

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. August 2008 (28.08.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/101486 A2

- (51) **Internationale Patentklassifikation:**
A61L 29/16 (2006.01) A61L 31/16 (2006.01)
- (21) **Internationales Aktenzeichen:** PCT/DE2008/000301
- (22) **Internationales Anmeldedatum:**
20. Februar 2008 (20.02.2008)
- (25) **Einreichungssprache:** Deutsch
- (26) **Veröffentlichungssprache:** Deutsch
- (30) **Angaben zur Priorität:**
10 2007 008 479.1
21. Februar 2007 (21.02.2007) DE
60/903,298 26. Februar 2007 (26.02.2007) US
- (71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** EUROCOR GMBH [DE/DE]; Rheinwerkallee 2, 53227 Bonn (DE).
- (72) **Erfinder; und**
- (75) **Erfinder/Anmelder (nur für US):** ORLOWSKI, Michael [DE/DE]; Am Büchel 75, 53173 Bonn (DE).
- (74) **Anwalt:** ARTH, Hans-Lothar; ABK Patentanwälte, Jasminweg 9, 14052 Berlin (DE).
- (81) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) **Title:** COATED EXPANDABLE SYSTEM

(54) **Bezeichnung:** BESCHICHTETES EXPANDIERBARES SYSTEM

(57) **Abstract:** The invention relates to an expandable system comprising a catheter balloon and a crimped stent. Said system combines fast release kinetics of one active substance and slow release kinetics of a second active substance since the catheter balloon is coated with a first active substance that is suitable for fast release while the stent is coated with a second active substance which is suitable for slow release. In a preferred embodiment, the catheter balloon is coated with a cytotoxic amount of a first active substance while the stent is coated with a cytostatic amount of a second active substance.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft ein expandierbares System aus Katheterballon mit einem gekrimpten Stent, wobei dieses System eine schnelle Freisetzungskinetik eines Wirkstoffs mit einer langsamen Freisetzungskinetik eines zweiten Wirkstoff kombiniert, da der Katheterballon mit einem ersten Wirkstoff geeignet für eine schnelle Freisetzung und der Stent mit einem zweiten Wirkstoff geeignet für eine langsamere Freisetzung beschichtet ist. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist der Katheterballon mit einer zytotoxischen Menge eines ersten Wirkstoffs und der Stent mit einer zytostatischen Menge eines zweiten Wirkstoffs beschichtet.



WO 2008/101486 A2

Beschichtetes Expandierbares System

Die vorliegende Erfindung betrifft ein expandierbares System aus Katheterballon mit einem gekrimpten Stent, wobei dieses System eine schnelle Freisetzungskinetik
5 eines Wirkstoffs mit einer langsamen Freisetzungskinetik eines zweiten Wirkstoff kombiniert, da der Katheterballon mit einem ersten Wirkstoff geeignet für eine schnelle Freisetzung und der Stent mit einem zweiten Wirkstoff geeignet für eine langsamere Freisetzung beschichtet ist.

10 Die Implantation von Stents ist heutzutage ein gängiger chirurgischer Eingriff zur Behandlung von Stenosen. Dabei ist noch immer eine sehr häufige Komplikation die sogenannte Restenose, d.h. der Wiederverschluss des Gefäßes. Eine genaue begriffliche Beschreibung der Restenose ist in der Fachliteratur nicht aufzufinden. Die am häufigsten verwendete morphologische Definition der Restenose ist
15 diejenige, die nach erfolgreicher PTA (perkutane transluminale Angioplastie) die Restenose als eine Reduktion des Gefäßdurchmessers auf weniger als 50% des normalen festlegt. Hierbei handelt es sich um einen empirisch festgelegten Wert, dessen hämodynamische Bedeutung und Beziehung zur klinischen Symptomatik einer soliden wissenschaftlichen Basis entbehrt. In der Praxis wird häufig die
20 klinische Verschlechterung eines Patienten als Zeichen einer Restenose des vormals behandelten Gefäßabschnitts angesehen.

Die Restenose nach einer Stentimplantation ist eine der Hauptursachen für einen erneuten Krankenhausaufenthalt. Die während der Implantation des Stents
25 verursachten Gefäßverletzungen rufen Entzündungsreaktionen hervor, die für den Heilungsprozeß in den ersten sieben Tagen eine entscheidende Rolle spielen. Die hierbei ablaufenden Prozesse sind unter anderem mit der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren verbunden, womit eine verstärkte Proliferation der glatten Muskelzellen eingeleitet wird und damit schon kurzfristig zu einer Restenose, einem
30 erneuten Verschuß des Gefäßes aufgrund unkontrollierten Wachstums führen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Beobachtung zugrunde, dass Ausmaß und Auftreten einer Restenose insbesondere durch die erste Woche nach der Stentimplantation bestimmt werden und es daher von besonderer Wichtigkeit ist,
35 Entzündungen während dieser ca. ersten 7 Tage nach erfolgter Stentimplantation möglichst gut zu behandeln.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein System bereitzustellen, welches eine vollflächige Versorgung des stenosierten Gewebes mit einem Wirkstoff in hoher

Konzentration unmittelbar nach Dilatation und eine geringe Wirkstoffzufuhr einige Zeit nach der Dilatation gewährleistet.

5 Die Aufgabe wird durch die technische Lehre der unabhängigen Patentansprüche gelöst. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung und den Beispielen.

10 Die vorliegende Erfindung offenbart ein expandierbares System aus einem Katheterballon mit einem aufgesetzten, gekrimpten Stent, wobei sich auf dem Katheterballon ein Wirkstoff mit einer anderen Freisetzungskinetik als auf dem Stent befindet.

15 Der Begriff "unterschiedliche Freisetzungskinetik" bezieht sich insbesondere auf die Geschwindigkeit der Freisetzung beider Wirkstoffe.

20 Erfindungsgemäß ist der Katheterballon vorzugsweise vollflächig mit einem Wirkstoff beschichtet. Der Begriff "Wirkstoff" bezieht sich insbesondere auf die weiter unter erwähnten antiproliferativen, antiinflammatorischen, antiangiogenen, zytostatischen, zytotoxischen, antithrombotischen, antiinflammatorischen und/oder Antirestenosewirkstoffe.

