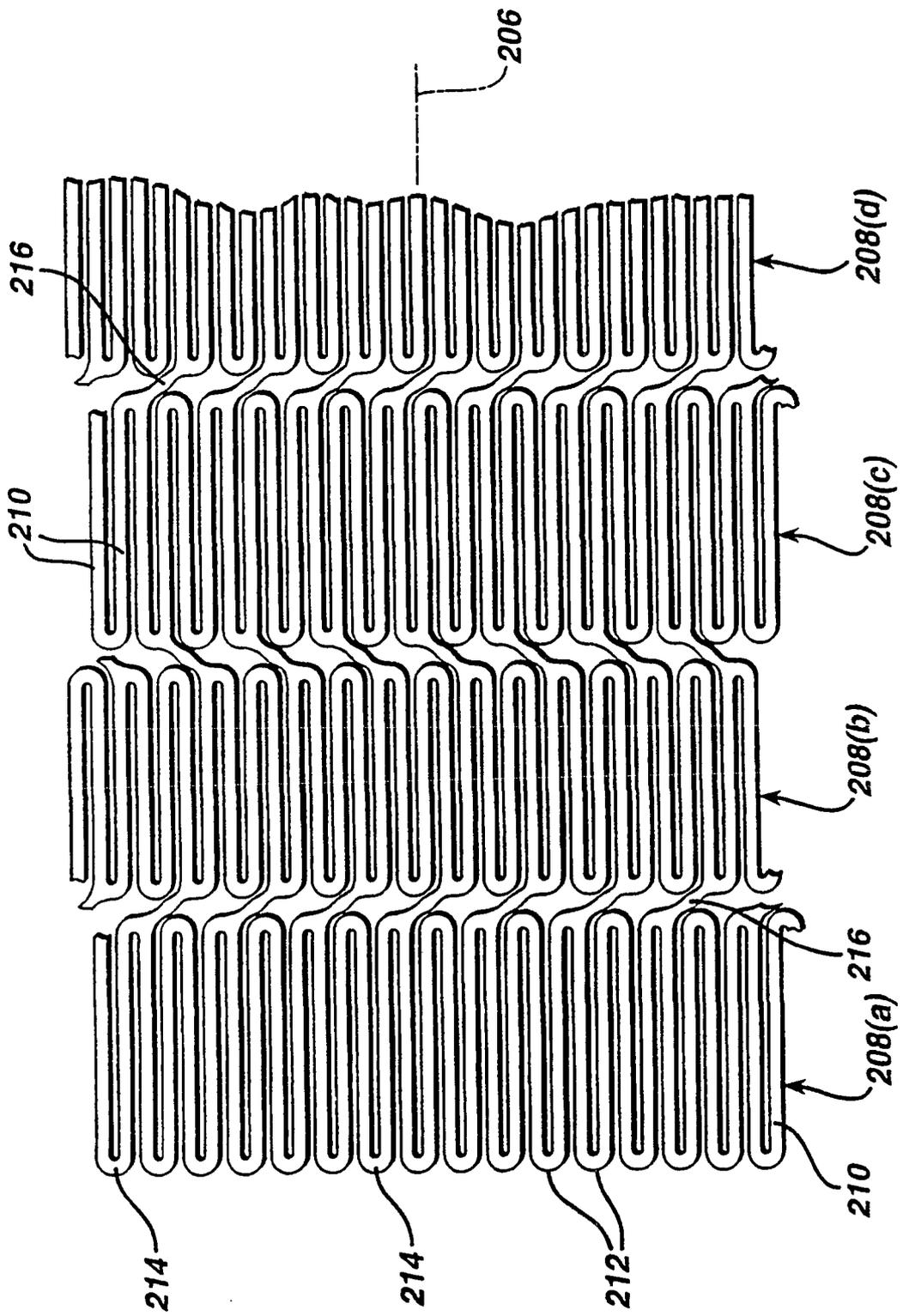
