

Entwicklung eines polymeren Stents mit Formgedächtnis als Drug Delivery System

Bericht für die Max-Buchner-Forschungstiftung

MBFSt-Kennziffer 2546

Laufzeit 01.07.2004 bis 30.06.2006

Als eine der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen gilt nach wie vor das Herzversagen auf Grund von koronarer Arteriosklerose. Die Entstehung von Gefäßverengungen durch arteriosklerotische Plaques ist ein komplizierter Prozess, in dessen Folge es zu Ablagerungen von Lipiden und Kalk sowie zur vermehrten Bildung von glatten Muskelzellen und Bindegewebe an der inneren Gefäßwand, der Intima, kommt. Bei fortgeschrittener Arteriosklerose verringert sich das Lumen des Gefäßes dramatisch. Als Folge dessen ist die ausreichende Versorgung von Teilen des Herzmuskels mit Sauerstoff nicht gewährleistet. Der schweizerische Mediziner Andreas Grünzig wagte vor 25 Jahren ein ungewöhnliches Experiment: Er applizierte einen dünnen Ballon in die betroffene Herzkranzarterie seines Patienten, pumpte den Ballon mit Kochsalzlösung auf und beseitigte so die Verstopfung in dem lebenswichtigen Gefäß. Dies war die Geburtsstunde der "Perkutanen Transluminalen Coronaren Angioplastik (PTCA)". Innerhalb weniger Jahre etablierte sich das Verfahren soweit, dass im Jahr 2001 bereits knapp 200.000 solcher Eingriffe in Deutschland durchgeführt wurden.

Ist der Prozess der Arteriosklerose sehr weit fortgeschritten, dann ist eine Ballondilatation oft nicht ausreichend. Die Gefäßwand würde nach der Dilatation kollabieren und die Arterie vollständig verstopfen. Zur dauerhaften Revaskularisierung des Gefäßes wird daher auf minimalinvasivem Wege ein auf einen Ballonkatheter gecrimpter Stent in die Stenose eingeführt und dort aufgedehnt. Heute eingesetzte Stents bestehen aus einem röhrenförmigen metallischen Drahtgitternetz. Durch diese Therapie konnte die Restenoserate von 45% bei alleiniger Aufweitung durch einen Ballonkatheter auf 10 bis 20% reduziert werden. Jährlich werden weltweit bereits mehr als 1 Mio. Herzpatienten mit einem Stent versorgt. Weitere Erfolge dieser Therapie begrenzen allerdings eine Vielzahl von Faktoren, die eine Restenose stimulieren, wie etwa lokale Entzündungsreaktionen der Gefäßwand.

Um die Restenoserate weiter abzusenken, werden die Gefäßstützen laufend weiter entwickelt. Seit kurzem gibt es polymerbeschichtete Metallstents, deren Beschichtungen mit Wirkstoffen dotiert sind, die Thrombogenität und die Neigung zu Entzündungen vermindern und so das Risiko einer Restenose verhindern sollen. Dabei besteht die Herausforderung, eine ausreichende Wirkstofffreisetzung in einem genau definierten Zeitintervall zu gewährleisten. Polymerbeschichtete Metallstents erlauben nur eine Wirkstoffbeladung in der Größenordnung von einigen Milligramm, so dass hoch wirksame (und daher unter Umständen toxische) Medikamente eingesetzt werden müssen. Eine sehr viel höhere Wirkstoffbeladung wäre möglich, wenn man als Gefäßstütze ein Implantat einsetzen könnte, das vollständig aus Polymer besteht.

Forschungsarbeiten am Fachgebiet Polymertechnik/Polymerphysik der TU Berlin haben gezeigt, dass biokompatibles thermoplastisches Polyurethan ein Formgedächtnis ("Memory"-Effekt) besitzt, das im Prinzip die Herstellung von Polymeren Stents erlaubt, die nach minimalinvasiver Applikation allein durch die Körperwärme des Patienten aktiviert werden und eine vorprogrammierte Aufweitung erfahren (siehe Bild 1). Solche Polymeren Stents sind grundsätzlich auch als "Drug Delivery Systeme" geeignet [1, 2].

