



(19)  
**Bundesrepublik Deutschland**  
**Deutsches Patent- und Markenamt**

(10) **DE 198 07 727 B4 2006.02.16**

(12)

## Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **198 07 727.0**  
 (22) Anmeldetag: **24.02.1998**  
 (43) Offenlegungstag: **08.07.1999**  
 (45) Veröffentlichungstag  
 der Patenterteilung: **16.02.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61M 36/04 (2006.01)**  
**G21G 4/00 (2006.01)**  
**A61M 29/00 (2006.01)**

Innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 2 Patentkostengesetz).

(30) Unionspriorität:  
**97-73441            24.12.1997        KR**

(73) Patentinhaber:  
**Korea Atomic Energy Research Institute, Taejon, KR**

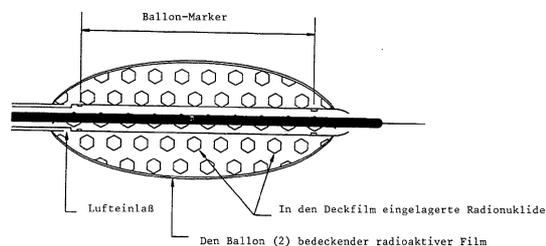
(74) Vertreter:  
**Koepe & Partner Patentanwälte, 80538 München**

(72) Erfinder:  
**Park, Kyung Bae, Taejon, KR**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
 gezogene Druckschriften:  
**DE 1 96 00 669 C2**  
**US 56 83 345**  
**US 56 62 580**  
**US 54 84 384**  
**WO 97 18 012 A1**

(54) Bezeichnung: **Radioaktiver Ballon für ein Ballon-Dilatations-Kathetersystem und Verfahren zu dessen Herstellung**

(57) Hauptanspruch: Radioaktiver Ballon für ein Ballon-Dilatations-Kathetersystem zur Strahlungstherapie, wobei der Ballon von einem ein oder mehrere Radionuklid(e) und ein Trägermaterial umfassenden Film umgeben ist, wobei – das Radionuklid Sm-153, Dy-165, Ho-166, Er-169, P-32, Y-90, I-131, Re-186, Re-188, Pd-103 und/oder Au-198 als beta-Strahlung emittierendes Nuklid und/oder Ir-192, Co-57, Co-60, V-48 und/oder I-125 als gamma-Strahlung emittierendes Nuklid umfaßt; und – worin das Trägermaterial ein oder mehrere, aus einer Lösung einen Film bildendes) Polymer(e) aus der Gruppe Polyurethan-Polymer, Latex bildendes Polymer, Kautschuk, Butyl-Kautschuk, Polymer des Acryl-Typs, Polymer des Chloropren-Typs, Polymer des PVA-Typs und Polymer des Nylon-Typs umfaßt.



**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft einen radioaktiven Ballon für die Angioplastie, der mit einem flexiblen Film kombiniert ist, der Radionuklide enthält. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zu dessen Herstellung. Mit dem Ballon kann eine Gefäß-Restenose wirksam verhindert werden.

## Stand der Technik

**[0002]** Die perkutane transluminale Koronar-Angioplastie wird seit langer Zeit zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer Stenose im Koronar-Bereich verbunden sind, wie beispielsweise zur Behandlung von Arteriosklerose und dergleichen, operativ durchgeführt. Die Angioplastie wurde zuerst im menschlichen Körper von Gruenzig et al. im Jahre 1977 durchgeführt und hat sich in starkem Maße als Heilverfahren zur Behandlung von Koronar-Erkrankungen etabliert. Derzeit wird darüber berichtet, daß weltweit 500.000 Patienten pro Jahr mit diesem Verfahren behandelt werden (D.R. Holmes et al.; Am. J. Cardiol. 53 (1984), 77C – 81C). In Korea wird die Angioplastie ebenfalls aktiv eingesetzt, insbesondere an Universitäts-Krankenhäusern.

**[0003]** Bei Operationen verwendbare Vorrichtungen für die perkutane transluminale Koronar-Angioplastie wurden in umfassender Weise entwickelt. Dadurch wurde die Angioplastie in zunehmendem und weiterem Umfang durchgeführt und bei verschiedenen Krankheiten angewendet. In der Praxis wurde die Angioplastie operativ angewendet bei Krankheiten einzelner Gefäße und bei Krankheiten mehrerer Gefäße, bei der stabilen Angina pectoris und der instabilen Angina pectoris, bei akuten Myocard-Infarkten und dergleichen (M. Nobuyoshi et al.; J. Am. Coll. Cardiol. 17 (1991), 198B; B.F. Waller et al.; J. Am. Coll. Cardiol. 17 (1991), 58B – 70B).

**[0004]** Obwohl die unter Verwendung von Ballon-Dilatations-Kathetern und dergleichen durchgeführte Angioplastie klinisch erfolgreich war und mit einer hohen Erfolgsrate von 95 durchgeführt werden konnte, können dabei vor und nach den Operationen ein akuter Verschuß und eine Restenose induziert werden.

