



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 034 363 A1** 2009.01.29

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 034 363.0**

(22) Anmeldetag: **24.07.2007**

(43) Offenlegungstag: **29.01.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 27/50** (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)

(71) Anmelder:
BIOTRONIK VI PATENT AG, Baar, CH

(74) Vertreter:
**Lindner-Vogt, K., Dipl.-Phys., Pat.-Anw., 70499
Stuttgart**

(72) Erfinder:
Klocke, Björn, Dr., Zürich, CH

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

DE10 2005 018356 A1

DE 197 22 857 A1

WO 06/1 16 989 A2

WO 05/0 65 576 A1

WO 05/0 00 164 A1

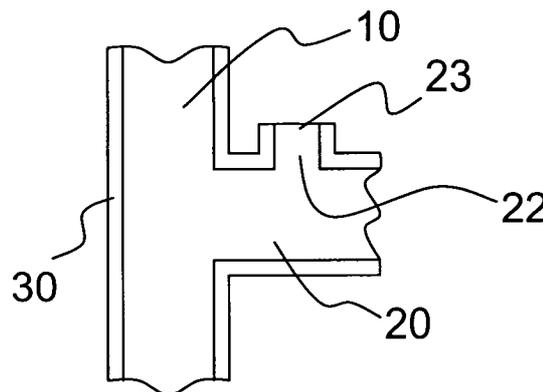
WO 97/11 724 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Endoprothese**

(57) Zusammenfassung: Es wird eine Endoprothese, insbesondere intraluminale Endoprothese, z. B. ein Stent, mit einem Grundgitter, bestehend aus einem zumindest weitestgehend biodegradierbaren Material und einer auf dem biodegradierbaren Material angeordneten Beschichtung (30), vorgeschlagen. Das Grundgitter ist vollständig durch eine inerte Beschichtung bis auf mindestens einen Degradationsbereich (23, 25, 32) bedeckt, wobei der mindestens eine Degradationsbereich (23, 25, 32) als Aussparung in der inerten Beschichtung (30) ausgebildet ist.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Endoprothese oder Implantat, insbesondere eine intraluminale Endoprothese, zum Beispiel einen Stent, mit einem Grundgitter bestehend aus einem im Wesentlichen biodegradierbaren Material und einer auf dem biodegradierbaren Material angeordneten Beschichtung.

[0002] Stents sind endovaskuläre Prothesen, die zur Behandlung von Stenosen (Gefäßverengungen) eingesetzt werden können. Sie weisen ein rohrförmiges oder hohlzylinderförmiges Grundgitter auf, das an beiden Längsenden offen ist. Das rohrförmige Grundgitter einer derartigen Endoprothese wird in das zu behandelnde Gefäß eingesetzt und dient dazu, das Gefäß zu stützen.

[0003] Derartige Stents haben sich insbesondere zur Behandlung von Gefäßerkrankungen etabliert. Durch den Einsatz von Stents können verengte Bereiche in den Gefäßen erweitert werden, so dass ein Lumengewinn resultiert. Durch den Einsatz von Stents kann zwar ein für den Therapieerfolg primär notwendiger optimaler Gefäßquerschnitt erreicht werden, allerdings initiiert die dauerhafte Anwesenheit eines derartigen Fremdkörpers eine Kaskade von mikrobiologischen Prozessen, die zu einem allmählichen Zuwachsen des Stents und im schlimmsten Fall zu einem Gefäßverschluss führen können. Ein Ansatzpunkt zur Lösung dieses Problems besteht darin, den Stent aus einem biodegradierbaren Werkstoff zu fertigen.

[0004] Unter Biodegradation werden hydrolytische, enzymatische und andere stoffwechselbedingte Abbauprozesse im lebenden Organismus verstanden, die vor allem durch die mit der Endoprothese in Kontakt gelangenden Körperflüssigkeiten verursacht werden und zu einer allmählichen Auflösung zumindest großer Teile der Endoprothese führen. Synonym zu dem Begriff Biodegradation wird häufig der Begriff Biokorrosion verwendet. Der Begriff Bioresorption umfasst die anschließende Resorption der Abbauprodukte durch den lebenden Organismus.

[0005] Für das Grundgitter biodegradierbarer Endoprothesen geeignete Werkstoffe können beispielsweise polymerer oder metallischer Natur sein. Das Grundgitter kann auch aus mehreren Werkstoffen bestehen. Gemeinsames Merkmal dieser Werkstoffe ist ihre Biodegradierbarkeit. Beispiele für geeignete polymere Verbindungen sind Polymere aus der Gruppe Cellulose, Kollagen, Albumin, Casein, Polysaccharide (PSAC), Polylactid (PLA), Poly-L-Lactid (PLLA), Polyglykol (PGA), Poly-D,L-Lactid-co-glycolid (PDLA-PGA), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Polyalkylcarbonate, Polyorthoester, Polyethylenterephthalat (PET), Polymalonsäure (PML), Polyanhydride, Polyphosphazene, Po-

lyaminosäuren und deren Copolymere sowie Hyaluronsäure. Die Polymere können je nach den gewünschten Eigenschaften in Reinform, in derivatisierter Form, in Form von Elends oder als Copolymere vorliegen. Metallische biodegradierbare Werkstoffe basieren auf Legierungen von Magnesium, Eisen und/oder Wolfram. Die vorliegende Erfindung bezieht sich vorzugsweise auf Stents, deren biodegradierbarer Werkstoff Magnesium oder eine Magnesiumlegierung enthält.