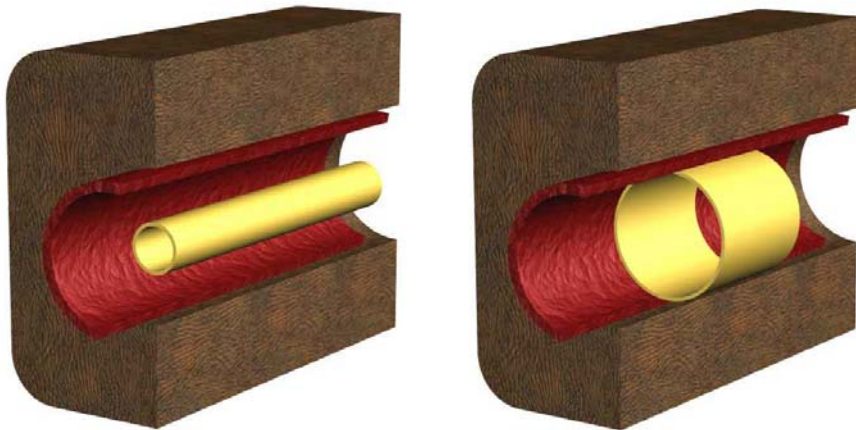


Bild 1: Schematische Darstellung der Wirkungsweise des Formgedächtnisses eines Polymeren Stents

Im Rahmen eines vom BMBF, der Max-Buchner-Forschungstiftung und Industriepartnern geförderten Innovationsprojektes wurde die Machbarkeit eines derartigen Polymeren Stents bis hin zum Einsatz im Tiermodell nachgewiesen. Dazu war die detaillierte Charakterisierung des eingesetzten Polyurethans insbesondere bezüglich seiner Glasübergangstemperatur erforderlich, die für das Aktivieren des Formgedächtnisses entscheidend ist. Ein weiterer Schwerpunkt der Forschungsarbeiten war die Untersuchung des Memory-Verhaltens des Polyurethans in Abhängigkeit von den relevanten Verfahrensparametern wie Recktemperatur, Reckgeschwindigkeit, Fixier-temperatur etc. Die Kenntnis dieser Zusammenhänge ist für eine optimale Programmierung des Memory-Verhaltens unverzichtbar. Am Fachgebiet Polymertechnik/Polymerphysik der TU wurde dazu ein Prüfstand entwickelt (Bild 2). Mit diesem wird den Prototypen das Formgedächtnis auferlegt und deren Rückstellung untersucht. Dabei können Temperatur, Probenlänge, Rückstellkraft, Rückstellgeschwindigkeit direkt oder indirekt eingestellt, erfasst und ausgewertet werden [3].



Bild 2: Multifunktionaler Prüfstand zur Erforschung der das Formgedächtnis beeinflussenden Parameter

Untersucht wurde außerdem die Herstellung von Polymeren Stents durch Extrusion, Spritzgießen und Tauchen [4]. Insbesondere das letztgenannte Verfahren bietet Vorteile insbesondere im Hinblick auf die Temperaturbelastung des Medikaments und bietet weitere Möglichkeiten zur Weiterentwicklung des Polymeren Stents durch die Verwendung unterschiedlicher Schichten gleichen Matrixmaterials, jedoch mit verschiedener Medikamentenbeladung, die an der Gefäß- und an der Blutseite des Stents unterschiedliche Wirkungen erzielen (Bild 3).

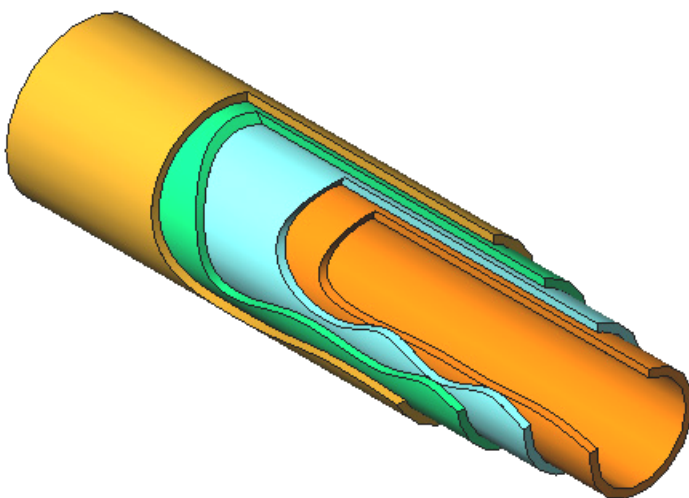


Bild 3: Polymerer Stent, durch Tauchen aus unterschiedlich dotierten Polymerschichten hergestellt

Durch die sorgfältige Auswahl der Wirkstoffe bzgl. ihres Lösungsverhaltens und durch den Einbau unbelasteter Schichten ließe sich hierdurch eine genauer einstellbare Freisetzung realisieren. Darüber hinaus macht dieser Aufbau eine weitere gesteuerte Medikamentierung in Form von multiplen Schichten mit verschiedenen Wirkstoffen und verschiedenen Matrixmaterialien möglich. Durch die Verwendung der beladenen Polymerschichten und/oder der unbelasteten Polymerschichten aus unterschiedlich flexiblen Materialien könnte sich eine gewünschte Flexibilität des Implantats einstellen lassen. Untersucht wurde auch die Freisetzung eines Modellwirkstoffs (Dexamethason) aus einem Polymeren Stent (Bild 4).