**[0005]** Die vorstehend beschriebene Restenose kann durch Mechanismen induziert werden wie beispielsweise das Remodellieren der Gefäße, die Proliferation von verletzten glatten Muskelzellen (smooth muscle cells; SMC), die Bildung einer extracellulären Matrix und dergleichen (H.R. Wither et al.; Cancer 34 (1974), 39 – 47; H.D. Thames et al.; Int. J. Radiat. Onco. Biol. Phys. 7 (1981), 1591 – 1597). Obwohl sich glatte Muskelzellen innerhalb eines Gefäßes normalerweise nicht proliferativ vermehren, regen physikalische Beschädigungen und Reize glatte Muskelzellen dazu an, in die Innenschicht von Blutgefäßen zu

wandern, sich zu vermehren oder ein Matrixgewebe zu bilden.

**[0006]** In den frühen Tagen der Koronar-Angioplastie traten derartige Restenosen bei etwa 30 bis 40 % der Patienten auf. Es wurden deswegen neue Verfahrensweisen wie z.B. die Atherektomie, die Rotablation, die Verwendung eines transluminalen Extraktions-Katheters (TEC), die Koronar-Angioplastie mit einem Excimer-Laser und der Einsatz einer Spannvorrichtung (Stent) durchgeführt, um die Restenose-Rate zu senken.

**[0007]** Die obigen Verfahrensweisen wurden auch unter gleichzeitiger Verwendung chemischer Substanzen wie beispielsweise unter Verwendung von antithrombotischen Mitteln, antikoagulierend wirkenden Mitteln, Steroiden, Calciumkanal-Blockern, Colchicin und dergleichen durchgeführt, um eine Restenose zu verhindern. Es wurden jedoch wirksame Arzneimittel, die die Restenose-Rate senken, bisher nicht entdeckt. In jüngerer Zeit wurden auch Verfahrensweisen angewendet, bei denen Arzneimittel lokal abgegeben wurden oder bei denen gentherapeutische Verfahren zum Einsatz kamen. Diese zeigten gute Wirkungen bei in-vitro-Studien, lieferten jedoch noch keine exakt erhältlichen guten Ergebnisse in in-vivo-Untersuchungen. Da das Blut durch das entsprechende Blutgefäß schnell fließt und die vorstehend genannten Arzneimittel wegwäscht, ist eine derartige Behandlung nicht wirksam. Insbesondere ist es noch schwieriger, die Arzneimittel an die spezifischen Stellen des Blutgefäßes zu verabreichen.

**[0008]** Wie oben beschrieben, induzieren Verletzungen der Blutgefäße an den einer Restenose unterliegenden Stellen auch eine neointimale Hyperplasie bzw. Organvergrößerung. In solchen Fällen kann lokal aufgebrachte Strahlung die Zahl von Vorläufer-Zellen in sich regenerierenden Geweben senken.

**[0009]** Es wurde auch berichtet, daß ionisierende Strahlung die Thymidin-Aufnahme und die Kollagen-Synthese in kultivierten Fibroblasten inhibiert und in geringer Dosis zum Verhindern proliferativer Verletzungen oder Keloiden (bzw. wulstförmiger Narben) verwendet werden kann, die sich in der Praxis häufig nach chirurgischen Eingriffen bzw. Operationen bilden. Zu diesem Zeitpunkt kann eine Strahlung von etwa 10 Gy (1.000 rad) zur Behandlung eingestrahlt werden. Dies beeinträchtigt das allgemeine Behandlungsverfahren nicht.

**[0010]** In der Praxis ist das Einsetzen einer Spannvorrichtung aus Metall ein allgemeines Verfahren zum Verhindern der Restenose, die nach einer Operation im Rahmen der transluminalen Koronar-Angioplastie bei Krankheiten, die von einer Restenose der Arterien begleitet sind, induziert wird. Über einfache Spannvorrichtungen hinaus wurden auch radioaktive

Spannvorrichtungen entwickelt, die mit Radionukliden wie beispielsweise Ir-192, Y-90, P-32 und dergleichen beschichtet sind, um die Proliferation von glatten Muskelzellen grundsätzlich zu inhibieren. Von derartigen Spannvorrichtungen emittierte radioaktive Strahlen zerstören die sich vervielfachenden Zellen. Diese Erscheinung kann ausgenutzt werden, um eine Restenose aktiv zu verhindern.

**[0011]** Jedoch kann nach dem Einsetzen der Spannvorrichtung die Menge der Radioaktivität nicht unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten eingestellt werden. Um daraus resultierende Nachteile zu überwinden, wurde eine Vorrichtung zur Verwendung im Rahmen eines minimal-invasiven medizinischen Eingriffs entwickelt, um eine Strahlungsbehandlung zu ermöglichen (US-Patent Nr. 5,484,384). Genauer gesagt, umfaßt diese medizinische Vorrichtung eine äußere Hülle, einen Drahttring und ein flexibles längliches Teil, das einen distalen (fernen) und einen proximalen (nahen) Abschnitt aufweist und das durch die Hülle gleiten kann. Die Vorrichtung enthält auch radioaktive Isotope an dem verlängerbaren distalen Abschnitt und kann unter Steuerung der Radioaktivität für eine Strahlungsbehandlung verwendet werden.