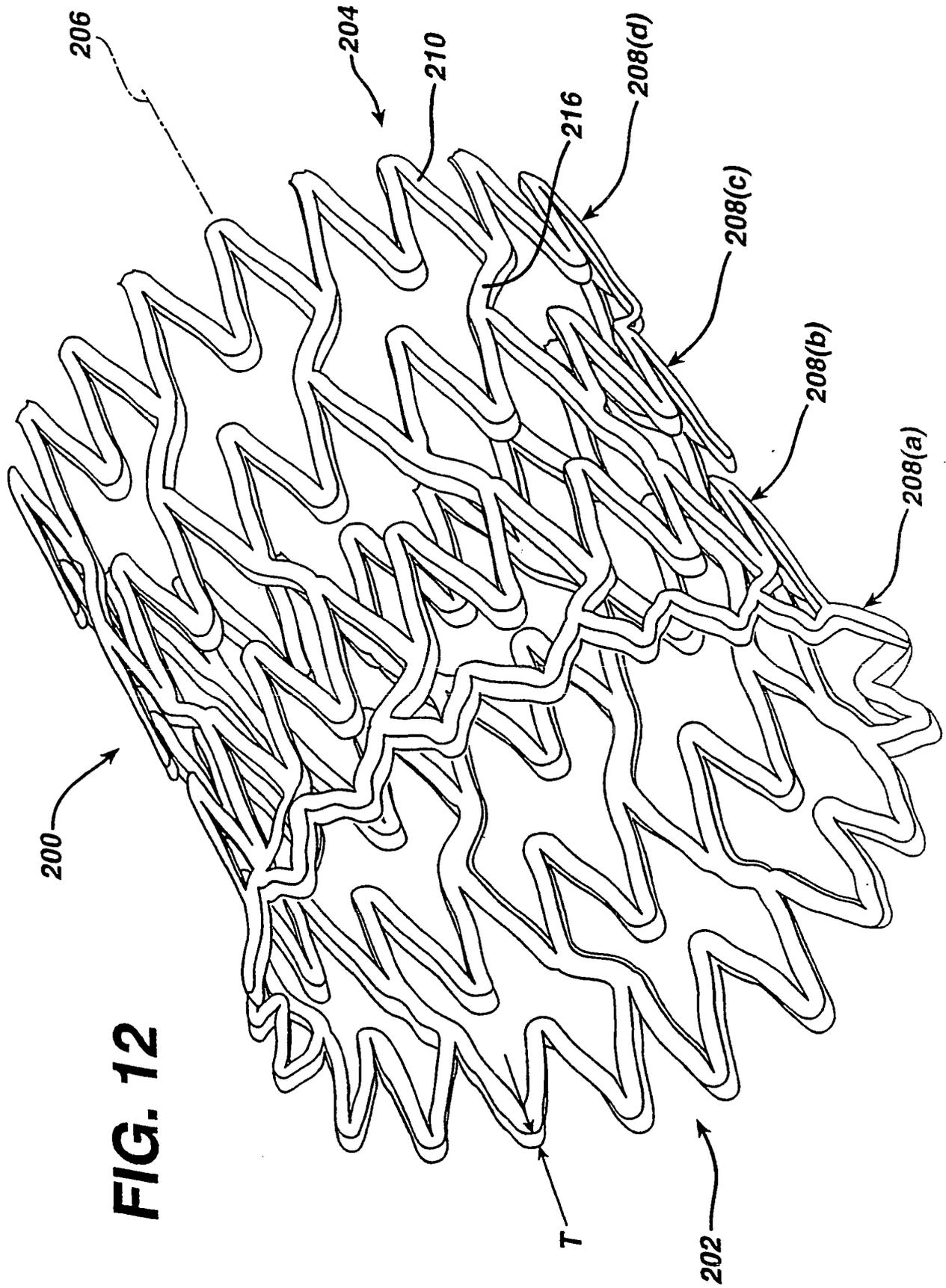