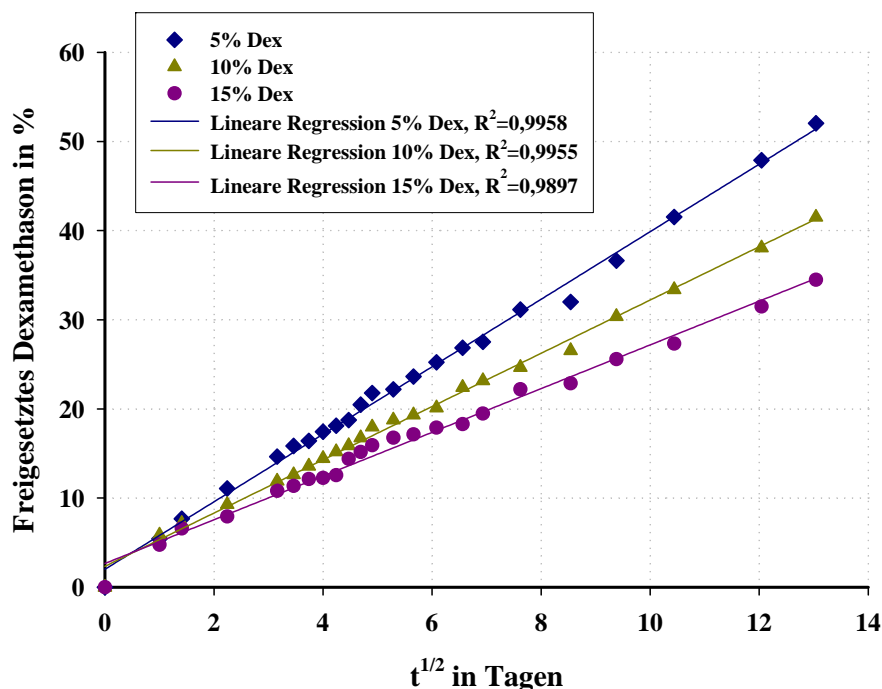


Bild 4: Freisetzungsprofil von Dexamethason aus den Stentproben aufgetragen über der \sqrt{t} (Higuchi-Plot). Bei der \sqrt{t} -Kinetik findet man die Freisetzungsrates mit einem linearen Zusammenhang zur Wurzel aus der Zeit. Der vom Nullpunkt abweichende Startpunkt der die einzelnen Werte einer Konzentration verbindenden Trendlinien ist auf den Burst-Effekt zurückzuführen, bei dem bei einsetzender Freisetzung der in Oberflächennähe gelöste und in größeren Kristalliten vorliegende Wirkstoff schnell freigesetzt wird

Schließlich wurde die Handhabung der Applikation des Polymeren Stents zunächst in vitro optimiert, bevor in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Herzzentrum Berlin und

mit Unterstützung der Tierexperimentellen Abteilung der Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum, Applizierbarkeit und Verträglichkeit am Tiermodell untersucht wurden. Der erste Versuch diente dem Erproben einer Möglichkeit, die Polymeren Stents zu implantieren, da herkömmliche Implantationsmittel, wie etwa der Ballonkatheter, bei dieser Form der Stents nicht verwendet werden können. In einem zweiten Versuch konnten vier Polymere Stents in den Koronarien eines Schweins appliziert werden (Bild 5). Damit konnte das Funktionsprinzip des Polymeren Stents mit Formgedächtnis, der mit Hilfe eines Tauchprozesses unter Zusatz von Röntgenkontrastmittel hergestellt wurde, nachgewiesen werden. Zur Beurteilung des Langzeitverhaltens von Polymeren Stents, mit und ohne Wirkstoffbeladung, sind noch Langzeitstudien erforderlich. Mit unseren Forschungsarbeiten sind jedoch die medizintechnischen Voraussetzungen geschaffen, die prinzipiell den Einsatz von Polymeren Stents mit Formgedächtnis bei koronaren Indikationen als eine viel versprechende, entwicklungsfähige Therapiemöglichkeit erkennen lassen.