**[0012]** Außerdem wurde auch eine Vorrichtung für einen invasiven medizinischen Eingriff entwickelt, die mit einem Rohr kombiniert ist, das radioaktive Isotope enthält, die auf dem Drahttring dispergiert sind. Im einzelnen umfaßt die Vorrichtung einen verlängerbaren distalen (fernen) Abschnitt, einen expandierbaren Ballon und einen Katheter. Damit kann die Wandung von Blutgefäßen bestrahlt werden, wobei man die Wand des Ballons mit einer radioaktiven Flüssigkeit statt mit einem Gas ausdehnt bzw. expandiert (US-Patent Nr. 5,484,384; Patentinhaber: Fearnot (1996)).

**[0013]** Jedoch besteht die Gefahr, daß dann, wenn der Ballon während der Angioplastie-Behandlung reißt, radioaktives Material in den Körper ausgeschüttet und von diesem absorbiert wird. Um eine Verletzungsstelle gleichmäßig zu bestrahlen, sollte darüber hinaus radioaktives Material in den gesamten Ballon gefüllt werden, wenn dieser zur Expansion gebracht wird. Speziell beta-Strahlen emittierende Nuklide können die Wandung eines Blutgefäßes nur an den Kontaktpunkten einer Restenose-Stelle bestrahlen, da diese Strahlung nur über eine kurze Entfernung transmittiert werden kann. So kann das radioaktive Material im Innenraum des Ballons nicht vollständig für die Bestrahlung verwendet werden und wird nutzlos für die Expansion des Ballons verschwendet.

**[0014]** Um diese Nachteile zu überwinden, wurde ein aus Schichten aufgebautes Ballon-Dilatations-Kathetersystem mit zwei Ballonen entwickelt. In dem

Kathetersystem wird der innere Ballon zum Expandieren des Systems verwendet, und der Außenballon wird zur Füllung mit radioaktivem Material (wie beispielsweise I-125, P-32) verwendet. Dies kann die Verschwendung von Radioaktivität für die genannten Zwecke verringern und die Sicherheit des Systems verbessern (US-Patent Nr. 5,662,580; Patentinhaber: Bradshaw et al. (1997)).

**[0015]** Außerdem wurde für die Strahlungsbehandlung auch ein Ballon-Dilatations-Kathetersystem etabliert, in dem in Form von Kapseln oder Pellets vorliegendes radioaktives Material verwendet wird, das in einer Flüssigkeit zum Füllen des Ballons suspendiert ist (US-Patent Nr. 5,683,345; Patentinhaber: Waksman et al. (1997)).

**[0016]** Die Druckschrift DE 196 00 669 C2 beschreibt einen Ballon-Katheter zur Verhinderung der Restenose nach Angioplastie sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung, in dem mindestens eine Radionuklid-Spezies in die Wand oder auf die Wand des Ballons aufgebracht wurde. In dem Dokument wird auch allgemein beschrieben, daß eine auf die Außenwand des Ballon-Katheters aufgebrachte Polymerschicht ein Radionuklid enthalten kann. Weder werden Polymere noch für diese Ausführungsform geeignete Radionuklide beschrieben. Trotz dieses Standes der Technik bestand jedoch weiterhin ein Bedarf nach verbesserten Dilatations-Kathetersystemen zur Verwendung beim Verhindern einer Restenose nach der Behandlung von Gefäß-Erkrankungen.

#### Aufgabenstellung

**[0017]** Eine Aufgabe der Erfindung war daher, verbesserte, Radioaktivität umfassende Ballon-Dilatations-Kathetersysteme zu schaffen, die in der unter Verwendung von Ballon-Dilatations-Kathetern ablaufenden Strahlungsbehandlung verwendet werden können.

**[0018]** Eine weitere Aufgabe der Erfindung war, ein Verfahren zur Herstellung eines derartigen Radioaktivität umfassenden Ballon-Dilatations-Katheters anzugeben.

**[0019]** Überraschend wurde gefunden, daß die Aufgabe in dem Stand der Technik überlegener Weise gelöst werden kann mit einem Radioaktivität umfassenden Ballon-Dilatations-Kathetersystem, das Gebrauch von einem Ballon macht, der mit einem flexiblen, Radionuklide enthaltenden Film überzogen ist. Ein derartiger Ballon-Dilatations-Katheter ist nicht nur sicher, so daß kein radioaktives Material, das die Ballons des Standes der Technik zu expandieren hatte, bei Reißen des Ballons ausläuft und vom Körper gefährlicher Weise absorbiert wird, sondern führt auch aufgrund der Tatsache, daß die Radioaktivität emittierenden Materialien nur in geringer Menge und an

der Stelle vorhanden sind, die der zu bestrahlenden Stellen unmittelbar benachbart ist, zu einer geringeren Strahlenbelastung des Patienten.

**[0020]** Weitere Aufgaben und Vorteile der Erfindung ergeben sich für den Fachmann aus der nachfolgenden Beschreibung der Erfindung.