FIG. 11





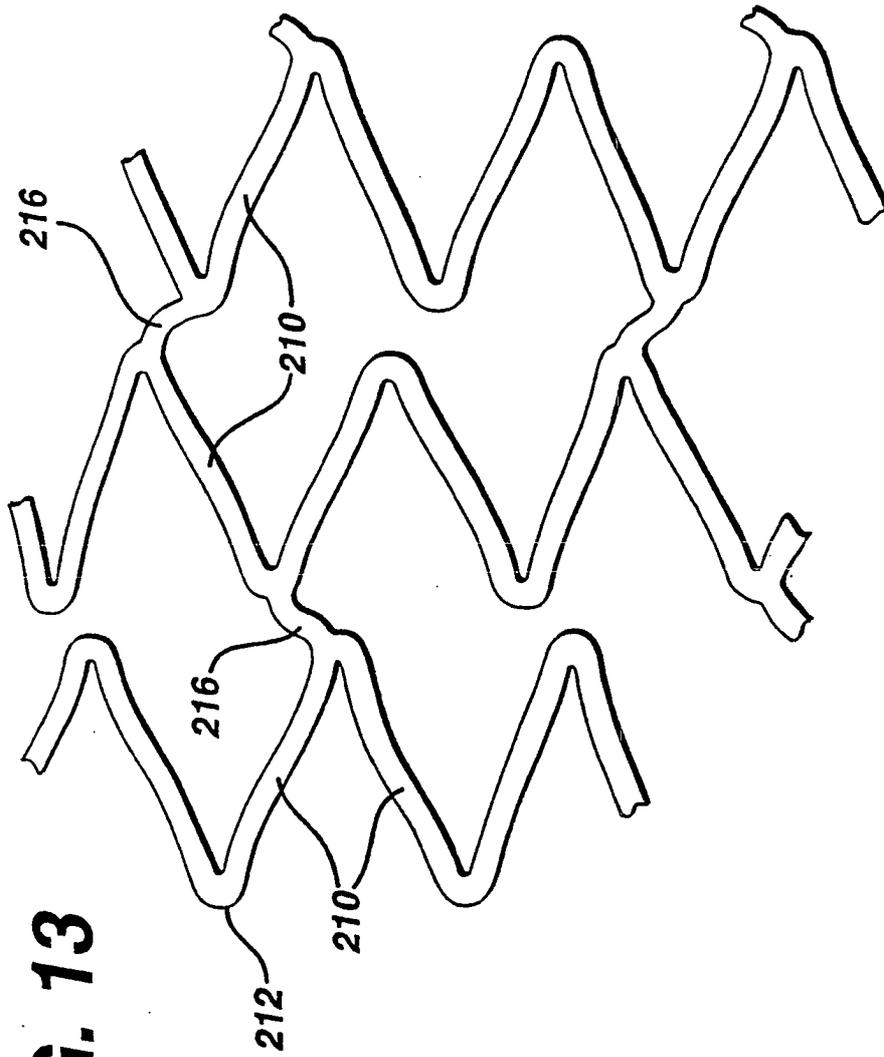