[0006] Es sind bereits Stents bekannt, die Beschichtungen mit verschiedenen Funktionen aufweisen. Bei der Realisierung biodegradierbarer Implantate besteht das Problem, die Degradierbarkeit entsprechend der angestrebten Therapie zu steuern. Es konnte bisher noch kein Stent gebaut werden, der im für viele therapeutische Anwendungen wichtigen Zielkorridor von vier Wochen bis sechs Monaten seine Integrität verliert. Hierbei wird unter Integrität, d. h. mechanischer Integrität, die Eigenschaft verstanden, dass der Stent bzw. die Endoprothese gegenüber dem undegradierten Stent kaum mechanische Einbußen besitzt. Dies bedeutet, dass der Stent mechanisch noch so stabil ist, dass der Kollapsdruck lediglich geringfügig, d. h. höchstens auf 80% des Nominalwerts, abgefallen ist. Der Stent kann somit bei vorhandener Integrität seiner Hauptfunktion, dem Aufhalten des Gefäßes, noch nachkommen. Alternativ kann die Integrität dadurch definiert werden, dass der Stent mechanisch so stabil ist, dass er in seinem Belastungszustand in dem Gefäß kaum geometrischen Veränderungen unterworfen ist, beispielsweise nicht nennenswert zusammensackt, d. h. unter Belastung mindestens 80% des Dilationsdurchmessers, oder kaum angebrochene tragende Streben aufweist.

[0007] Für den genannten Zielkorridor der Degradation besonders vielversprechend haben sich degradierbare Magnesium-Stents erwiesen, die allerdings ihre mechanische Integrität bzw. Stützwirkung einerseits noch zu früh verlieren und andererseits in vitro und in vivo einen stark schwankenden Integritätsverlust aufweisen. Dies bedeutet, dass bei Magnesium-Stents der Kollapsdruck über die Zeit zu schnell verringert wird bzw. die Verringerung des Kollapsdrucks eine zu große Variabilität aufweist und damit zu unbestimmbar ist.

[0008] Grundsätzlich existieren drei bekannte Ansätze zur Lösung des genannten Problems. Erstens kann ein dickeres, optimiertes Stentdesign gewählt werden. Zweitens kann eine optimierte, langsam degradierende Magnesiumlegierung für den Stent verwendet werden oder drittens Oberflächenschichten vorgesehen werden, die den Degradationsangriff des Magnesium-Grundgitters verlangsamen bzw. beschleunigen und/oder den Zeitpunkt des Einsetzens der Degradation beeinflussen. Die Möglichkeit, das Degradationsverhalten entsprechend der ersten oder

zweiten Lösungsmöglichkeit zu variieren, ist stark eingeschränkt und reicht möglicherweise nicht für eine ökonomisch und klinisch befriedigende Lösung aus. In Bezug auf die erste Lösungsmöglichkeit können nämlich Wandstärken von mehr als 200 µm aufgrund der Gewährleistung einer leichten Einführbarkeit der Stents und der begrenzten Gefäßabmessungen nicht vertreten werden. Für den zweiten Fall ist nur ein sehr beschränktes Spektrum aus biokompatiblen und mäßig schnell degradierbaren Legierungen bekannt. Im Hinblick auf die dritte Lösungsmöglichkeit sind lediglich Passivierungen aus Fluor bekannt.

[0009] Die zuvor genannten Passivierungsschichten weisen zwei grundsätzliche Nachteile auf, die sich u. a. dadurch ergeben, dass derartige Stents üblicherweise zwei Zustände annehmen, nämlich einen komprimierten Zustand mit einem kleinen Durchmesser und einen expandierten Zustand mit einem größeren Durchmesser. Im komprimierten Zustand kann der Stent mittels eines Katheters in das zu stützende Gefäß eingeführt und an der zu behandelnden Stelle positioniert werden. Am Ort der Behandlung wird der Stent dann beispielsweise mittels eines Ballonkatheters dilatiert bzw. (bei Verwendung einer Formgedächtnislegierung als Stentmaterial) beispielsweise durch Erwärmung über eine Sprungtemperatur in den expandierten Zustand überführt. Auf Grund dieser Durchmesseränderung ist das Grundgitter des Stents hierbei einer mechanischen Belastung ausgesetzt. Weitere mechanische Belastungen des Stents können während der Herstellung oder bei der Bewegung des Stents im oder mit dem Gefäß, in das der Stent eingesetzt ist, auftreten. Bei den genannten Passivierungen ergibt sich somit der Nachteil, dass während der Verformung des Implantats Mikrorisse entstehen, die zur Unterwanderung des Beschichtungsmaterials führen, so dass die Passivierungswirkung der Beschichtung herabgesetzt wird. Hierdurch wird eine unspezifizierte lokale Degradation verursacht. Außerdem ist das Einsetzen und die Geschwindigkeit der Degradation von der Größe und der Verteilung der Mikrorisse abhängig, die als Fehlstellen schlecht kontrollierbar sind. Dies führt zu einer starken Streuung in den Degradationszeiten.

[0010] In der Druckschrift WO 2005/065576 A1 wird die Degradationssteuerung degradierbarer Implantate durch eine Beschichtung aus einem biodegradierbaren Werkstoff offenbart. Eine ortsabhängige Degradation des Implantats wird dadurch optimiert, dass der Grundkörper eine in vivo ortsabhängige erste Degradationscharakteristik besitzt und eine den Grundkörper vollständig oder ggf. nur bereichsweise bedeckende Beschichtung aus zumindest einem biodegradierbarem Werkstoff aufweist, wobei die Beschichtung in vivo eine zweite Degradationscharakteristik besitzt. Die an einem Ort kumulierte Degradationscharakteristik ergibt sich somit aus der Summe

der jeweils an dem genannten Ort bestehenden Degradationscharakteristika von Werkstoff und Beschichtung. Die ortsabhängige kumulierte Degradationscharakteristik wird dabei durch die Variation der zweiten Degradationscharakteristik so vorgegeben, dass die Degradation an dem genannten Ort in einem vorgegebenen Zeitintervall mit einem vorgebbaren Degradationsverlauf stattfindet.

[0011] Die in der Druckschrift WO 2005/065576 A1 beschriebene Degradationscharakteristik der biodegradierbaren Beschichtung wird insbesondere durch Variation der morphologischen Struktur der Beschichtung, der stofflichen Modifikation des Werkstoffs und/oder die Anpassung der Schichtdicke der Beschichtung erreicht. Hierbei wird unter morphologischer Struktur die Konformation und Aggregation der die Beschichtung bildenden Verbindungen verstanden.