25 Der Begriff "vollflächige Beschichtung" bedeutet, dass der Katheterballon weitgehend über seine gesamte Länge beschichtet ist, welche auch über die Länge des Stents hinausgehen kann und somit das verengte Gefäßsegment vollflächig mit Wirkstoff versorgen kann. Im Gegensatz zu herkömmlichen Systemen mit beschichteten Stents kann Wirkstoff nur vom Stent an das unmittelbar angrenzende Gewebe abgegeben werden. Beim erfindungsgemäßen System wird Wirkstoff vom Stent und zudem vom Katheterballon in den Zwischenräumen zwischen den Stentstreben im expandierten Zustand abgegeben.

30 Erfindungsgemäß kann sich auf dem Katheterballon ein anderer Wirkstoff befinden als auf dem Stent, wobei jedoch auch derselbe Wirkstoff auf dem Katheterballon und dem Stent jedoch in unterschiedlichen Konzentrationen verwendet werden kann.

35 Somit beziehen sich die Begriffe "ein erster Wirkstoff" und "ein zweiter Wirkstoff" auf mindestens zwei unterschiedliche Wirkstoffe oder auf denselben Wirkstoff in zwei unterschiedlichen Konzentrationen. Mindestens zwei Wirkstoffe bedeutet wiederum, dass sich auf dem Katheterballon auch zwei oder mehr Wirkstoffe und auf dem Stent

ein oder mehr Wirkstoffe oder auf dem Stent zwei oder mehr Wirkstoffe und auf dem Katheterballon ein oder mehr Wirkstoffe befinden können.

5 Somit weist das expandierbare System vorzugsweise eine Kombination von zwei Wirkstoffen mit unterschiedlicher Freisetzungskinetik oder nur einen Wirkstoff in zwei unterschiedlichen Konzentrationen und mit unterschiedlicher Freisetzungskinetik auf.

10 Ferner ist erfindungsgemäß bevorzugt, wenn der mindestens eine Wirkstoff vom Katheterballon schneller abgegeben bzw. freigesetzt bzw. auf die Gefäßwand übertragen wird, als der mindestens eine Wirkstoff auf dem Stent. Die Freisetzungsrate des mindestens einen Wirkstoffs auf dem Stent sollte daher langsamer sein als die Freisetzungsrate des mindestens einen Wirkstoffs auf dem Katheterballon.

15 Bevorzugt ist, wenn die Freisetzungsrate des mindestens einen Wirkstoffs auf dem Katheterballon derart ist, dass mindestens 10 Gew.-% der Menge des auf dem Katheterballon befindlichen Wirkstoffs innerhalb von einer Minute, bevorzugt innerhalb von 45 Sekunden, weiter bevorzugt innerhalb von 30 Sekunden und insbesondere bevorzugt innerhalb von 20 Sekunden abgegeben werden, wobei unter
20 Abgabe vorzugsweise die Übertragung auf die Gefäßwand verstanden werden soll.

Bezieht man die Freisetzungskinetik auf einen Zeitraum von 30 Sekunden, so werden innerhalb dieses Zeitraums vorzugsweise 5 Gew.-%, weiter bevorzugt vorzugsweise 10 Gew.-%, noch weiter bevorzugt vorzugsweise 15 Gew.-% und
25 insbesondere bevorzugt 20 Gew.-% des Wirkstoffs auf dem Katheterballon zum Zeitpunkt der Dilatation abgegeben, wobei unter Abgabe vorzugsweise die Übertragung auf die Gefäßwand verstanden werden soll.

30 Ferner ist bevorzugt, wenn auf dem Katheterballon eine 5 mal höhere, bevorzugt eine 10 mal höhere, weiter bevorzugt eine 20 mal höhere und insbesondere bevorzugt eine 30 mal höhere Molmenge an Wirkstoff aufgebracht wird als auf dem Stent.

35 Ferner ist bevorzugt, wenn sich auf dem Katheterballon eine zytotoxische Menge eines Wirkstoffs und auf dem Stent eine zytostatische Menge eines Wirkstoffs befindet.

Dadurch wird gewährleistet, dass unmittelbar nach der Dilatation eine große Menge an Wirkstoff auf die Gefäßwand übertragen wird, wodurch erst einmal das

Zellwachstum insbesondere der glatten Muskelzellen, welche für die Restenose hauptverantwortlich sind, gestoppt wird und die auf dem Stent befindliche zytostatische Menge eines Wirkstoffe sorgt danach für ein kontrolliertes Einwachsen des Stents in die Gefäßwand, da die Zellen nicht abgetötet sondern nur deren
5 Wachstum reduziert wird.

Somit stellt das erfindungsgemäße expandierbare System eine Kombination aus Katheterballon mit Stent bereit, welches in der Lage ist, eine Kombinationstherapie mit zwei Wirkstoffen oder mit einem Wirkstoff in unterschiedlichen Konzentrationen
10 zur Verfügung zu stellen.

Das erfindungsgemäße System kann zudem in zwei Varianten bereitgestellt werden, nämlich eine Ausführungsform mit einem biostabilen Stent und eine Ausführungsform mit einem bioresorbierbaren Stent.
15

Bei der Ausführungsform mit beschichtetem Katheterballon und darauf gekrimptem beschichtetem nicht-bioresorbierbaren, d.h. biostabilen Stent wird ein Stent aus den üblichen vorzugsweise metallischen Materialien verwendet.

20 Der Begriff „nicht-bioresorbierbar“ bedeutet, dass der Stent ein Dauerimplantat darstellt, welches unter physiologischen Bedingungen nicht oder nur sehr langsam aufgelöst wird. Derartige Stents sind beispielsweise aus medizinischem Edelstahl, Titan, Chrom, Vanadium, Wolfram, Molybdän, Gold, Nitinol, Magnesium, Zink, Legierungen der vorgenannten Metalle sowie Keramiken oder auch biostabilen
25 Polymeren.

Bei der Ausführungsform mit beschichtetem Katheterballon und darauf gekrimptem bioresorbierbaren, d.h. bioabbaubaren oder biodegradierbaren Stent wird ein Stent aus einer bioabbaubaren Metalllegierung oder einem biodegradierbaren Polymer
30 verwendet, wobei dieser Stent mit einer reinen Wirkstoffschicht beschichtet sein kann und/oder in dem bioabbaubaren Material selbst ein oder mehrere Wirkstoffe eingebracht oder eingelagert werden können und/oder der bioresorbierbare Stent mit einer bioabbaubaren Beschichtung enthaltend ein oder mehrere Wirkstoffe beschichtet sein kann.