**[0021]** Die Erfindung betrifft einen radioaktiven Ballon für ein Ballon-Dilatations-Kathetersystem zur Strahlungstherapie, wobei der Ballon von einem ein oder mehrere Radionuklid(e) und ein Trägermaterial umfassenden Film umgeben ist, wobei

- das Radionuklid Sm-153, Dy-165, Ho-166, Er-169, P-32, Y-90, I-131, Re-186, Re-188, Pd-103 und/oder Au-198 als beta-Strahlung emittierendes Nuklid und/oder Ir-192, Co-57, Co-60, V-48 und/oder I-125 als gamma-Strahlung emittierendes Nuklid umfaßt; und
- worin das Trägermaterial ein oder mehrere, aus einer Lösung einen Film bildende(s) Polymer(e) aus der Gruppe Polyurethan-Polymer, Latex bildendes Polymer, Kautschuk, Butyl-Kautschuk, Polymer des Acryl-Typs, Polymer des Chloropren-Typs, Polymer des PVA-Typs und Polymer des Nylon-Typs umfaßt.

**[0022]** Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung eines Ballons für ein Ballon-Dilatations-Kathetersystem zur Strahlungstherapie, das die Schritte umfaßt, daß man

- (a) den Ballon des Ballon-Dilatations-Kathetersystems in eine ein Trägermaterial und wenigstens eine Radionuklid-Verbindung enthaltende Lösung eintaucht, wobei das Radionuklid Sm-153, Dy-165, Ho-166, Er-169, P-32, Y-90, I-131, Re-186, Re-188, Pd-103 und/oder Au-198 als beta-Strahlung emittierendes Nuklid und/oder Ir-192, Co-57, Co-60, V-48 und/oder I-125 als gamma-Strahlung emittierendes Nuklid umfaßt; und worin das Trägermaterial ein oder mehrere Polymer(e) aus der Gruppe Polyurethan-Polymer, Latex bildendes Polymer, Kautschuk, Butyl-Kautschuk, Polymer des Acryl-Typs, Polymer des Chloropren-Typs, Polymer des PVA-Typs und Polymer des Nylon-Typs umfaßt; und
- (b) die nach dem Herausnehmen des Ballons aus der Lösung auf diesem verbleibende Lösung in einen Film auf der Ballon-Oberfläche überführt, worin man den Film durch Verdampfen des Lösungsmittels herstellt.

**[0023]** Im Rahmen der Erfindung wurde nämlich versucht, ein mit Radioaktivität versehenes Ballon-Dilatations-Kathetersystem zu entwickeln, mit dem eine Restenose nach einer transluminalen Koronar-Angioplastie wirksam verhindert werden kann. Genauer gesagt, wurde nämlich ein in dem Kathetersystem verwendeter, Radioaktivität umfassender Ballon durch ein Verfahren hergestellt, im Rahmen

dessen Radionuklid-Verbindungen mit einem Träger, gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels, gemischt wurden, der Ballon in die Misch-Lösung eingetaucht und anschließend aus dieser entnommen wurde und die nach dem Herausnehmen des Ballons aus der Lösung auf diesem verbleibende Lösung in einen Film auf der Ballon-Oberfläche überführt wurde, beispielsweise durch Trocknen unter Verdampfen des Lösungsmittels.

**[0024]** Infolge dieser Verfahrensweise enthält der Ballon auf seiner Oberfläche Radionuklide in Form eines Films aus dem Radionuklide umfassenden Trägermaterial. Es wurde bei Untersuchungen mit einem derartigen Ballon-Dilatations-Katheter gefunden, daß bei dessen Verwendung eine Restenose bei üblicherweise eine Restenose mit sich bringenden Gefäß-Erkrankungen wirksam verhindert werden kann.

**[0025]** In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der radioaktive Ballon von einem Film umgeben, in dem als Radionuklid ein beta-Strahlen emittierendes Radionuklid oder ein gamma-Strahlen emittierendes Radionuklid oder auch mehrere der genannten Radionuklide, gegebenenfalls auch aus beiden der vorstehend genannten Gruppen, enthalten sind. Es ist erfindungsgemäß besonders bevorzugt, daß als beta-Strahlung emittierendes Radionuklid eines oder mehrere der folgenden Elemente verwendet werden: Sm-153, Dy-165, Ho-166, Er-169, P-32, Y-90, I-131, Re-186, Re-188, Pd-103 und Au-198. Besonders bevorzugt ist es gleichfalls, daß als gamma-Strahlung emittierendes Radionuklid eines der folgenden Elemente verwendet wird: Ir-192, Co-57, Co-60, V-48 und I-125.

**[0026]** Im Rahmen der Herstellung des erfindungsgemäßen Ballons für ein Ballon-Dilatations-Kathetersystem zur Strahlungstherapie ist es bevorzugt, daß man den Ballon nach dem Herausnehmen aus der einen oder mehrere Radionuklid(e) und ein Trägermaterial umfassenden Lösung in horizontaler Position hält und zur Ausbildung des Films auf der Ballon-Oberfläche trocknet. Dies geschieht in dem Fall, in dem ein Lösungsmittel verwendet wird, bevorzugt unter Verdampfen des verwendeten Lösungsmittels.