[0012] Die Druckschrift WO 97/11724 A1 beschäftigt sich ebenfalls mit einem biodegradierbaren Implantat und seiner Degradation. Diese Druckschrift offenbart, dass durch Regulierung der makroskopischen Struktur des biodegradierbaren Materials, d. h. zum Beispiel durch unterschiedliche Wanddicken, die Degradation (Disintegration) beeinflusst werden kann. Beispielsweise wird die Wanddicke des Implantats an einem Ende, dem langsamer degradierenden Ende, dicker ausgeführt als an dem anderen, dem schneller degradierenden Ende. Der Druckschrift ist außerdem zu entnehmen, dass die Degradierbarkeit auch durch eine Pre-Hydrolyse oder eine Änderung der Kristallinität des degradierbaren Materials des Implantats beeinflusst werden kann. Weiterhin wird offenbart, dass mittels einer entsprechenden biodegradierbaren Beschichtung mit einer geringen Wasser-Durchlässigkeit eine Veränderung des Degradationsverhaltens bewirkt werden kann.

[0013] In der US 2006/0224237 A1 wird ebenfalls ein Transplantat oder ein Stent mit einer Schutzschicht beschrieben, das dazu verwendet wird, Oberflächenstrukturen des Stents vor ihrer Zerstörung zu bewahren. Hierbei können die Oberflächenstrukturen aus einem oder mehreren Materialien gebildet werden, die in verschiedenen Umweltbedingungen mindestens teilweise aufgelöst, degradiert oder absorbiert werden.

[0014] Die in diesen Druckschriften genannten Möglichkeiten der Beeinflussung der Degradation beinhalten noch keine befriedigenden Lösungen im Hinblick auf Endoprothesen, die in dem genannten Zielkorridor degradieren. In der Druckschrift WO 2005/065576 A1 werden nur sehr allgemeine Prinzipien dargestellt, die keine konkreten Lösungsvorschläge im Hinblick insbesondere auf Magnesium-Stents liefern. Auch die WO 97/11724 A1 bezieht sich vorzugsweise auf Polymerstents. Außerdem er-

geben sich durch die Wasserdurchlässigkeit der biodegradierbaren Beschichtung weiterhin Probleme bei der Degradation durch Unterwanderung der Schicht und Gasblasenbildung unter der Deckschicht.

[0015] Die Druckschrift US 2007/0050009 A1 beschäftigt sich mit einem Stent, der eine Stützstruktur aus biodegradierbarem Material aufweist. Diese Stützstruktur ist zumindest teilweise mit einer Absorptionsvermeidungsschicht (absorption inhibitor layer) versehen, welche die Rate der Absorption der Stützstruktur verringert. Die Absorptionsvermeidungsschicht selbst wird ebenfalls durch die umgebenden Körperflüssigkeiten absorbiert. Auch mittels dieser bekannten Lösung ist lediglich eine sehr eingeschränkte und für viele Anwendungsfälle ungenügende Steuerung der Degradation des Stents möglich.

[0016] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit darin, eine Endoprothese anzugeben, deren mechanische Stützwirkung einerseits über einen längeren Zeitraum bestehen bleibt und deren Degradation andererseits zu einem kontrollierbaren Zeitpunkt, insbesondere in dem genannten Zielkorridor stattfindet. Zudem soll die Degradation den geometrischen Gegebenheiten des Stentdesigns und den damit verbundenen klinischen Anforderungen angepasst werden.

[0017] Die Aufgabe wird durch eine Endoprothese gelöst, deren Beschichtung inert ausgebildet ist und deren Grundgitter vollständig durch die inerte Beschichtung bis auf mindestens einen Degradationsbereich zur gezielten Steuerung der Degradation in diesem Bereich bedeckt ist, wobei der mindestens eine Degradationsbereich als Aussparung in der inerten Beschichtung ausgebildet ist.

[0018] Unter einer inerten Beschichtung wird eine Schicht verstanden, die mit der jeweiligen Umgebung des behandelten Körpers (physiologische Umgebung mit einem physiologischen pH-Wert) weder chemisch noch biologisch wechselwirkt, d. h. von dieser Umgebung nicht absorbiert wird, und eine Diffusion von Wasser oder anderen Molekülen unterbindet und somit dicht gegenüber diesen Molekülen ist. Eine weitere Eigenschaft des Beschichtungsmaterials besteht darin, dass es nicht nennenswert quillt. Eine Degradation des darunter liegenden biodegradierbaren Materials wird durch die inerte Beschichtung folglich ebenfalls verhindert. Zudem ist inertes Material nicht thrombogen und weist keinen negativen bzw. pathologischen Einfluss auf das umliegende Gewebe bzw. die umgebende Körperflüssigkeit auf.

[0019] Die erfindungsgemäße Endoprothese weist demnach Degradationsbereiche in der Form von geometrisch kontrollierten Aussparungen auf, die ganz gezielt lediglich einen Teil der Oberfläche des Endo-

prothesen-Grundgitters freigeben bzw. leichter angreifbar machen. Dort degradiert das degradierbare Material direkt im Kontakt zum Körpergewebe und Körperflüssigkeit, wie z. B. Blut, schneller. Idealerweise ist die Geometrie der Aussparungen, d. h. deren geometrische Form so gewählt, dass die lokale Degradation geordnet und vorhersehbar abläuft. Somit kann der gewünschte Integritätsverlust auf die gewünschte Zeit, insbesondere vier Wochen bis sechs Monate, eingestellt werden.

[0020] Die Aussparungen lassen sich bei der Herstellung der Endoprothese vorzugsweise durch Verwendung von Schablonen oder mechanischen Kontakten bei der Beschichtung erzeugen. Um zum Beispiel einen Stent komplett mit Ausnahme der luminalen Seite zu beschichten, kann der Stent unter leichter Eigenspannung auf einen zylindrischen Körper (Innendorn) geschoben werden, so dass die Stent-Innenseite während des Beschichtungsvorgangs nicht in Kontakt mit dem Beschichtungsmittel kommt. Durch eine geeignete Oberflächenstrukturierung des Innendorns lässt sich dieser am Ende des Beschichtungsvorgangs wieder aus dem Stent ziehen.