35

Beschichteter Katheterballon mit beschichtetem biostabilem Stent

Diese Variante bietet ein ideales System einen stark verengten Körperdurchgang wie beispielsweise Gallenwegen, Speiseröhre, Harnwegen, Bauchspeicheldrüse,

Nierenwege, Lungenwege, Luftröhre, Dünndarm sowie Dickdarm und insbesondere Blutgefäße mit einem dauerhaften Stent offen zu halten, welcher vorzugsweise eine Beschichtung mit einer zytostatischen Dosis eines Wirkstoffs aufweist.

- 5 Der Katheterballon gemäß dieser Variante ist mit einer reinen Wirkstoffschicht oder einem Träger enthaltend einen Wirkstoff beschichtet und bei der Dilatation wird zum einen der Stent gesetzt und zum anderen mindestens über die gesamte Länge des Stents und vorteilhafter Weise noch darüber hinaus ein Wirkstoff appliziert, der für ein kontrolliertes Einwachsen und eine Verhinderung der Überwucherung des Stents mit vor allem glatten Muskelzellen sorgt. Als Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch
10 können die unten genannten Wirkstoffe und insbesondere Paclitaxel und/oder Rapamycin eingesetzt werden.

- Vorzugsweise wird der Katheterballon mit Wirkstoff ohne oder mit Trägersystem so
15 beschichtet, dass die Ballonbeschichtung über beide Stentenden hinausreicht und vorzugsweise 10-20% der Gesamtlänge des Stents über ein Ende des Stents hinausreicht. Dadurch wird bei der Dilatation der Wirkstoff auch auf den Gefäßbereich an beiden Enden des Stents übertragen, wo der Stent nicht mehr hinreicht und es wird Wirkstoff ganzflächig auf die Gefäßwand übertragen, welche
20 zwischen den sich aufweitenden bzw. aufgeweiteten Stentstreben liegt.

- Diese Ausführungsform hat den Vorteil, dass die Stentoberfläche einen Wirkstoff aufweist, der jedoch vorzugsweise die glatten Muskelzellen nicht abtötet sonder nur deren Wachstum hemmt und somit keine Zellen abtötet, welche unmittelbar mit der
25 Stentoberfläche in Verbindung treten. Hingegen wird in die Zwischenräume zwischen den Stentstreben und auch an den Enden bzw. in den beiden über die Stentenden hinausgehenden Bereiche der Gefäßwand genügend Wirkstoff appliziert, so dass gerade das zu schnelle Überwachsen des Stents, welches in den Zwischenräumen der Stentstreben beginnt und sich in das Innere des Stents fortsetzt
30 und zur In-Stent-Restenose führt, eingedämmt bzw. auf ein kontrolliertes Maß reduziert wird.

- Während ein wirkstoffbeschichteter Stent den Wirkstoff nur von seiner Oberfläche und nicht aus den Zwischenräumen der Stentstreben oder an den Enden des Stent
35 bzw. dem darüber hinausgehenden Bereich und zudem gerade auf das anliegende Gewebe abgibt, welches gar nicht inhibiert oder abgetötet werden soll, wird gemäß dieser Variante der Wirkstoff genau dort appliziert, wo er benötigt wird.

Somit wird vorzugsweise der Katheterballon mit dem Wirkstoff mit oder ohne Träger beschichtet und danach ein beschichteter Stent auf den Ballon gekrimpt. Geeignete Trägersysteme für den Wirkstoff auf dem Katheterballon als auch auf dem Stent werden weiter unter eingehender beschrieben.

5

Die Ausführungsform mit einem bioresorbierbaren Stent wird zukünftig wohl immer wichtiger werden, da diese Ausführungsform kein Dauerimplantat darstellt. Diese Ausführungsform verwendet biologisch abbaubare, d.h. bioresorbierbare Stents. Solche unter physiologischen Bedingungen degradierbare Stents werden im Körper des Patienten innerhalb von einigen Wochen bis zu einem oder zwei Jahren vollständig abgebaut.

10

Biologisch abbaubare Stents bestehen aus Metallen wie beispielsweise Magnesium, Calcium oder Zink oder auch aus organischen Verbindungen wie beispielsweise Polyhydroxybutyrat, Chitosan oder Kollagen.

15

Ein bioresorbierbarer Metallstent aus überwiegend Magnesium ist in dem europäischen Patent EP 1 419 793 B1 offenbart. Die deutsche Offenlegungsschrift beschreibt Stents aus Magnesiumlegierungen und Zinklegierungen. Bioresorbierbare Stents aus Magnesium, Calcium, Titan, Zirkon, Niob, Tantal, Zink oder Silizium oder aus Legierungen oder Mischungen der vorgenannten Stoffe wird in der deutschen Offenlegungsschrift DE 198 56 983 A1 offenbart. Explizite Beispiele werden zu Stents aus einer Zink-Calcium-Legierung offenbart.

20

Weitere bioresorbierbare Metallstents aus Magnesium, Titan, Zirkon, Niob, Tantal, Zink und/oder Silizium als Komponente A und Lithium, Natrium, Kalium, Calcium, Mangan und/oder Eisen als Komponente B werden in der europäischen Patentanmeldung EP 0 966 979 A2 beschrieben. Explizite Beispiele werden zu Stents aus einer Zink-Titan-Legierung mit einem Titangewichtsanteil von 0,1 bis 1% und einer Zink-Calcium-Legierung mit einem Gewichtsverhältnis von Zink zu Calcium von 21:1 offenbart.

25

30

Ein biologisch degradierbarer Stent aus der organischen Verbindung Polyhydroxybutyrat (PHB) sowie anderen Polyhydroxyalkanoaten wird in den US-Patenten US 6,548,569 B1, US 5,935,506, US 6,623,749 B2, US 6,838,493 B2 sowie US 6,867,247 B2 offenbart.

35

Das US-Patent US 6,245,103 B1 nennt ferner Polydioxanone, Polycaprolactone, Polygluconate, Polymilchsäure-Polyethylenoxid-Copolymere, modifizierte Cellulose,

Collagen, Poly(hydroxybutyrate), Polyanhydride, Polyphosphoester sowie Polyaminosäuren als weitere geeignete bioabbaubare Stentmaterialien.

Das US-Patent US 6,991,647 B2 führt des weiteren Polyglycolsäure, Polylactide, Polyphosphatester und Poly-ε-Caprolactone als mögliche bioabbaubare organische Polymere an.