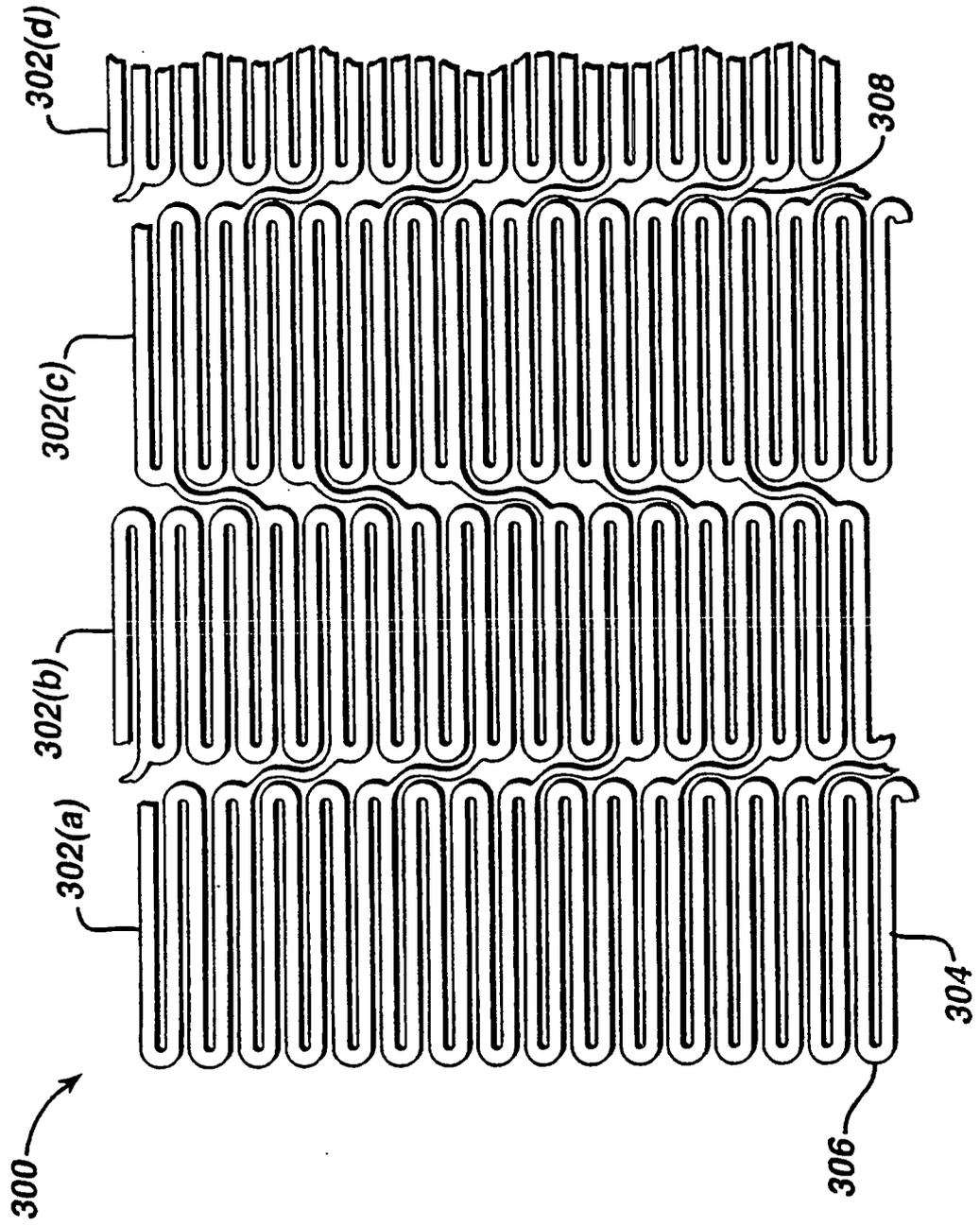