**[0027]** Das den mit einem Film aus einem Trägermaterial und einem oder mehreren Radionuklid(en) umgebenden Ballon umfassende Ballon-Dilatations-Kathetersystem kann erfindungsgemäß zur Behandlung von Gefäß-Stenosen verwendet werden, wie sie bei Gefäß-Krankheiten wie beispielsweise Arteriosklerose auftreten.

#### Ausführungsbeispiel

**[0028]** Die Erfindung wird weiter anhand der beigelegten Figuren erläutert. Darin zeigen:

**[0029]** – [Fig. 1](#) einen radioaktiven Ballon gemäß der vorliegenden Erfindung, der in einem Ballon-Dilatations-Kathetersystem für die Strahlungstherapie bzw. Strahlenbehandlung verwendet wird;

**[0030]** – [Fig. 2](#) einen im Handel erhältlichen Ballon sowie das mit ihm verbundene Abgabesystem; und

**[0031]** – [Fig. 3](#) den erfindungsgemäß Ballon sowie das mit ihm verbundene Abgabesystem.

**[0032]** Die Erfindung wird nachfolgend weiter im einzelnen beschrieben, wobei es jedoch nicht beabsichtigt ist, die Erfindung auf die bevorzugten Ausführungsformen zu beschränken.

**[0033]** Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird ein radioaktiver Ballon bereitgestellt, wie er in einem Ballon-Dilatations-Kathetersystem verwendet wird. Dieser ist von einem flexiblen Film umgeben, der Radionuklide enthält. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der radioaktive Ballon von einem Film aus einem elastischen, dehnbaren Polymer umgeben, der auf der Oberfläche des Ballons abgeschieden wurde.

**[0034]** Als Trägermaterial für den den Ballon umgebenden Film werden bevorzugt ein oder mehrere Polymer(e) verwendet, die die Ausbildung eines flexiblen Films auf der Ballon-Oberfläche ermöglichen, insbesondere ein oder mehrere solches) Polymer(e), das/die die Ausbildung eines elastischen, dehnbaren Polymerfilms auf der Ballon-Oberfläche erlaubt/erlauben. Bevorzugte Beispiele für derartige Polymere sind Polyurethane, Latex bildende Polymere wie Kautschuke, z.B. Butyl-Kautschuk, Polymere des Acryl-Typs, Polymere des Chloropren-Typs, Polymere des PVA-Typs (Polyvinylalkohol) oder Polymere des Nylon-Typs.

**[0035]** Der den Ballon umgebende Film umfaßt neben dem Trägermaterial eines oder mehrere Radionuklide. Deren Eignung zur Verwendung im Rahmen der vorliegenden Erfindung richtet sich allgemein danach, ob mit der von ihnen abgegebenen Strahlung eine Restenose behandelte Gefäße wirksam verhindert werden kann.

**[0036]** Bevorzugterweise werden von den erfindungsgemäß verwendeten Radionukliden beta-Strahlen, gamma-Strahlen oder auch beide Arten von Strahlen abgegeben. Dementsprechend können auch entweder allein beta-Strahlung abgebende Radionuklide oder allein gamma-Strahlung abgebende Radionuklide oder eines oder mehrere Radionuklide aus der Gruppe beta-Strahlung abgebende Radionuklide und gamma-Strahlung abgebende Radionuklide verwendet werden. Erfindungsgemäß wird/werden ein bzw. mehrere derartiges) Radionuklide) in dem den Ballon umgebenden Film dispergiert. Sie

können glatte Muskelzellen des jeweiligen Blutgefäßes auflösen. Daher kann bei einer Operation grundsätzlich eine Restenose nicht induziert werden.

**[0037]** Bevorzugte beta-Strahlung emittierende Radionuklide sind erfindungsgemäß die Nuklide Sm-153, Dy-165, Ho-166, Er-169, P-32, Y-90, I-131, Re-186, Re-188, Pd-103 und Au-198. Bevorzugte gamma-Strahlung emittierende Radionuklide sind erfindungsgemäß Ir-192, Co-57, Co-60, V-48 und I-125. Allgemein können zum Einbringen in den den radioaktiven Ballon umgebenden Film die meisten Radionuklide verwendet werden, die auch bereits im Stand der Technik als für die Therapie nützliche Radionuklide bekannt sind.

**[0038]** Die Herstellung des radioaktiven Ballons in dem Ballon-Dilatations-Kathetersystem zur Strahlungstherapie gemäß der vorliegenden Erfindung erfolgt allgemein in der Weise, daß man einen beta-Strahlung emittierende Nuklide oder gamma-Strahlung emittierende Nuklide oder beide enthaltenden flexiblen Film auf der Oberfläche des Ballons für das Ballon-Dilatations-Kathetersystem abscheidet und dort zum Haften bringt. Dies geschieht in der Weise, daß man

- (a) den Ballon des Ballon-Dilatations-Kathetersystems in eine Lösung eintaucht, die ein Trägermaterial und wenigstens eine Radionuklid-Verbindung enthält; und
- (b) die nach dem Herausnehmen des Ballons aus der Lösung auf diesem verbleibende Lösung in einen Film auf der Ballon-Oberfläche überführt.