Grundsätzlich können biodegradierbare Stents aus folgenden Substanzen oder Gemischen der folgenden Substanzen hergestellt werden:

10 Polyvalerolactone, Poly-ε-Decalactone, Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide, Poly-ε-caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-para-dioxanone, Polyanhydride wie Polymaleinsäureanhydride, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, 15 Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly-β-Maleinsäure Polycaprolactonbutyl-acrylate, Multiblockpolymere wie z.B. aus Oligocaprolactondiole und Oligodioxanondiole, Polyetherester-multiblockpolymere wie z.B. PEG und Poly(butylenterephthalat. Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethyl-carbonate Polycaprolacton-glycolide, Poly(g-ethylglutamat), Poly(DTH-Iminocarbonat), 20 Poly(DTE-co-DT-carbonat), Poly(Bisphenol A-iminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycol-säuretrimethyl-carbonate, Polytrimethylcarbonate, Polyiminocarbonate, Poly(N-vinyl)-Pyrolidon, Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan] Polyhydroxypentan-säure, Polyanhydride, Polyethylenoxid-propylenoxid, weiche 25 Polyurethane, Polyurethane mit Aminosäurereste im Backbone, Polyetherester wie das Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren Copolymere, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, protein-basierte Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, modifiziertes Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure, Actinsäure, modifiziertes und unmodifiziertes 30 Fibrin und Casein, Carboxymethylsulfat, Albumin, desweiteren Hyaluronsäure, Heparansulfat, Heparin, Chondroitinsulfat, Dextran, β-Cyclodextrine, und Copolymere mit PEG und Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen Collagen-N-Hydroxysuccinimid, Modifikationen und Copolymere der vorgeannten Substanzen.

35

Bei der biologisch abbaubaren Ausführungsform wird nun ein solcher bioresorbierbarer Stent aus Metall oder organischen Polymeren auf einen beschichteten Katheterballon gekrimpt.

Die bioresorbierbare Variante hat den Vorteil, dass der Stent sich nach einer Zeitdauer von wenigen Wochen bis zu ca. 18 Monaten vollständig auflöst und somit kein dauerhafter Fremdkörper im Patienten zurückbleibt, der chronische Entzündungen verursachen könnte. Über den beschichteten Katheterballon wird
5 genügend Wirkstoff bei der Dilatation appliziert, dass der Stent zuerst einmal kontrolliert einwachsen kann und nach dem Einwachsen erst beginnt, sich derart zu zersetzen, dass keine Fragmente durch das Gefäß bzw. durch die Blutbahn weggespült werden können.

10 Ferner kann bei dieser Variante der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination auf die Stentoberfläche als reine Wirkstoffschicht aufgetragen werden oder in einer nicht-polymeren Matrix wie beispielsweise einem Kontrastmittel, Kontrastmittelgemisch oder Kontrastmittelanalogon auf der Stentoberfläche eingebettet werden oder sich in
15 einem polymeren Träger wie beispielsweise einem der oben genannten biologisch abbaubaren Polymeren auf der Stentoberfläche befinden und/oder auch in das biologisch abbaubare Stentmaterial selbst eingelagert oder eingearbeitet werden.

Dadurch ergeben sich gerade bei dieser Variante eine Fülle von Möglichkeiten, einen oder mehrere Wirkstoffe auf oder in den biologisch degradierbaren Stent
20 aufzubringen oder einzulagern. Natürlich besteht auch die Möglichkeit, in das biologisch abbaubare Stentmaterial, also in den Stent selbst einen oder mehrere Wirkstoffe einzubringen und diesen Stent zusätzlich mit einem Wirkstoff zu beschichten oder mit einem polymeren oder nicht-polymeren Träger enthaltend einen oder mehrere Wirkstoffe zu beschichten. Ferner kann der Stent oder die
25 wirkstoffenthaltende Schicht wiederum mit einer biologisch abbaubaren Barrierschicht oder hämokompatiblen Schicht versehen werden, so dass Zweischichtsysteme oder auch Mehrschichtsysteme mögliche Ausführungsformen darstellen.

30 Zudem sind auch Wirkstoffkombinationen dahingehend denkbar, dass eine Wirkstoffkombination in den Stent oder auf den Stent aufgetragen wird oder eine Wirkstoffkombination dadurch entsteht, dass sich in dem Stent ein anderer Wirkstoff befindet als auf dem Stent.

35 Ferner kann eine Wirkstoffkombination auch dadurch erreicht werden, dass sich derselbe Wirkstoff auf dem Stent und dem Katheterballon jedoch in unterschiedlichen Konzentrationen befindet, beispielsweise in einer zytotoxischen Dosis auf dem Katheterballon und einer zytostatischen Dosis auf und/oder in dem Stent.

Auf dem Katheterballon wird vorzugsweise ein Wirkstoff aufgetragen, welcher seine Wirkung innerhalb weniger Stunden oder Tage nach der Dilatation entfaltet, wobei auf dem Stent oder in dem biologisch abbaubaren Stent ein zweiter Wirkstoff vorzugsweise in einer anderen Konzentration aufgebracht oder eingebracht wird, der insbesondere eine Langzeitwirkung entfaltet und während der Zeit des biologischen Abbaus des Stents freigesetzt wird.

Insbesondere ist bevorzugt, wenn sich auf dem Katheterballon eine zytotoxische Dosis eines Wirkstoffs befindet und auf dem Stent und/oder in dem biologisch abbaubaren Stent eine zytostatische Dosis desselben oder eines anderen Wirkstoffs enthalten ist.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform enthält Paclitaxel auf dem Katheterballon in einer zytotoxischen Dosis und in einer polymeren Beschichtung auf einem Metallstent oder in einer biologisch abbaubaren Beschichtung auf dem bioresorbierbaren Stent in einer zytostatischen Konzentration.

Eine weitere insbesondere bevorzugte Ausführungsform ist eine Kombination von Paclitaxel in einer zytotoxischen oder einer zytostatischen Dosis auf dem Katheterballon und eine vorzugsweise zytostatische Dosis von Rapamycin auf oder in dem biologisch abbaubaren Stent.

Diese letztgenannten Kombinationen ermöglichen eine Kombinationstherapie mit einem schnell freigesetzten Wirkstoff in vorzugsweise hoher und/oder zytotoxischer Konzentration und einem langsam freigesetzten Wirkstoff in vorzugsweise niedriger und/oder zytostatischer Konzentration.