FIG. 13

FIG. 15



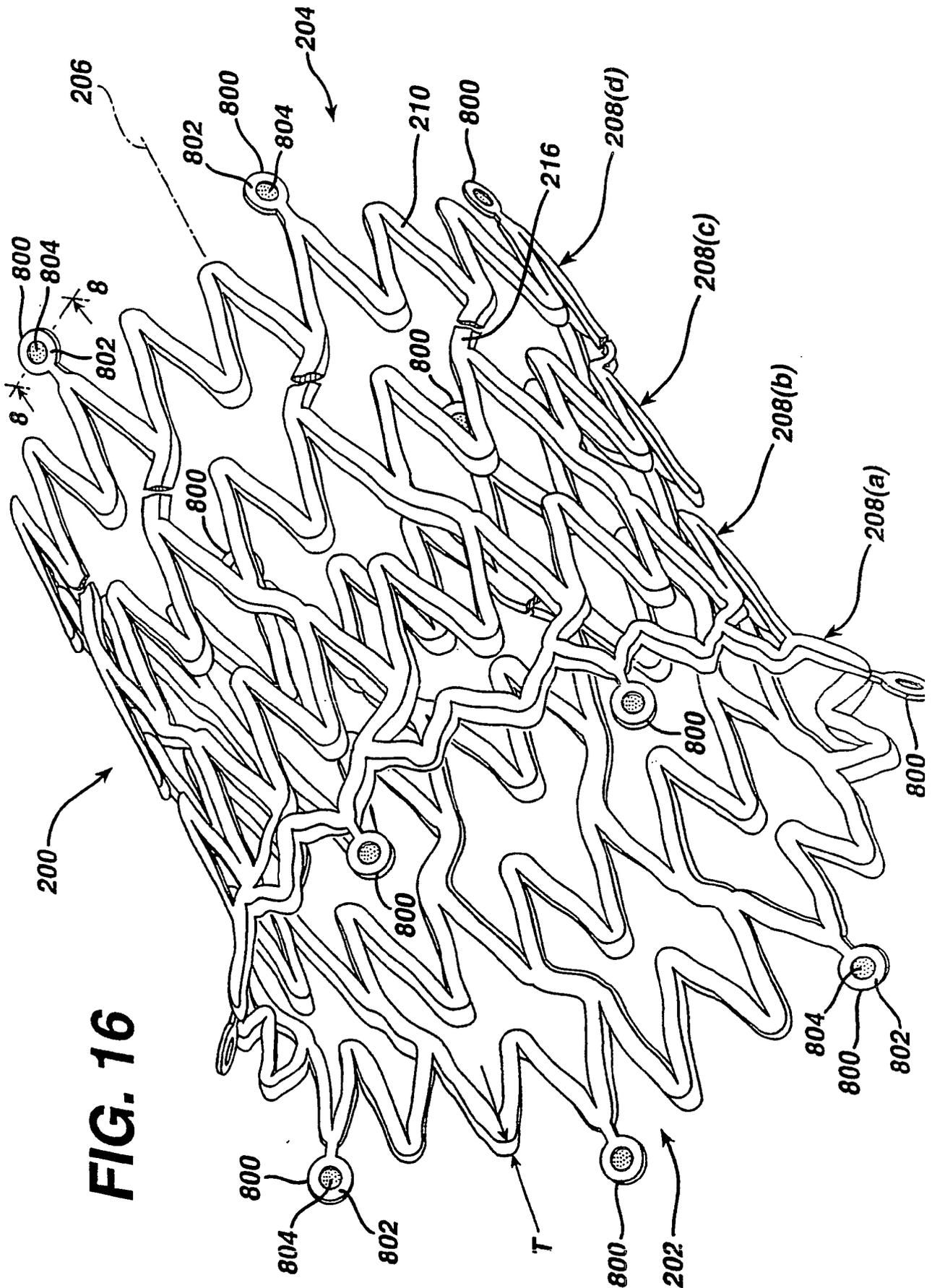


FIG. 17

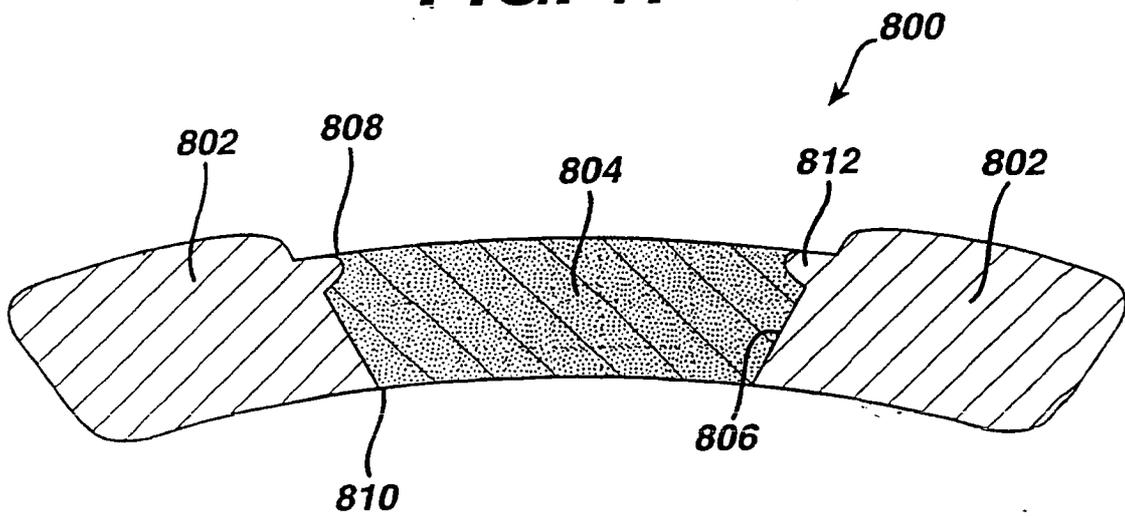


FIG. 19