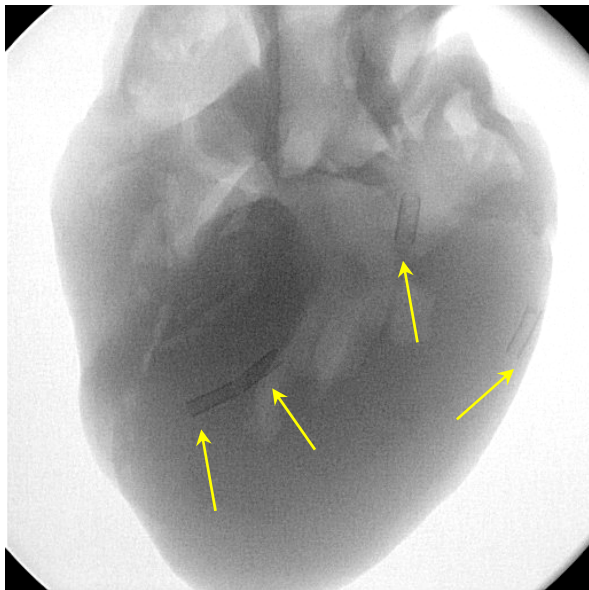


Bild 5: Röntgenaufnahme des Herzens des Versuchstieres. Die Lage der mit Röntgenkontrastmittel sichtbar gemachten Polymeren Stents ist durch Pfeile gekennzeichnet

Neben einem Einsatz zur Behandlung von koronaren Herzkrankheiten bietet das Prinzip des Polymeren Stents Innovationspotenzial auf dem Gebiet der Behandlung von Stenosen in peripheren Gefäßen, in der Onkologie und in der Gastroenterologie.

Derzeit werden zur Behandlung von Gallengangstenosen bevorzugt transpapillar eingeführte Kunststoff- oder selbstexpandierbare Metallstents verwendet. Problematisch bei den einfachen und kostengünstigen Kunststoffprothesen ist allerdings deren hohe Okklusionsrate aufgrund ihres geringen Innendurchmessers von ca. 2 bis 3mm durch Ablagerung von Gallenflüssigkeit. Daher müssen die Stents im Abstand von 3 bis 4 Monaten ausgetauscht werden, was eine zusätzliche Patientenbelastung zur Folge hat. Alternativ hierzu besitzen die selbstexpandierbaren Metallstents einen erheblich größeren Innendurchmesser von ca. 10mm. Diese sind allerdings erheblich teurer und nach der Platzierung nicht wieder entfernbar, sodass die Passagefähigkeit ihres Innenlumens durch einen einwachsenden Tumor limitiert werden kann. Der Einsatz eines Polymeren Stents würde es hier erlauben, die positiven Eigenschaften der entfernbar Kunststoffprothese mit den positiven Eigenschaften der aufwändigen Metallstents zu kombinieren. So könnten aufgrund seiner (Selbst-) Expandierbarkeit wesentlich größere Durchmesser erreicht und die Okklusionsrate signifikant reduziert werden, wobei jedoch die Möglichkeit einer Explantierbarkeit erhalten bliebe. Zusätzlich bietet die Funktion des Polymeren Stents als Drug Delivery System auch im Bereich der Gastroenterologie die Möglichkeit, die Gefahr eines Wiederverschlusses durch den Einsatz lokal langsam freigesetzter, hochwirksamer Medikamente zu vermindern.

[1] Th. Müller, Polymere Implantate mit Formgedächtnis am Beispiel von Stents, Schriftenreihe Kunststoff-Forschung, TU Berlin, Bd. 51 (2000)

[2] H.M. Wache, D.J. Tartakowska, A. Hentrich, M.H. Wagner, Development of a polymer stent with shape memory effect as a drug delivery system, J. Mat. Sci.: Materials in Medicine 14 (2003) 109-112

[3] H.M. Wache, Optimierung des Memory-Verhaltens von Kunststoffen am Beispiel eines polymeren Stents, Schriftenreihe Kunststoff-Forschung, TU Berlin, Bd. 60 (2004)

[4] A. Hentrich, Herstellung von Polymeren Stents als Drug Delivery Systeme durch Tauchen aus der Polymerlösung, Schriftenreihe Kunststoff-Forschung, TU Berlin, Bd. 63 (2005)