Die erfindungsgemäßen Ausführungsformen eignen sich für eine spontane Freisetzung (Spontanrelease) von relativ viel Wirkstoff, da die Zwischenräume der Stentstreben und die Zwischenräume zwischen der inneren Oberfläche des Stents und der Oberfläche des Katheterballons als Wirkstoffreservoir dienen, d.h. von der Katheterballonoberfläche wird bei der Dilatation zwischen den Stentstreben und vorzugsweise in den über die Stentenden hinausgehenden Bereiche der Gefäßwand genügend Wirkstoff appliziert, um erfolgreich Restenose zu verhindern.

Als Beschichtungslösung für den Katheterballon als auch den Stent eignen sich Lösungen aus z.B. Paclitaxel in Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Methanol / Ethanol-Gemischen oder von Rapamycin in Essigsäureethylester oder in Ethanol.

Selbstverständlich können auch andere Wirkstoffe verwendet werden, insbesondere die weiter unter aufgelisteten.

- 5 Es ist auch möglich, einen Träger in die Wirkstofflösung zu geben, wobei jedoch polymere Träger eher für den Stent als für den Katheterballon zu bevorzugen sind. Falls ein Trägersystem verwendet werden soll, so eignen sich eher nicht-polymere Träger wie beispielsweise Kontrastmittel oder Kontrastmittelanaloga als auch biologisch verträgliche organische Stoffe wie beispielsweise Aminosäuren, Zucker, Vitamine, Saccharide und dergleichen für die Beschichtung des Katheterballons.
- 10 Auch physiologisch verträgliche Salze können als Matrix zur Einlagerung des Wirkstoffs auf dem Katheterballon verwendet werden.

- Vorzugsweise wird der Ballon über die vom Stent bedeckte Oberfläche hinausgehend beschichtet. Vorzugsweise beträgt der über das Ende des Stents
- 15 hinausgehende beschichtete Bereich des Ballons nicht mehr als 20% der Gesamtlänge des Stents, vorzugsweise nicht mehr als 15% und insbesondere bevorzugt nicht mehr als 10% der Gesamtlänge des Stents.

- In der Regel ist eine vollflächige Beschichtung des Katheterballons vorteilhaft, d.h.
- 20 der Katheterballon wird vollflächig mit einer Beschichtung versehen. Die Beschichtung des Katheterballons kann ferner noch dahingehend ausgestaltet werden, dass die Beschichtung mit Wirkstoff nicht gleichmäßig erfolgt, sondern man einen Gradienten verwendet, d.h. ein Konzentrationsgefälle an Wirkstoff auf der Ballonoberfläche erzeugt wird. So kann beispielsweise in der Mitte des
- 25 Katheterballons eine größere Konzentration an Wirkstoff aufgebracht werden oder an einem oder beiden Enden des Katheterballons oder in der Mitte und an einem oder beiden Enden.

- Zudem kann auch nur an einer Stelle oder einem Teil des Katheterballons eine
- 30 höhere Wirkstoffkonzentration aufgebracht werden als auf der restlichen Oberfläche. Beliebige Variationen sind hier denkbar.

- Der mindestens eine antiproliferative, antiinflammatorische, antiangiogene, zytostatische, zytotoxische, antithrombotische, antiinflammatorische und/oder
- 35 Antirestenosewirkstoff befindet sich auf dem Katheterballon vorzugsweise entweder als reine Wirkstoffschicht bevorzugt in getrockneter Form oder eingelagert in eine polymere oder nicht-polymere Matrix, wobei die nicht-polymere Matrix bevorzugt ist.

Als nicht-polymere Matrix oder Beschichtung oder Träger können insbesondere Kontrastmittel und Kontrastmittelanaloga verwendet werden.

5 Kontrastmittel und Kontrastmittelanaloga haben die Eigenschaft, dass es sich um nicht polymere Verbindungen handelt, welche zudem in der Regel bereits eine klinische Zulassung besitzen, physiologisch weitgehend unbedenklich sind und dann eingesetzt werden können, wenn polymere Trägersysteme und Trägersubstanzen vermieden werden sollen.

10 Als Kontrastmittelanaloga werden kontrastmittelähnliche Stoffe bezeichnet, welche die Eigenschaften von Kontrastmitteln aufweisen, d.h. durch bei einer Operation einsetzbare bildgebende Verfahren sichtbar gemacht werden können.

15 Kontrastmittel und/oder Kontrastmittelanaloga enthalten zumeist Barium, Iod, Mangan, Eisen, Lanthan, Cer, Praseodym, Neodym, Samarium, Europium, Gadolinium, Terbium, Dysprosium, Holmium, Erbium, Thulium, Ytterbium und/oder Lutetium bevorzugt als Ionen in gebundener und/oder komplexierter Form.

20 Prinzipiell zu unterscheiden sind Kontrastmittel für verschiedene bildgebende Verfahren. Zum einen gibt es Kontrastmittel, die bei Röntgenuntersuchungen zum Einsatz kommen (Röntgenkontrastmittel) oder Kontrastmittel für magnetresonanztomographische Untersuchungen (MR-Kontrastmittel).

25 Im Falle von Röntgenkontrastmitteln handelt es sich um Substanzen, die entweder zu einer vermehrten Absorption einfallender Röntgenstrahlen gegenüber der umgebenden Struktur führen (sog. positive Kontrastmittel) oder einfallende Röntgenstrahlen vermehrt ungehindert durchlassen (sog. negative Kontrastmittel).

30 Bevorzugte Röntgenkontrastmittel sind diejenigen, welche zur Gelenkdarstellung (Arthrographie) und bei der CT (Computertomographie) eingesetzt werden. Der Computertomograph ist ein Gerät zur Aufnahme von Schnittbildern des menschlichen Körpers mit Hilfe von Röntgenstrahlen.

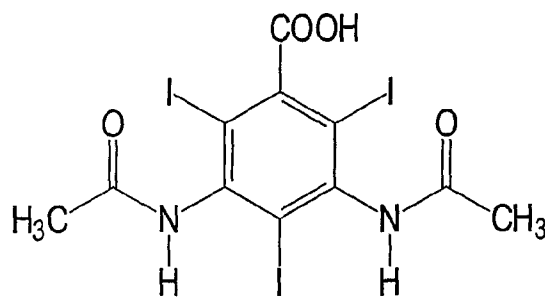
35 Obwohl erfindungsgemäß auch Röntgenstrahlung für die Detektion bei den bildgebenden Verfahren eingesetzt werden kann, ist diese Strahlung aufgrund ihrer Schädlichkeit nicht bevorzugt. Bevorzugt ist, wenn es sich bei der einfallenden Strahlung um nichtionisierende Strahlung handelt. Als bildgebende Verfahren werden Röntgenaufnahmen, Computertomographie (CT), Kernspintomographie und

Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt, wobei Kernspintomographie und Magnetresonanztomographie (MRT) bevorzugt sind.