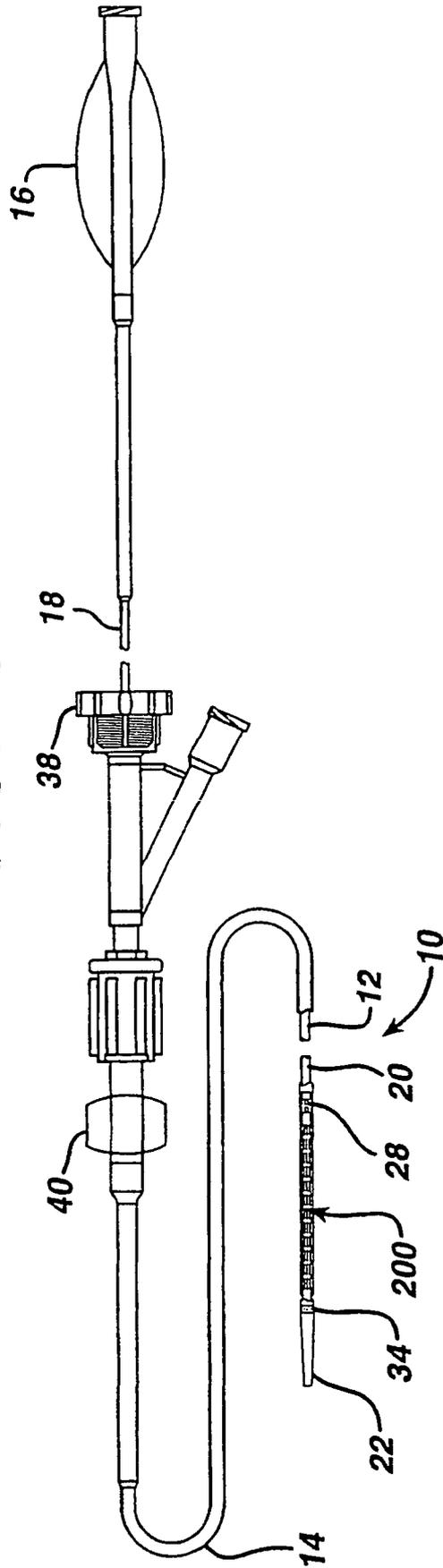


FIG. 20

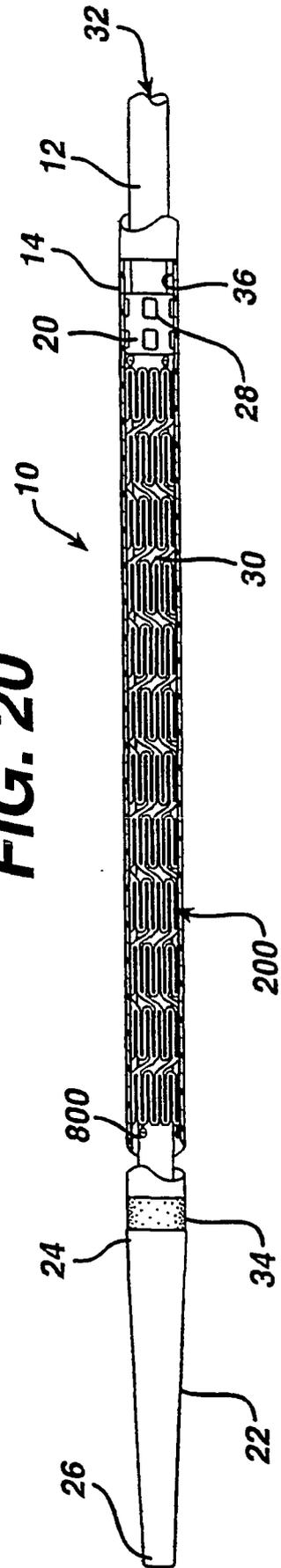


FIG. 21