[0021] Ausgehend von dem Degradationsbereich wird bei der Degradation einer erfindungsgemäßen Endoprothese das degradierende Endoprothesenmaterial ausgeschwemmt und es bleibt ein dünner Schlauch aus der inerten Beschichtung ggf. Abbauprodukte des degradierten Endoprothesenmaterials enthaltend bestehen. Bei einer Endoprothese aus einer Magnesium-Legierung entstehen beispielsweise weiche Magnesiumabbauprodukte bzw. -umbauprodukte wie Calciumphosphat aus dem körpereigenen Puffersystem. Das Auftreten von solchen Produkten ist bei der Auswahl geeigneter biokompatibler Legierungen klinisch akzeptabel.

[0022] Die inerte Beschichtung kann auch derart gestaltet sein, dass sie nach der Degradation des Grundgitters in der basischen Umgebung, d. h. einer Umgebung, die einen höheren pH-Wert aufweist als die physiologische Umgebung und die durch die Abbauprodukte des Endoprothesenmaterials entsteht, degradiert. Hierbei müssen die Abbauprodukte der pH-sensitiven Beschichtung biokompatibel sein und lediglich in einer geringen Menge auftreten. Beispielsweise degradieren alle Mg-Legierungen unter Bildung von Mg-Ionen basisch. Beim Abbau von Magnesiumstents in den Oberflächenschichten werden z. B. pH-Werte von 10 bis 11 erreicht. Für eine derartige Beschichtung geeignete Polymere sind spezifische Polyester (zum Beispiel ausgewählte Poly lactide) und Polypeptide, welche bei den genannten pH-Werten alkalisch aufgebrochen werden.

[0023] In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ist die Beschichtung zusätzlich flexibel ausgebildet. Hierbei bedeutet das Merkmal, dass die Beschich-

tung flexibel ausgebildet ist, dass die Beschichtung die Bewegung des Grundgitters nachvollzieht, so dass sich keine Risse oder dergleichen in dem Beschichtungsmaterial ausbilden. Das bedeutet, dass das Material der Beschichtung selbst keine Stützfunktion aufweist, d. h. dass die Beschichtung elastisch und somit biegsam ausgebildet ist. Dies tritt umso mehr zutage, je mehr das Grundgitter, das unter der Beschichtung angeordnet ist, aufgrund der Degradation in den Degradationsbereichen degradiert, wobei die Degradation sich auch – von einem seitlich angeordneten Degradationsbereich kommend – unterhalb der inertten Beschichtung fortsetzt. Nach vollständiger Degradation bewegt sich die flexible Beschichtung, die selbst keine Stützfunktion hat, flexibel mit dem behandelnden Gefäß, in dessen Wand sie typischerweise durch Endothelialisierung und teilweise auch Neointimaproliferation eingebettet ist, und der darin strömenden Körperflüssigkeit.

[0024] In den mit der inertten und flexiblen Beschichtung versehenen Bereichen wird die Oberfläche der Endoprothese von der inertten und biokompatiblen Deckschicht derart geschützt, dass sie im Gegensatz zu bekannten Passivierungen die mechanischen Beanspruchungen wie Crimpen, Dilatieren oder Crossing der Lesion übersteht, ohne dass sich Risse oder andere Fehlstellen ausbilden. Hierdurch wird eine unkontrollierte Degradation der Endoprothese an Stellen, an denen diese nicht gewünscht ist, verhindert. Durch die Vermeidung der Riss- oder Fehlstellenbildung bei einer flexiblen Beschichtung kann eine starke Streuung der Degradationszeiten verhindert werden. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel sind die Degradationsbereiche in Form von Aussparungen so angeordnet, dass die Rissausbreitung wesentlich behindert wird.

[0025] In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel weist die inerte Beschichtung eine oder mehrere Verbindungen der Gruppe bestehend aus Parylene (insbesondere Parylene C sowie weitere wasserfreie Modifikationen von Parylene), Polysulfon, Silikonkautschuk, Polyurethan und synthetisches Glycolaldehyd auf. Diese Materialien eignen sich besonders gut als flexible inerte Beschichtung und sind kostengünstig aufbringbar. Parylene zum Beispiel ist bevorzugt mittels eines Plasmabeschichtungsverfahrens aufbringbar. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel beträgt die Dicke der Beschichtung von Parylene C in den von den Degradationsbereichen verschiedenen Bereichen zwischen etwa 0.4 µm und etwa 5 µm. Neben der genannten Gruppe von speziellen organischen Stoffen eignen sich auch amorphes Siliziumcarbid sowie Magnesiumoxid als inerte, aber nur wenig flexible Beschichtungsmaterialien.

[0026] In einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung ist eine Haftvermittlerschicht zwischen der inertten Beschichtung und dem Material des Grund-

gitters vorgesehen, die nicht im Bereich der Aussparungen des Degradationsbereichs angeordnet ist. Eine derartige Haftvermittlerschicht verbessert die Haftung zwischen der inertten Beschichtung und dem Material des Grundgitters.

[0027] Bei einem Aufbau der Endoprothese aus Stützelementen, die vorzugsweise zick-zack-, mäander- oder spiralförmig ausgebildet sind und die Abstützung des Gefäßes oder anderer Hohlgänge übernehmen, und aus diese Stützelemente verbindenden Verbindungsstegen, die selbst keine stützende Funktion übernehmen, ist in einem weiteren besonders bevorzugten Ausführungsbeispiel eine Vielzahl von Degradationsbereichen lediglich im Bereich der Verbindungsstege angeordnet. Beispielsweise wird je eine Aussparung lediglich in der Mitte eines Verbindungsstegs angeordnet. Eine derartige Ausführungsform ist besonders einfach aufgebaut und kann außerdem mit geringen Produktionskosten realisiert werden. Eine derartige Endoprothese hat den Vorteil, dass ihr Kollapsdruck nach einem gewünschten Zeitraum wie 4 Wochen bis 6 Monate sehr schnell abfällt. Eine solche Endoprothese ist für den klinischen Einsatz besonders gewünscht.