Des weiteren sind iodhaltige Kontrastmittel bevorzugt, welche bei der Gefäßdarstellung (Angiographie und Phlebographie) und bei der CT (Computertomographie) verwendet werden.

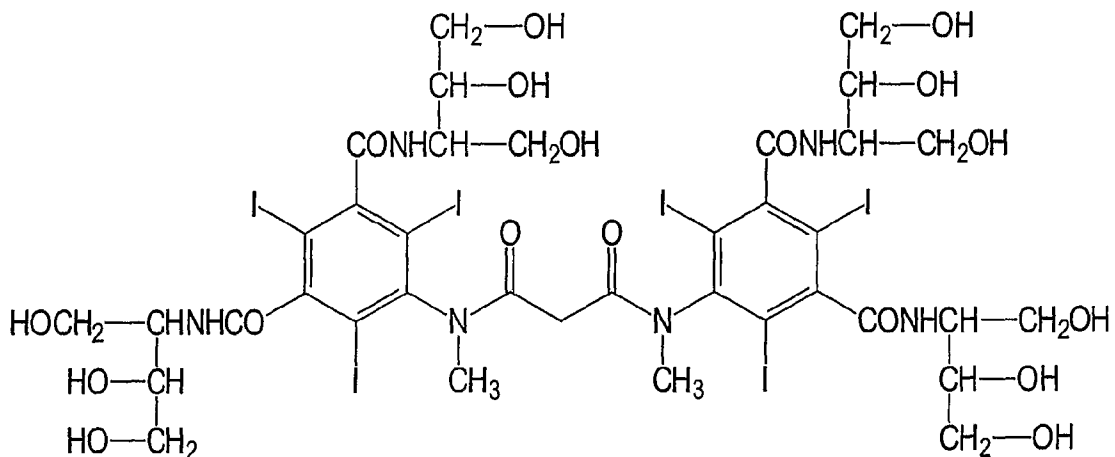
Als iodhaltige Kontrastmittel können folgende Beispiele genannt werden:

10



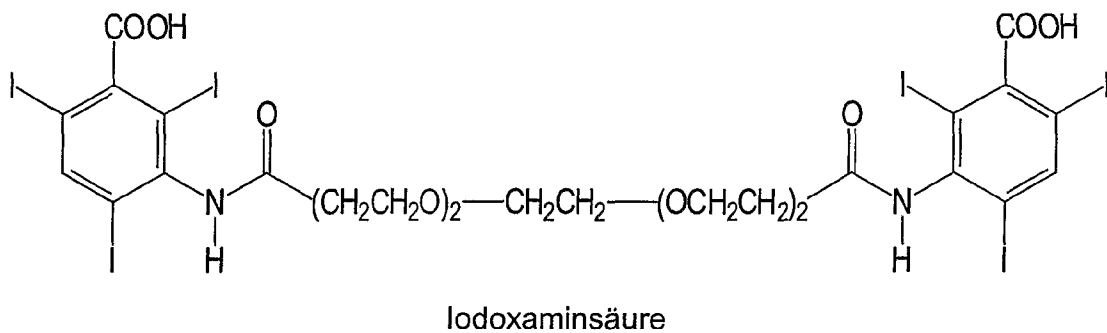
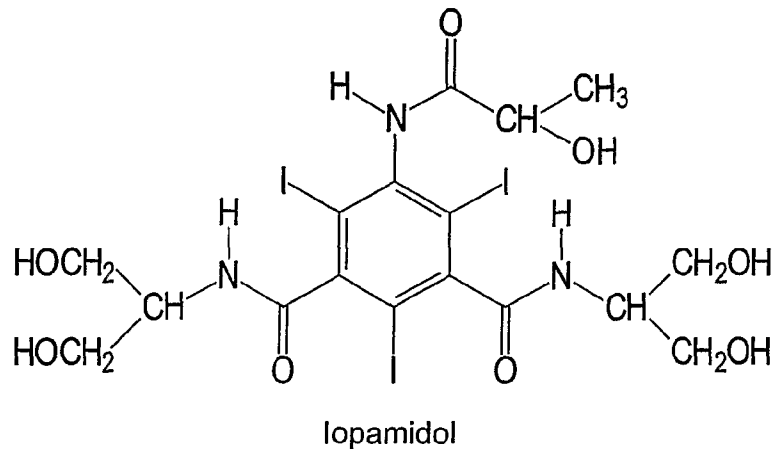
Amidotrizoesäure

15



Iotrolan

20



5

Ein weiteres Beispiel ist Jod-Lipiodol[®], ein iodiertes Oleum papaveris, ein Mohnöl.
 10 Unter den Handelsnamen Gastrografin[®] und Gastrolux[®] ist die Muttersubstanz der
 iodierten Kontrastmittel, das Amidotrizoat in Form von Natrium- und Megluminsalzen
 kommerziell erhältlich.

Auch Gadolinium-enhaltende oder superparamagnetische Eisenoxidpartikel sowie
 15 ferrimagnetische oder ferromagnetische Eisenpartikel wie beispielsweise
 Nanopartikel sind bevorzugt.

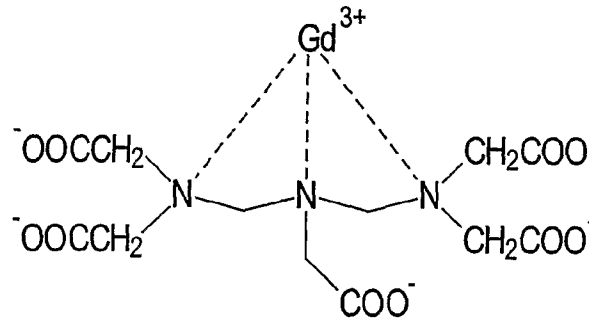
Eine weitere Klasse von bevorzugten Kontrastmitteln stellen die paramagnetischen
 Kontrastmittel dar, welche zumeist ein Lanthanoid enthalten.