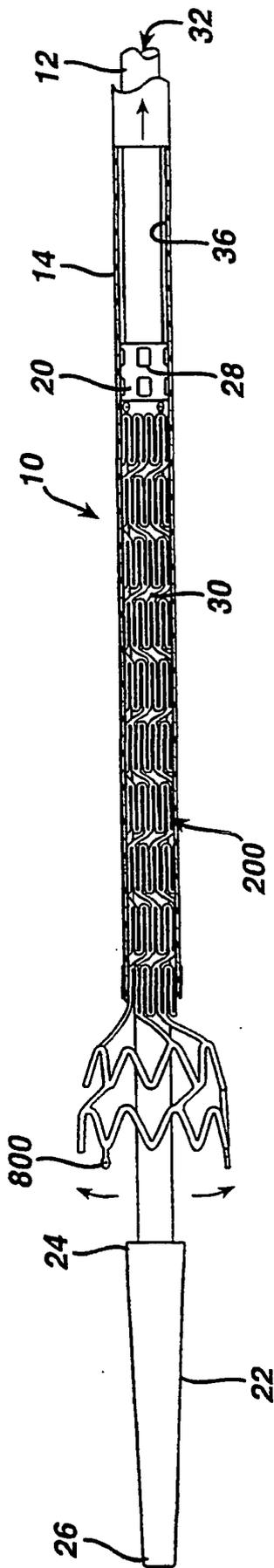


FIG. 22

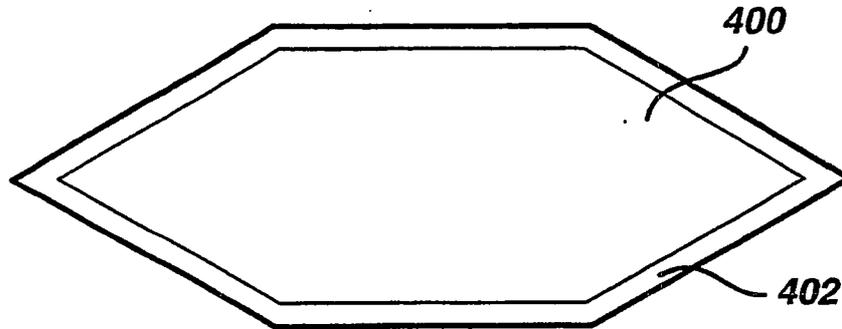


FIG. 23

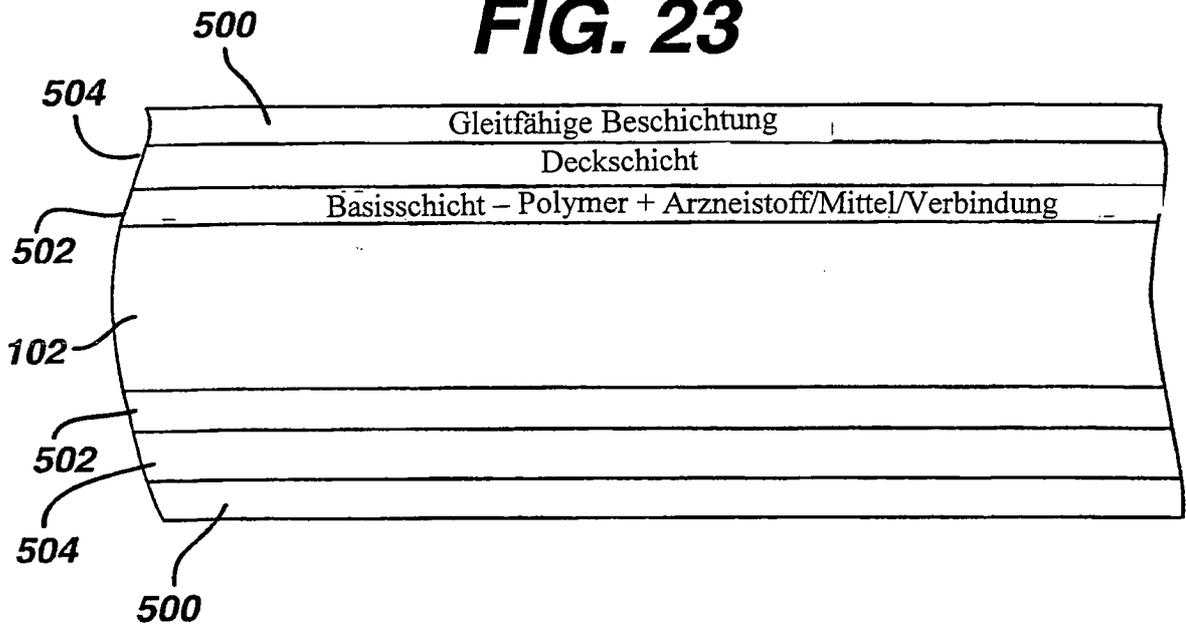