[0028] Vorzugsweise ist an dem Grundgitter mindestens ein Degradationselement vorgesehen, das von dem Grundgitter im Wesentlichen fortsatzartig wegragt und mindestens einen Degradationsbereich aufweist. Besonders einfach herstellbar sind derartige Degradationselemente, wenn sie im Wesentlichen fingerförmig ausgebildet sind. Ein Degradationselement kann jedoch auch eine andere Form aufweisen. Ein derartiges Degradationselement weist vorzugsweise außer der Aufgabe, die Degradation zu steuern, keine weitere Funktion auf, insbesondere hat das Degradationselement keine mechanische Funktion im Hinblick auf die Endoprothese. Das Degradationselement ist erfindungsgemäß vorzugsweise aus dem gleichen Material wie das Grundgitter ausgebildet und weist ebenfalls die vollständige Beschichtung aus dem flexiblen inertten Material mit der gleichen Schichtdicke wie an dem Grundgitter auf außer in dem oder den Degradationsbereich(en). Hierdurch kann das Degradationselement als Teil des Stents einfach zusammen mit dem Grundgitter, beispielsweise durch Schneiden mittels Laser hergestellt werden.

[0029] Weiter bevorzugt erstreckt sich das Degradationselement im Wesentlichen in dem Bereich des durch das Grundgitter ausgebildeten Mantelvolumens. Dieses Mantelvolumen ist der äußere Mantelbereich des von der Endoprothese eingenommenen Zylinders. Wenn das Degradationselement nicht nach innen radial aus diesem Mantelbereich herausragt, werden zusätzliche, unerwünschte Turbulenzen in der Körperflüssigkeit, die in dem mit der Endoprothese versehenen Gefäß fließt, vermieden. Auch ein

Wegragen des Degradationselements nach außen ist nicht erwünscht, da sonst das Degradationselement das Gefäß oder Hohlorgan, in dem die Endoprothese angeordnet ist, durchdringen würde.

[0030] In einem besonders bevorzugten Ausführungsbeispiel weist jedes Degradationselement genau einen Degradationsbereich auf, der an dem Ende des Degradationselements angeordnet ist, das von dem Grundgitter wegragt. Dies bedeutet, dass beispielsweise das von dem Grundgitter wegragende Ende keine inerte Beschichtung aufweist und somit freiliegt. Hierdurch beginnt die Degradation an diesem Ende des Degradationselements. Durch die Dicke und Länge sowie die Anordnung des Degradationselements am Grundgitter kann gesteuert werden, wann und an welcher Stelle anschließend das Grundgitter degradiert.

[0031] Um die gewünschten Degradationszeiten im Zielkorridor von vier Wochen bis sechs Monaten zu erreichen, weisen die Degradationselemente in einem bevorzugten Ausführungsbeispiel einen Durchmesser von etwa 50 bis etwa 200 µm auf. Im Falle eines Stents ist es fertigungstechnisch bevorzugt, wenn die Degradationselemente die gleiche Geometrie bzw. Dicke wie die Stentstreben aufweist. Bevorzugt ist ebenfalls, wenn die Degradationselemente eine Länge von bis zu etwa 0,3 mm, vorzugsweise von etwa bis zu 0,1 mm haben. Dabei wird die Länge der Degradationselemente und ihre Dicke ohne Berücksichtigung der inerten Beschichtung gemessen. Bei der Wahl der Abmessungen der Degradationselemente ist wichtig, dass sich die Degradationselemente auch beim gecrimpten Stent auf dem Katheter die Stentstreben nicht berühren. Hierdurch wird vermieden, dass die Beschichtung beim Crimpen beschädigt (abgekratzt) wird.

[0032] In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel ist der Degradationsbereich als ringförmige Aussparung ausgebildet, die sich um ein Stützelement, einen Verbindungssteg oder ein Degradationselement herum erstreckt. In weiteren Ausführungsbeispielen kann die Aussparung auch andere Formen aufweisen, die sich vollständig oder teilweise um die genannten Elemente herum erstrecken. In einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel ist der Degradationsbereich als kreisrunde, mehreckige oder als mit jeder denkbaren anderen Form versehene Aussparung ausgebildet. Besonders bevorzugt weisen derartige Aussparungen einen Durchmesser von etwa 1 bis 10 µm auf. Derartige Ausgestaltungen von Degradationsbereichen lassen sich besonders einfach und kostengünstig herstellen. Bevorzugt sind weiterhin Aussparungen mit geraden Kanten.

[0033] Besonders bevorzugt ist mindestens ein Degradationsbereich an einer Vielzahl in einem vorgegebenen Bereich der Endoprothese angeordneten

Verbindungssteg und/oder an den an einem dieser Verbindungsstege angeordneten Degradationselementen vorgesehen. Hierbei bilden die Verbindungsstege zusammen mit den Stützelementen das Grundgitter. Das Grundgitter besteht aus in axialer Richtung hintereinander angeordneten, im Wesentlichen in Umfangsrichtung verlaufenden Stützelementen und die einzelnen Stützelemente verbindenden Verbindungsstege. Hierdurch werden die Verbindungsstege zuerst degradiert, so dass zeitnah nach dem Einsetzen der Endoprothese die Flexibilität im Hinblick auf das Gefäß optimiert wird. Die Integrität der stützenden ringförmigen Stützelemente wird länger, d. h. so lange aufrecht erhalten, wie dies klinisch notwendig ist.

[0034] Die Erfindung wird nachfolgend anhand von mittels Figuren dargestellten Ausführungsbeispielen näher erläutert. Dabei bilden alle beschriebenen und/oder bildlich dargestellten Merkmale den Gegenstand der Erfindung, unabhängig von ihrer Zusammenfassung in den Ansprüchen oder deren Rückbeziehung.

