

KONINKRIJK BELGIE

UII



MINISTERIE VAN ECONOMISCHE ZAKEN

BE 1008260A  
PUBLIKATIENUMMER : 1008260A6  
INDIENINGSNUMMER : 09400383  
Internat. klassif. : A61L  
Datum van verlening : 27 Februari 1996

De Minister van Economische Zaken,

Gelet op de wet van 28 Maart 1984 op de uitvindingsoctrooien  
inzonderheid artikel 22;  
Gelet op het Koninklijk Besluit van 2 December 1986, betreffende het aanvragen,  
verlenen en in stand houden van uitvindingsoctrooien, inzonderheid artikel 28;

Gelet op het proces-verbaal opgesteld door de Dienst voor Industriële Eigendom op  
14 April 1994 te 11u05

## BESLUIT :

ARTIKEL 1.- Er wordt toegekend aan : N.V. D.S.B.  
Meirbrug 1 bus 2, B-2000 ANTWERPEN(BELGIE)

vertegenwoordigd door : DE SCHEERDER Ivan, Eikeldreef 9, B-9830 ST. MARTENS LATEM

een uitvindingsoctrooi voor de duur van 6 jaar, onder voorbehoud van de betaling van  
de jaartaksen voor : AMFIFIELE POLYURETHANEN OPGELADEN MET MEDICIJNEN GECOAT OP  
VASCULAIRE STENTS TER BEHANDELING VAN BLOEDVATVERNAUWINGEN.

ARTIKEL 2.- Dit octrooi is toegekend zonder voorafgaand onderzoek van zijn  
octrooieerbaarheid, zonder waarborg voor zijn waarde of van de juistheid van  
de beschrijving der uitvinding en op eigen risico van de aanvrager(s).

Brussel, 27 Februari 1996  
BIJ SPECIALE MACHTIGING :

WUYTS L  
Directeur

5 AMFIFIELE POLYURETHANEN OPGELADEN MET MEDICIJNEN GECOAT OP  
VASCULAIRE STENTS TER BEHANDELING VAN BLOEDVATVERNAUWINGEN.

BESCHRIJVING

Behandeling van bloedvatvernauwingen door middel van een  
balloncatheter is een populaire methode. Vorig jaar werden  
10 op deze manier in ons land meer dan 6000 patienten met  
coronaire bloedvatvernauwingen behandeld. Probleem van deze  
behandelingsmethode is enerzijds het gevaar dat tijdens het  
opblazen van de ballon een scheur ontstaat waardoor het  
bloedvat kan dichtvallen en alzo een acuut myocardinfaarkt  
15 kan veroorzaken, anderzijds is het goed gedocumenteerd dat  
deze behandelingsmethode gepaard gaat met een frequente  
teruggroei (restenose) van de bloedvatvernaauwing binnen de 6  
maand na de behandeling. Om deze problemen op te lossen werden  
enerzijds medicijnen uitgetest om de teruggroei van de  
20 vernaauwing te voorkomen en anderzijds nieuwe  
behandelingsmethoden ontwikkeld.  
Een van die nieuwe behandelingsmethoden bestaat erin een  
metalen intravasculaire prothese (stent) ter hoogte van de  
vernaauwing te plaatsen. Deze methode is zeer efficiënt voor  
25 het behandelen van vaatscheuren die kunnen ontstaan tijdens  
de ballondilatatie maar deze metalen ondersteuning zijn op  
zichzelf ook trombogene en kunnen aanleiding geven tot een  
trombotische occlusie van het bloedvat. Anderzijds bleek dat  
door het implanteren van een metalen prothese in een  
30 bloedvat het lichaam kan reageren met een afweerreactie  
waardoor terug bloedvatvernauwingen (restenose) kunnen  
ontstaan binnen de 6 maand na implantatie van de prothese.  
Vervolgens heeft men geprobeerd polymeer prothesen te maken  
maar ook deze gaven dezelfde problemen.  
35 Door het bedekken (coaten) van deze endovasculaire prothesen  
met amfifiele polyurethanen zijn wij erin geslaagd zowel  
het probleem van de trombotische occlusies als het probleem  
van de reactieve hyperproliferatieve response die aanleiding  
geeft tot restenose op belangrijke wijze te beperken. Deze  
40 polyurethanen worden gesynthetiseerd vertrekkend van  
amfifiele polyester-diolen op basis van ethyleenoxide en  
propyleenoxide. Door reactie met een diosocynaat en een  
ketenverlenger (butaandiol) wordt finaal een thermoplastisch  
polyurethaan bekomen. Door de geschikte keuze van a) het  
45 polyesterdiol, meer bepaald de verhouding  
ethyleenoxide/propyleenoxide, en b) het moleculair gewicht  
van het diol kan de bio- en bloedcompatibiliteit worden  
beïnvloed. Deze polyurethanen hebben de eigenschap, wanneer  
ingeplant in menselijke of dierlijke weefsels of in  
50 menselijke of dierlijke bloedvaten, stabiel te blijven en  
quasi geen inflammatoire reactie uit te lokken.  
Deze polyurethanen bleken in onze dierexperimenten dan ook  
uitermate geschikt als coating van endovasculaire prothesen.