FIG. 24

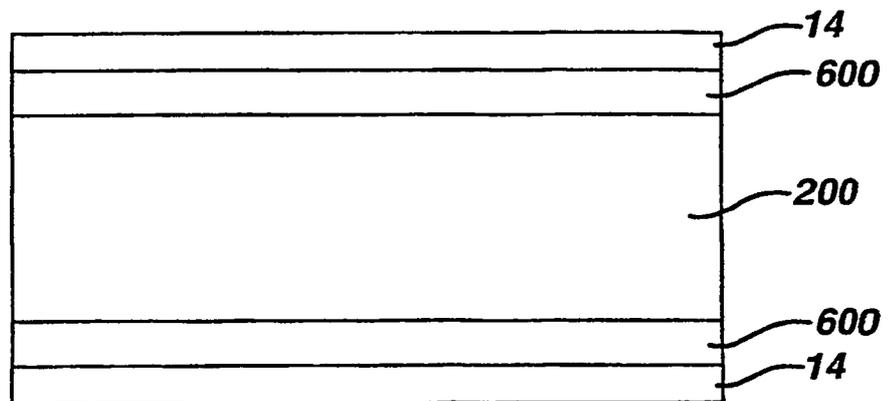


FIG. 25

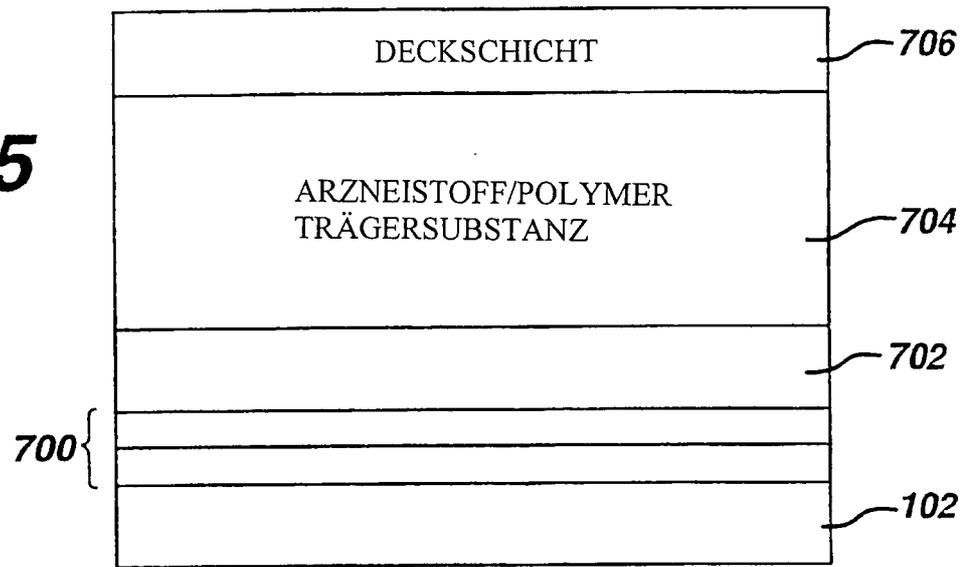


FIG. 26