[0035] Es zeigen schematisch:

[0036] [Fig. 1](#) einen Abschnitt eines ersten Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Endoprothese in einem Querschnitt,

[0037] [Fig. 2](#) einen Abschnitt eines weiteren Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Endoprothese in einem Querschnitt,

[0038] [Fig. 3](#) einen Abschnitt eines dritten Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Endoprothese in einer Ansicht von der Seite,

[0039] [Fig. 4](#) die Strukturformel von Parylene C und

[0040] [Fig. 5](#) einen Abschnitt eines vierten Ausführungsbeispiels einer erfindungsgemäßen Endoprothese in einer Ansicht von der Seite.

[0041] [Fig. 1](#) zeigt einen Abschnitt eines Grundgitters einer erfindungsgemäßen Endoprothese, die als Stent ausgebildet ist. Das Grundgitter weist zick-zack- oder mäanderförmig gefaltete, im Wesentlichen in Umfangsrichtung verlaufende oder helixförmige Stege als Stützelemente **10** sowie im Wesentlichen in Längsrichtung des Stents verlaufende Stege als Verbindungsstege **20** auf. Der Stent ist insgesamt als eine in Richtung der Verbindungsstege **20** verlaufende rohrförmige oder hohlzylinderförmige Endoprothese, die an ihren Enden offen ist, ausgebildet. In [Fig. 1](#) ist lediglich ein Abschnitt des Grundgitters dargestellt, in dem das Ende eines Verbindungsstegs **20** an ein Stützelement **10** stößt.

[0042] Das Grundgitter des Stents besteht zumin-

dest überwiegend aus einem oder mehreren weitestgehend biodegradierbaren Materialien und weist auf seiner gesamten Oberfläche außer in den unten im Einzelnen beschriebenen Degradationsbereichen eine das Grundgitter vollständig bedeckende inerte und flexible Beschichtung **30** mit einer im Wesentlichen konstanten Schichtdicke auf. Besonders gebräuchliche biodegradierbare Materialien sind oben angegeben. Als inerte und flexible Materialien für die Beschichtung **30** kommen beispielsweise Parylene C oder Polysulphon in Frage.

[0043] Das in [Fig. 1](#) dargestellte Ausführungsbeispiel weist an einer Vielzahl von Verbindungsstegen **20** ein Degradationselement **22** in der Form eines fingerförmigen Fortsatzes auf. Der fingerförmige Fortsatz **22** hat eine im Wesentlichen zylindrische Form, die sich in einem weiteren, nicht dargestellten Ausführungsbeispiel in die von dem Grundgitter weg weisende Richtung verjüngen, d. h. ihren Durchmesser verringern, kann.

[0044] An seinem von dem Verbindungssteg **20** wegragenden Ende **23** weist das Degradationselement **22** keine inerte Beschichtung **30** auf. Hier liegt das Material des Stents frei, so dass die Körperflüssigkeit direkt an dem freiliegenden degradierbaren Material des fingerförmigen Fortsatzes angreifen kann und eine Degradation dieses Materials bewirkt. Das Ende **23** des fingerförmigen Fortsatzes **22** ist somit ein Degradationsbereich, an dem die Degradation des Stents beginnt. In den übrigen Bereichen verhindert die inerte Beschichtung die Degradation.

[0045] Das in [Fig. 2](#) dargestellte Ausführungsbeispiel eines erfindungsgemäßen Stents weist an dem Teil des dargestellten Verbindungsstegs **20** keinen fingerförmigen Fortsatz **22** auf. Stattdessen ist im Bereich des Stützelements **10** eine ringförmige, um das Stützelement **10** herum laufende Aussparung **32** vorgesehen, so dass ebenfalls das degradierbare Material des Stützelements **10** für einen Degradationsangriff frei liegt. Auch durch eine derartige Aussparung kann genau gesteuert werden, wo die Degradation des erfindungsgemäßen Stents beginnt.

[0046] In dem anhand von [Fig. 3](#) dargestellten dritten Ausführungsbeispiel sind die Degradationsbereiche durch vorzugsweise an den Verbindungsstegen **20** angeordnete kreisrunde Bereiche **25** realisiert, in denen die inerte Beschichtung **30** gänzlich ausgespart ist und das degradierbare Material freiliegt. Auch an diesen Stellen wird die Degradation des Stents nach dem Einsetzen in den Körper beginnen.

[0047] Die gezeigten Ausführungsbeispiele für die Anordnung der Degradationsbereiche können beliebig entsprechend des gewünschten Degradationsverhaltens variiert werden. Demzufolge können die fingerförmigen Fortsätze **22** auch an den Stützele-

menten **10** oder an anderen Stellen der Verbindungsstege **20** angeordnet sein. Zudem können die fingerförmigen Fortsätze **22** auch mehrfach an den Stützelementen oder lediglich an bestimmten Stützelementen **10** bzw. Verbindungsstegen **20** angeordnet sein. Gleiches gilt auch für die ringförmige Aussparung **32** oder den kreisrunden Bereich **25**. Die verschiedenen Typen der Degradationsbereiche können zudem beliebig (auch mit den Degradationselementen) an einer Endoprothese kombiniert werden.

[0048] Die Endoprothesen können dadurch hergestellt werden, dass zunächst die Endoprothese mit den bekannten Herstellungsverfahren aus dem biodegradierbaren Material hergestellt wird. Ggf. sind hierbei an dem Grundgitter an den gewünschten Stellen die fingerförmigen Fortsätze **22** oder andere Degradationselemente vorzusehen. Anschließend wird die Beschichtung **30** mittels bekannter Beschichtungsverfahren (zum Beispiel für Parylene mittels eines Plasmabeschichtungsverfahrens) aufgebracht, wobei an den Stellen, an denen ein Degradationsbereich vorgesehen werden soll, vor der Beschichtung eine Abdeckung angeordnet wird, so dass die Beschichtung während des Beschichtungsprozesses in diesen Bereichen nicht aufgetragen wird. Hierfür können beispielsweise Schablonen verwendet werden. Anschließend wird die Abdeckung entfernt. Alternativ kann die Beschichtung auch zunächst auf die gesamte Oberfläche der Endoprothese (einschließlich der ggf. vorgesehenen Degradationselemente) aufgebracht werden und anschließend in den Degradationsbereichen mindestens teilweise entfernt werden. Bei einem am Ende **23** eines fingerförmigen Fortsatzes **22** angeordneten Degradationsbereich kann dies beispielsweise dadurch geschehen, dass ein Teil dieses Endes abgeschnitten wird.