**[0039]** Dazu wird/werden ein oder mehrere für die Behandlung geeignetes) Radionuklid(e) vorab mit einem geeigneten Trägermaterial gemischt. Dies geschieht in einer bevorzugten Ausführungsform in der Weise, daß eine oder mehrere Radionuklid-Verbindungen) und wenigstens ein Trägermaterial unter Verwendung eines Lösungsmittels oder einer Lösungsmittel-Mischung gelöst werden. Als Lösungsmittel sind in einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung Tetrahydrofuran (THF) und/oder Dimethylformamid (DMF) geeignet.

**[0040]** Der Ballon des Ballon-Dilatations-Kathetersystems wird in eine derartige Lösung direkt eingetaucht und nach dem Eintauchen aus dieser Lösung herausgenommen. Dabei wird er bevorzugt horizontal gehalten. Die auf der Oberfläche des Ballons verbleibende Lösung wird in einen Film auf der Ballon-Oberfläche überführt. Dies geschieht bevorzugt durch Verfestigen des in der Lösung enthaltenen Materials, beispielsweise durch Verdampfen des Lösungsmittels. Wenn in dem ersten Verfahrensschritt die Radionuklide gut mit dem Trägermaterial und/oder dem Lösungsmittel gemischt wurden und damit das/die Radionuklid(e) homogen in der Lösung verteilt wurden, kann auf diesem Wege ein flexibler,

auf der Ballon-Oberfläche gut haftender Film aus dem Trägermaterial und dem/den Radionuklid(en) gebildet werden, der auf der Ballon-Oberfläche gut fixiert ist und sich nicht von dieser ablöst. Aufgrund der guten Haftung auf der Ballon-Oberfläche ist die Verwendung eines die Haftung verbessernden Mittels zum Verhindern eines Abtrennens des Films nicht nötig.

**[0041]** Der durch diese Verfahrensschritte gebildete Film weist vorzugsweise eine Dicke von 40 bis 100 um auf.

**[0042]** Ein für den gewünschten Zweck geeigneter radioaktiver Ballon kann erfindungsgemäß auch hergestellt werden durch ein Verfahren, das die Schritte umfaßt, daß man durch Mischen einer oder mehrerer Radionuklid-Verbindungen) mit einem Trägermaterial einen Film herstellt, den Film beschichtungsmäßig auf einen nicht-radioaktiven Ballon aufbringt und den Film in geeigneter Weise auf der Oberfläche des Ballons befestigt. Hierfür kann vorzugsweise ein die Haftung vermittelndes Material wie beispielsweise ein Haftmittel auf Epoxid-Basis verwendet werden.

**[0043]** Der radioaktive Ballon kann in jeder denkbaren Form und Größe hergestellt werden, wie sie für den gewünschten Zweck angepaßt und geeignet ist, d.h. zu verhindern, daß nach einer Angioplastie Blutgefäße infolge der Zellpropagation einer Restenose unterliegen.

**[0044]** Erfindungsgemäß ist es besonders bevorzugt, den radioaktiven Ballon in einem Ballon-Dilatations-Kathetersystem zur Strahlungstherapie zu verwenden, beispielsweise zum Verhindern einer Restenose, wie sie bei Gefäß-Erkrankungen auftritt, z.B. bei einer Arteriosklerose.

**[0045]** Dazu wird der wie oben beschrieben hergestellte radioaktive Ballon in ein Ballon-Dilatations-Kathetersystem eingebaut und auf üblichem Wege in der Dilatationsbehandlung verwendet. Dies geschieht beispielsweise bei einer transluminalen Koronar-Angioplastie, bei der Blutgefäße gedehnt werden und dadurch der Blutfluß erleichtert wird, um die Proliferation von glatten Muskelzellen und eine Gefäß-Restenose wirksam zu verhindern.

**[0046]** Die Erfindung wird durch die folgenden praktischen und gegenwärtig bevorzugten, in Form von Beispielen abgefaßten Ausführungsformen veranschaulicht, die jedoch nicht als beschränkend zu verstehen sind.

## Beispiele

### Beispiel 1

Herstellung eines radioaktiven Ballons mit einem Ho-166 enthaltenden Film unter Anwendung des Vor-Bestrahlungsverfahrens

**[0047]** Um einen ein Radionuklid enthaltenden radioaktiven Ballon herzustellen, wurde  $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  mit Neutronen in einem Kernreaktor bestrahlt und dadurch in  $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  umgewandelt.

**[0048]** 2,4 g  $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  und 2,4 g Polyurethan (PU) wurden vollständig in einer Lösungsmittel-Mischung aus 4 ml Dimethylformamid (DMF) und 40 ml Tetrahydrofuran (THF) bei Raumtemperatur gelöst.

