

Rubén López-Benítez  
Dr.med.

## **Die Elutionskinetik neu entwickelter Paclitaxel freisetzender Stents im Tiermodell**

Geboren am 19.04.1970 in Mexiko Stadt  
Staatsexamen am 10.01.1997 an der Universität La Salle, México City. México  
Homologationsexamen am 01.2007 Universität Mannheim.

Promotionsfach: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. G. M. Richter

Eine Medikamentenfreisetzung aus einer Polymermatrix ist ein dynamischer Prozess, der durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird. Diese Faktoren gehen über die reinen Polymereigenschaften hinaus. Die freigesetzte Substanz selbst und physiologische Faktoren (Proteinkonzentration, Herzfrequenz) sind zwei weitere wichtige Einflussgrößen auf die erfolgreiche Wirkstofffreisetzung in ein bestimmtes Gewebe.

Wir haben in dieser Studie die Charakteristiken der Wirkstofffreisetzung dreier Paclitaxel tragender DES mit verschiedenen biologisch abbaubaren Stentmatrices an drei Modellprototypen untersucht.

Drei verschiedene Wirkstoffdichten würden getestet nach folgenden Protokoll durchgeführt:  
a) Niedrige Dosis: 25µg Paclitaxel/Stent; b) Mittlere Dosis: 50µg Paclitaxel/Stent; c) Hohe Dosis: 150µg Paclitaxel/Stent.

Zwölf Juvenilenschweinen („Mini-pigs Danish Brand“) mit einem Gewicht zwischen 30 und 45 kg wurde je ein einzelner Koronarstent in die rechte Koronararterie implantiert (s.u.). Zwölf Stents (25µg, 50µg und 100µg Paclitaxel/Stent) in drei verschiedenen Paclitaxelkonzentrationen wurden verglichen. Zur Untersuchung der Paclitaxeldiffusion wurden Gefäß- und Myokardgewebeproben kurz nach Tötung der Tiere unter Allgemeinanästhsie entnommen. Dieses Vorgehen ergibt 69 Blutproben (12 Tiere x 5 Zeitpunkte, + 1 zusätzlicher Zeitpunkt bei 9 Tieren und 3 Gewebeproben von jedem der 12 Tiere).

Die drei verschiedenen Paclitaxel Konzentrationen in den DES wurden an insgesamt 12 Tieren getestet.

Die Plasmakonzentrationen wurden vor der DES-Implantation (*Zeit Null Probe*), und nach 1 min, 5 min, 1 h, 2 h, 8 h, 24 h und 72 h nach DES-Implantation gemessen. Paclitaxelkonzentrationen wurden auch in den Koronararterien und im Myokard gemessen. Für alle Gruppen wurden Kurven der Freisetzungskinetik gewonnen und die residuale Paclitaxelkonzentration in den explantierten Stents wurde gemessen

Diese Untersuchung zeigt, daß die Freisetzungskinetik von einer Kombination aus Diffusion und Degradationskontrolle bestimmt wird. Beide Film- und Stentmorphologien (in dem hier untersuchten Größenbereich) zeigen die gleichen Freisetzungseigenschaften. Wir interpretieren dieses Ergebnis hier als einen Hinweis auf eine homogene Degradation.