[0049] Die Strukturformel von Parylene C, das ein bevorzugtes Material der inerten Beschichtung **30** darstellt, ist in [Fig. 4](#) gezeigt.

[0050] In [Fig. 5](#) ist noch einmal ein längerer Abschnitt einer erfindungsgemäßen Endoprothese in Form eines Stents dargestellt, die an den in Längsrichtung verlaufenden Verbindungsstegen **20a** der Stützelemente **10** ringförmige und umlaufende Aussparungen **32'** in der Beschichtung **30** aufweisen, die sich fast über die gesamte Länge dieser Verbindungsstege **20a** erstrecken. Im Bereich dieser, in [Fig. 5](#) schwarz gekennzeichneten Aussparungen liegt das degradierbare Material frei. Die nicht in Längsrichtung sondern geschwungen in im Wesentlichen radialer Richtung verlaufenden Verbindungsstege **20b** der Stützelemente **10** weisen keine Aussparungen auf.

Bezugszeichenliste

10	Stützelement
20, 20a, 20b	Verbindungssteg
22	fingerförmiger Fortsatz
23	wegragendes Ende des fingerförmigen Fortsatzes 22
25	kreisrunder Bereich
30	inerte Beschichtung
32, 32'	ringförmige Aussparung

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

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

Zitierte Patentliteratur

- WO 2005/065576 A1 [[0010](#), [0011](#), [0014](#)]
- WO 97/11724 A1 [[0012](#), [0014](#)]
- US 2006/0224237 A1 [[0013](#)]
- US 2007/0050009 A1 [[0015](#)]

Patentansprüche

1. Endoprothese, insbesondere intraluminale Endoprothese, z. B. ein Stent, mit einem Grundgitter bestehend aus einem zumindest weitestgehend biodegradierbaren Material und einer auf dem biodegradierbaren Material angeordneten Beschichtung (30), **dadurch gekennzeichnet**, dass die Beschichtung (30) inert ausgebildet ist und dass das Grundgitter vollständig durch die Beschichtung bis auf mindestens einen Degradationsbereich (23, 25, 32, 32') zur gezielten Steuerung der Degradation in diesem Bereich bedeckt ist, wobei der mindestens eine Degradationsbereich (23, 25, 32, 32') als Aussparung in der inertten Beschichtung (30) ausgebildet ist.

2. Endoprothese nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die inerte Beschichtung (30) zusätzlich flexibel ausgebildet ist.

3. Endoprothese nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die inerte Beschichtung (30) eine oder mehrere Verbindungen der Gruppe bestehend aus Parylene, insbesondere Parylene C sowie weiteren wasserfreien Modifikationen von Parylene, Polysulfon, Silikonkautschuk, Polyurethan, synthetisches Glycocalix, amorphes Siliziumcarbid und Magnesiumoxid aufweist.

4. Endoprothese nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der inertten Beschichtung (30) und dem Material des Grundgitters eine Haftvermittlerschicht angeordnet ist.

5. Endoprothese nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vielzahl von Degradationsbereichen (23, 25, 32, 32') lediglich im Bereich der Verbindungsstege (20, 20a) angeordnet ist.

6. Endoprothese nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Grundgitter mindestens ein Degradationselement (22) aufweist, das von dem Grundgitter im Wesentlichen fortsatzartig wegragt und mindestens einen Degradationsbereich (23) aufweist.

7. Endoprothese nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Degradationselement (22) im Wesentlichen fingerförmig ausgebildet ist.

8. Endoprothese nach einem der Ansprüche 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass sich das Degradationselement (22) im Wesentlichen im Bereich des durch das Grundgitter ausgebildeten Mantelvolumens erstreckt.

9. Endoprothese nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass jedes Degradati-

onselement (22) genau einen Degradationsbereich (23) aufweist, der an dem Ende des Degradationselements angeordnet ist, das von dem Grundgitter wegragt.

10. Endoprothese nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Degradationselement (22) einen Durchmesser von etwa 50 bis etwa 200 µm aufweist.

11. Endoprothese nach einem der Ansprüche 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Degradationselement (22) eine Länge von bis zu etwa 0,3 mm, vorzugsweise von bis zu etwa 0,1 mm aufweist.

12. Endoprothese nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine Degradationsbereich (23, 25, 32) als ringförmige Aussparung (32, 32') ausgebildet ist, die sich um ein Stützelement (10) oder ein Verbindungsstege (20, 20a) herum erstreckt.

13. Endoprothese nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine Degradationsbereich (23, 25, 32, 32') als kreisrunde oder mehreckige Aussparung (25) in der inertten Schicht (30) ausgebildet ist.

14. Endoprothese nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Grundgitter in axialer Richtung hintereinander angeordnete, im Wesentlichen in Umfangsrichtung verlaufende Stützelemente (10) und die einzelnen Stützelemente verbindenden Verbindungsstege (20, 20a, 20b) aufweist, wobei mindestens ein Degradationsbereich (23, 25, 32, 32') an einer Vielzahl von in einem vorgegebenen Bereich der Endoprothese angeordneten Verbindungsstegen (20, 20a, 20b) und/oder an den an einem dieser Verbindungsstege (20) angeordneten Degradationselementen (22) vorgesehen ist.

15. Endoprothese nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das biodegradierbare Material Mg oder eine Mg-Legierung enthält.