5 Verder is het mogelijk om medicijnen aan deze polyurethanen te binden. Deze medicijnen hebben tot doel de trombogeniciteit van de prothesen nog verder te verminderen (heparine, hirudine, streptokinase, tpa e.a.) en de afstotingsreactie tegen de prothese nog verder te inhiberen (ACE remmers, corticoiden, angiopeptine, antimitotica e.a.).  
10 Geneesmiddel beladen coatings worden aangebracht door de stent te behandelen met een 5% oplossing of dispersie van het medicijn in de polymeeroplossing. Tijdens de polymerisatie worden de geneesmiddelen als het ware  
15 gevangen in het polymeernetwerk. Bij proefondervindelijk onderzoek in vitro, waarbij we medicijnopgeladen polyurethaan gecoate stents incubeerden in een fysiologische bufferoplossing hebben wij kunnen aantonen dat het medicijn langzaam losgelaten werd gedurende  
20 verschillende dagen. Bij deze opstelling gebruikten we angiopeptine, methylprednisolone en heparine. Het grote voordeel van het gebruik van amfifiele polyurethanen is dat ze zowel met hydrofobe als hydrofiele medicijnen kunnen opgeladen worden.  
25 Proefondervindelijk onderzoek bij varkens toonde aan dat door het inplanteren van een medicijnopgeladen polyurethaan gecoate stent het mogelijk is om hoge bloedvatwand weefselconcentraties te bekomen gedurende tenminste 10  
30 dagen. De plasmaconcentraties waren verwaarloosbaar laag. We konden dus aantonen dat met deze methode een selectieve toediening van het medicijn te hoogte van het targetorgaan kan bekomen worden. Men kan dus verwachten dat met deze methode de systemische bijwerkingen van de gebruikte medicijnen belangrijk zullen afnemen.  
35 Proefondervindelijk onderzoek bij varkens toonde aan dat implantatie van medicijn opgeladen polyurethaan gecoate stents in coronaire bloedvaten significant minder trombogene occlusies vertoonden in vergelijking met niet gecoate metalen stents. Verder kon aangetoond worden dat de  
40 medicijnopgeladen polyurethaan gecoate stent significant minder neointimale hyperplasie (restenose) vertoonden in vergelijking met niet gecoate metalen stents.

#### 45 TOEPASSINGSMOGELIJKHEDEN VAN HET SYSTEEM

1. Behandeling van bloedvatvernauwingen bij mens en dier.
- 50 2. Behandeling van complicaties ontstaan tijdens andere behandelingsmethoden van bloedvatvernauwingen.
3. Behandeling van complicaties ontstaan tijdens diagnostische procedures voor het opsporen van cardiale en vaataandoeningen.
- 55 4. Coating van prothesen, draden, en catheters ingebracht voor medische doeleinden.

## CONCLUSIE

5

Door het coaten van endovasculaire prothesen met medicijn  
opgeladen amfifiele polyurethanen hebben wij een efficiënte  
methode ontwikkeld die zowel de trombogeniciteit als de  
afstootreactie tegen endovasculaire prothesen aanzienlijk  
10 kan beperken zodat deze methode een belangrijke stap  
vooruit betekent in de behandeling van  
bloedvatvernauwingen.