20

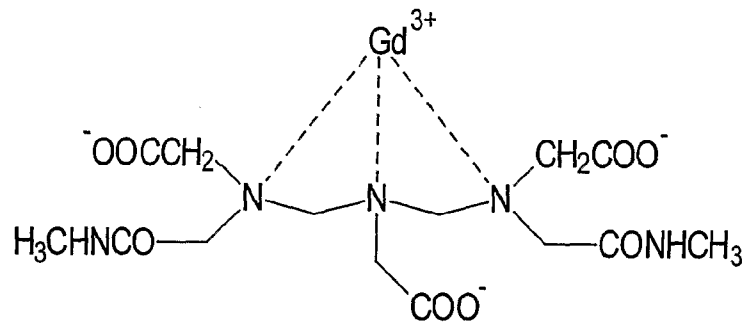
Zu den paramagnetischen Substanzen, die über ungepaarte Elektronen verfügen,
 zählt z.B. das Gadolinium (Gd^{3+}), das insgesamt sieben ungepaarte Elektronen
 besitzt. Des weiteren gehören zu dieser Gruppe das Europium (Eu^{2+} , Eu^{3+}),
 Dysprosium (Dy^{3+}) und Holmium (Ho^{3+}). Diese Lanthanoide können auch in
 25 chelatisierter Form unter Verwendung von beispielsweise Hämoglobin, Chlorophyll,

Polyazasäuren, Polycarbonsäuren und insbesondere EDTA, DTPA, DMSA, DMPS sowie DOTA als Chelatbildner eingesetzt werden.

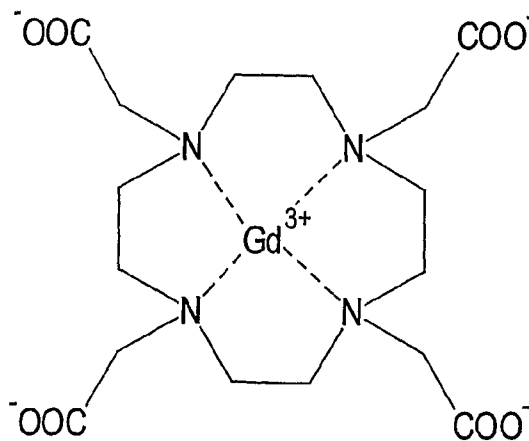
5 Beispiele für Gadolinium-haltige Kontrastmittel sind Gadolinium-Diethylentriamin-pentaessigsäure



Gadopentetsäure (GaDPTA)



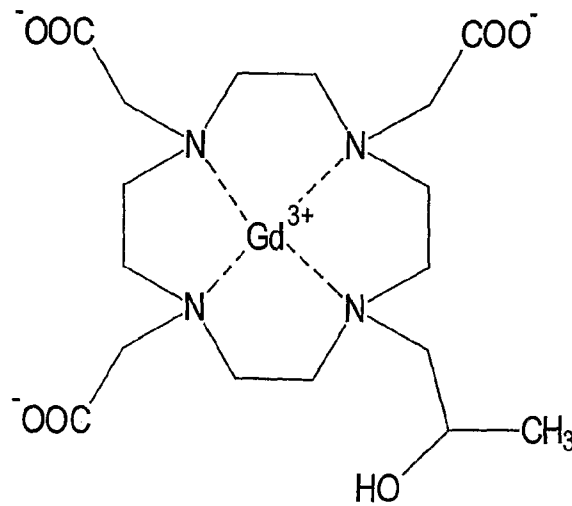
Gadodiamid



Meglumin-Gadoterat

10

15



Gadoteridol

- 5 Weitere erfindungsgemäß einsetzbare paramagnetische Substanzen sind Ionen sogenannter Übergangsmetalle wie Kupfer (Cu²⁺), Nickel (Ni²⁺), Chrom (Cr²⁺, Cr³⁺), Mangan (Mn²⁺, Mn³⁺) und Eisen (Fe²⁺, Fe³⁺). Auch diese Ionen können in chelatisierter Form eingesetzt werden.
- 10 Neben den Eigenschaften des Kontrastmittels oder Kontrastmittelanalogons als Träger oder Matrix für den Wirkstoff haben derartige Beschichtungen zudem noch den Vorteil, den Katheterballon bei den bildgebenden Verfahren besser sichtbar, d.h. detektierbar zu machen.
- 15 Derartige Kontrastmittel und Kontrastmittelanaloga werden beispielsweise verwendet um den oder die Wirkstoffe und insbesondere Paclitaxel oder Rapamycin aufzunehmen. Mit einer solchen Mischung kann der Katheterballon beschichtet oder die Falten eines Katheterballons befüllt werden. Zudem kann eine derartige flüssige Lösung aus dem Inneren des Katheterballons durch eine Vielzahl von
- 20 Mikroporen und/oder Nanoporen vorzugsweise unter Druck austreten und die Ablösung einer auf der Ballonoberfläche befindlichen Beschichtung unterstützen. Dies hat den Vorteil, dass der Gefäßabschnitt während der Kurzzeitdilatation mit ausreichend Wirkstoff versorgt wird und sich die Beschichtung vom Katheterballon gleichmäßig ablöst und an die Gefäßwand gedrückt wird, wo sie dann verbleibt und
- 25 abgebaut bzw. von den Zellen resorbiert wird.

Andererseits eignen sich Systeme aus Kontrastmittel und Wirkstoff insbesondere Paclitaxel und Rapamycin besonders gut, auf mikrorauhe Oberfläche oder in

Mikrokavitäten einzubringen, wobei eine solche Beschichtung danach in der Regel mit einer Barrierschicht überzogen werden muss, welche bei der Dilatation aufplatzt oder aufreißt und bis dahin das Kontrastmittel-Wirkstoff-Gemisch vor frühzeitigem Abtrag und frühzeitiger Auflösung schützt.

5

Um somit derartige Zusammensetzungen aus Kontrastmittel und Wirkstoff vor einer zu frühen Freisetzung zu schützen, wird entweder diese Zusammensetzung in bzw. unter die Falten von Faltenballons eingebracht oder auf die Oberfläche des Katheterballons aufgetragen, welche Strukturierungen oder Mikronadeln oder andere befüllbare Räume ausweisen kann und danach vorzugsweise mit einer Barrierschicht überzogen. Als Barrierschicht kann eine polymere Schicht verwendet werden, wie sie beispielsweise in WO 2004/052420 A2 oder EP 1150622 A1 offenbart wird.

10

15 Eine solche Barrierschicht kann aus Polylactiden, Polyglykoliden, Polyanhydriden, Polyphosphazenen, Polyorthoestern, Polysacchariden, Polynukleotiden, Polypeptiden, Polyolefinen, Vinylchloridpolymeren, Fluor-enthaltenden Polymeren, Teflon, Polyvinylacetaten, Polyvinylalkoholen, Polyvinylacetalen, Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polystyrol, Polyamiden, Polyimiden, Polyacetalen, 20 Polycarbonaten, Polyestern, Polyurethanen, Polyisocyanaten, Polysilikonem sowie Copolymere und Mischungen dieser Polymere bestehen.