**[0049]** Ein Ballon wurde in die PU und das Radionuklid enthaltende Lösung eingetaucht und herausgenommen. Nach 3 h war das THF-Lösungsmittel, das stark flüchtig ist, verdampft, und es war eine das Radionuklid enthaltende Filmschicht auf der Ballon-Oberfläche entstanden. Die Schicht hatte eine Dicke von 45 um.

**[0050]** Der wie vorstehend beschrieben hergestellte radioaktive Ballon wurde in das Ballon-Dilatations-Kathetersystem eingebaut. Die Anordnung hatte den in [Fig. 3](#) gezeigten Aufbau.

### Beispiel 2

Herstellung eines radioaktiven Ballons mit einem Ho-166 enthaltenden Film

**[0051]** Um einen radioaktiven Ballon für ein Ballon-Dilatations-Kathetersystem herzustellen, in dessen Schicht Radionuklide enthalten sind, wurden 2,4 g  $^{166}\text{Ho}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  und 2,4 g Polyurethan (PU) vollständig in einer Lösungsmittel-Mischung aus 4 ml Dimethylformamid (DMF) und 40 ml Tetrahydrofuran (THF) bei Raumtemperatur gelöst.

**[0052]** Der Ballon eines Ballon-Dilatations-Kathetersystems wurde in die das Radionuklid und PU enthaltende Lösung eingetaucht und wieder herausgenommen. Man hielt den Ballon horizontal. Nach 3 h war das THF-Lösungsmittel, das in starkem Maße flüchtig ist, verdampft. Auf der Oberfläche des Ballons war eine flexible Filmschicht gebildet worden, die das Radionuklid und PU enthielt. Die Schicht hatte eine Dicke von 60 um.

**[0053]** Wie oben beschrieben, findet in dem Ballon-Dilatations-Kathetersystem ein Ballon mit einem radioaktiven Material Anwendung. Dieses radioaktive Material wird beschichtungsmäßig auf die Oberfläche

des Ballons aufgebracht und findet nicht – wie im Stand der Technik – Anwendung zum Expandieren des Ballons. So kann mit dem einen derartigen Ballon umfassenden Kathetersystem grundsätzlich das Einfließen von radioaktivem Material in den Körper verhindert werden, das hervorgerufen wird, wenn ein Ballon des Standes der Technik während der Durchführung der Angioplastie reißt. wie dies für mit radioaktiver Flüssigkeit gefüllte Ballons beschrieben wurde. Da nur eine minimale Menge an radioaktivem Material beschichtungsmäßig auf den Ballon aufgebracht wird, kann die Menge an für die Behandlung nicht essentieller Strahlung, die der Patient wie auch die mit dem Katheter Hantierenden erhalten, reduziert werden. Die Verletzungsstelle des Blutgefäßes kann direkt und aus nächster Nähe effizient mit Strahlung beaufschlagt werden.

### Patentansprüche

1. Radioaktiver Ballon für ein Ballon-Dilatations-Kathetersystem zur Strahlungstherapie, wobei der Ballon von einem ein oder mehrere Radionuklid(e) und ein Trägermaterial umfassenden Film umgeben ist, wobei

– das Radionuklid Sm-153, Dy-165, Ho-166, Er-169, P-32, Y-90, I-131, Re-186, Re-188, Pd-103 und/oder Au-198 als beta-Strahlung emittierendes Nuklid und/oder Ir-192, Co-57, Co-60, V-48 und/oder I-125 als gamma-Strahlung emittierendes Nuklid umfaßt; und

– worin das Trägermaterial ein oder mehrere, aus einer Lösung einen Film bildendes) Polymer(e) aus der Gruppe Polyurethan-Polymer, Latex bildendes Polymer, Kautschuk, Butyl-Kautschuk, Polymer des Acryl-Typs, Polymer des Chloropren-Typs, Polymer des PVA-Typs und Polymer des Nylon-Typs umfaßt.

2. Radioaktiver Ballon nach Anspruch 1, worin der Film eine Dicke von 40 bis 100 µm aufweist.

3. Verfahren zur Herstellung eines Ballons für ein Ballon-Dilatations-Kathetersystem zur Strahlungstherapie, das die Schritte umfaßt, daß man

(a) den Ballon des Ballon-Dilatations-Kathetersystems in eine ein Trägermaterial und wenigstens eine Radionuklid-Verbindung enthaltende Lösung eintaucht, wobei das Radionuklid Sm-153, Dy-165, Ho-166, Er-169, P-32, Y-90, I-131, Re-186, Re-188, Pd-103 und/oder Au-198 als beta-Strahlung emittierendes Nuklid und/oder Ir-192, Co-57, Co-60, V-48 und/oder I-125 als gamma-Strahlung emittierendes Nuklid umfaßt; und worin das Trägermaterial ein oder mehrere Polymer(e) aus der Gruppe Polyurethan-Polymer, Latex bildendes Polymer, Kautschuk, Butyl-Kautschuk, Polymer des Acryl-Typs, Polymer des Chloropren-Typs, Polymer des PVA-Typs und Polymer des Nylon-Typs umfaßt; und