16. Endoprothese nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die inerte Beschichtung (30) eine oder mehrere Polymere der Gruppe bestehend aus Polyestern, vorzugsweise Polylactiden, und Polypeptiden aufweist.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

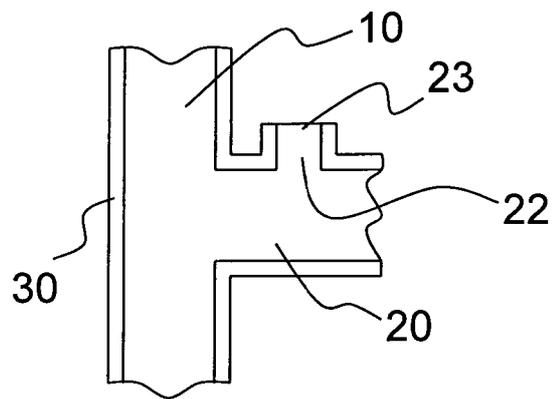


Fig. 1

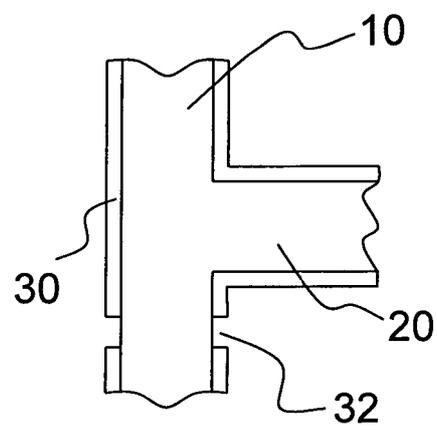


Fig. 2

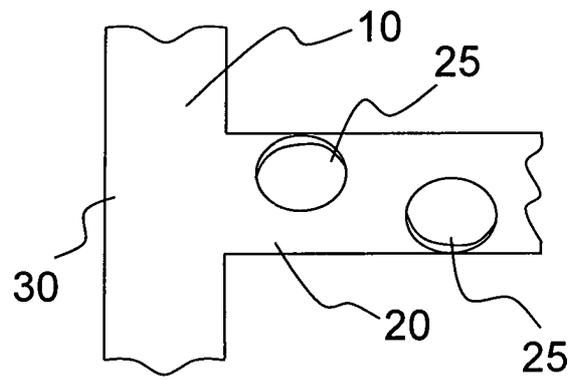


Fig. 3

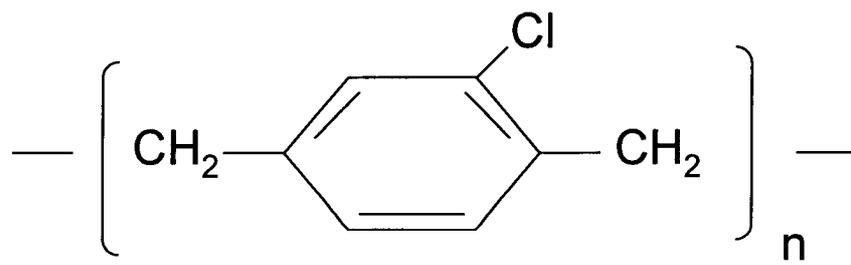


Fig. 4

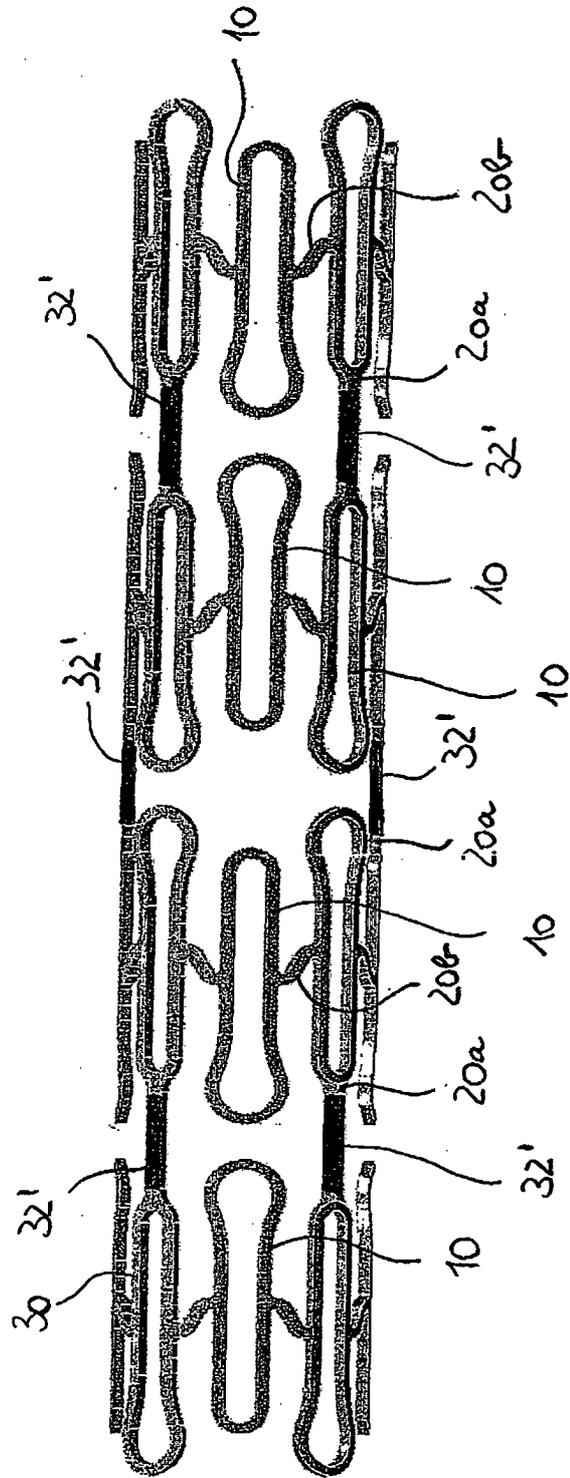


Fig. 5