(b) die nach dem Herausnehmen des Ballons aus der Lösung auf diesem verbleibende Lösung in einen

Film auf der Ballon-Oberfläche überführt, worin man den Film durch Verdampfen des Lösungsmittels herstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 3, worin man als Lösungsmittel Dimethylformamid und/oder Tetrahydrofuran verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder Anspruch 4, worin man den Film in einer Dicke von 40 bis 100 µm ausbildet.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Fig. 1

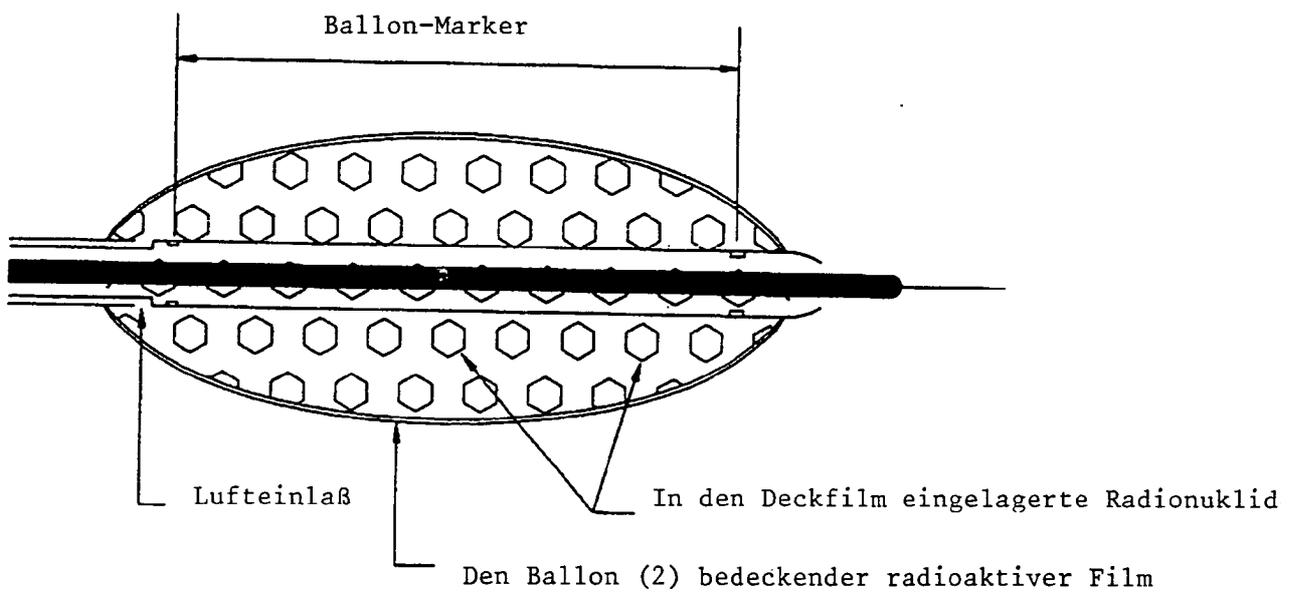


Fig. 2

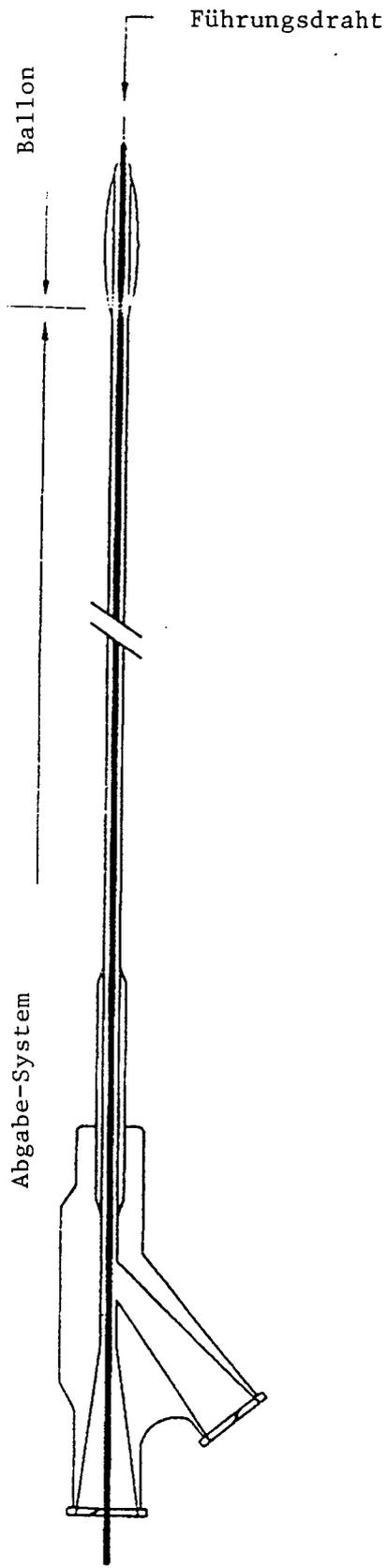


Fig. 3