20

Die Beschichtung des Katheterballons und des Stents erfolgt getrennt, d.h. der Katheterballon wird ohne aufgesetzten gekrimpten Stent beschichtet und der Stent wird ebenfalls alleine beschichtet.

25

Als Beschichtungsverfahren können die üblichen Sprüh-, Tauch-, Streich-, Plasmaabscheidungs- und Pipettierverfahren eingesetzt werden.

30

Das erfindungsgemäße expandierbare System aus Katheterballon mit einem gekrimpten Stent kann wie folgt erhalten werden:

- a) Bereitstellen eines Ballons für einen Dilatationskatheter,
- b) Bereitstellen eines Stents,
- 35 c) getrennte Beschichtung des Stents und des Katheterballons mit einem Wirkstoff in zwei unterschiedlichen Konzentrationen oder mit zwei unterschiedlichen Wirkstoffen,
- d) Krimpen des beschichteten Stents auf den beschichteten Katheterballon.

35

Somit werden Katheterballon und Stent getrennt voneinander beschichtet, wobei auf den Stent vorzugsweise eine biologisch abbaubare Beschichtung mit einem Wirkstoff aufgebracht wird und auf den Katheterballon vorzugsweise der gleiche oder ein anderer Wirkstoff bevorzugt in reiner Form oder in einem nicht-polymeren Trägersystem wie einem Kontrastmittel aufgetragen wird.

Die Beschichtung der Stents kann zudem noch mit einer Barrierschicht versehen werden, welche vorzugsweise bei der Dilatation aufplatzt, so dass der Wirkstoff aus der darunterliegenden Schicht eluiert bzw. freigesetzt werden kann.

Erst nach der separaten Beschichtung von Stent und Katheterballon wird der Stent auf den Katheterballon gekrimpt. Danach erfolgt die Sterilisation und Verpackung.

Die vorliegende Erfindung betrifft demnach auch expandierbare Systeme erhältlich nach einem solchen Verfahren.

Als antiproliferative, antiinflammatorische, antiangiogene, zytostatische, zytotoxische, antithrombotische, antiinflammatorische und/oder Antirestenosewirkstoffe können beispielsweise die aus der folgenden Liste gewählt werden:

Abciximab, Acemetacin, Acetylvismion B, Aclarubicin, Ademetionin, Adriamycin, Aescin, Afromoson, Akagerin, Aldesleukin, Amidoron, Aminoglutethemid, Amsacrin, Anakinra, Anastrozol, Anemonin, Anopterin, Antimykotika, Antithrombotika, Apocymarin, Argatroban, Aristolactam-All, Aristolochsäure, Ascomycin, Asparaginase, Aspirin, Atorvastatin, Auranofin, Azathioprin, Azithromycin, Baccatin, Bafilomycin, Basiliximab, Bendamustin, Benzocain, Berberin, Betulin, Betulinsäure, Bilobol, Bisparthenolidin, Bleomycin, Bombrestatin, Boswellinsäuren und ihre Derivate, Bruceanole A,B und C, Bryophyllin A, Busulfan, Antithrombin, Bivalirudin, Cadherine, Camptothecin, Capecitabin, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Carboplatin, Carmustin, Celecoxib, Cepharantin, Cerivastatin, CETP-Inhibitoren, Chlorambucil, Chloroquinphosphat, Cictoxin, Ciprofloxacin, Cisplatin, Cladribin, Clarithromycin, Colchicin, Concanamycin, Coumadin, C-Type Natriuretic Peptide (CNP), Cudraiso flavon A, Curcumin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Cytarabin, Dacarbazin, Daclizumab, Dactinomycin, Dapson, Daunorubicin, Diclofenac, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, Docetaxel, Doxorubicin, Dunaimycin, Epirubicin, Epothilone A und B, Erythromycin, Estramustin, Etobosid, Everolimus, Filgrastim, Fluroblastin, Fluvastatin, Fludarabin, Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Fluorouracil, Folimycin, Fosfestrol, Gemcitabin, Ghalakinosid, Ginkgol, Ginkgolsäure, Glykosid 1a, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Idarubicin, Ifosfamid, Josamycin, Lapachol, Lomustin, Lovastatin, Melphalan, Midecamycin, Mitoxantron, Nimustin, Pitavastatin,

Pravastatin, Procarbazin, Mitomycin, Methotrexat, Mercaptopurin, Thioguanin, Oxaliplatin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Pegasparase, Exemestan, Letrozol, Formestan, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Mitoxanthrone, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, β -myc-Antisense, β -Lapachon, Podophyllotoxin, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon α -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Macrogol, Selectin (Cytokinantagonist), Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NF κ B, Angiopeptin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF-Antagonisten, Probucol, Prostaglandine, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scoplectin, NO-Donoren wie Pentaerythryltetranitrat und Syndnoeimine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen, Staurosporin, β -Estradiol, α -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrphostine), Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- α -Hydroxy-Paclitaxel, Taxotere, Kohlensuboxids (MCS) und dessen macrocyclische Oligomere, Mofebutazon, Lonazolac, Lidocain, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Natriumaurothiomalat, Oxaceprol, β -Sitosterin, Myrtecain, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocine, Nocadazole, S 100 Protein, Bacitracin, Vitronectin-Rezeptor Antagonisten, Azelastin, Guanidylcyclase-Stimulator Gewebsinhibitor der Metallproteinase-1 und 2, freie Nukleinsäuren, Nukleinsäuren in Virenüberträger inkorporiert, DNA- und RNA-Fragmente, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-2, Antisense Oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1, Wirkstoffe aus der Gruppe der Antibiotika wie Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefotixin Tobramycin, Gentamycin, Penicilline wie Dicloxacillin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Enoxoparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin (Hemoparin®), Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembranrezeptor, Faktor X_a-Inhibitor Antikörper, Heparin, Hirudin, r-Hirudin, PPACK, Protamin, Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren wie Dipyramidol, Trapidil, Nitroprusside, PDGF-Antagonisten wie Triazolopyrimidin und Seramin, ACE-Inhibitoren wie Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, Thioproteaseinhibitoren, Prostacyclin, Vapiprost, Interferon α , β und γ , Histaminantagonisten, Serotoninblocker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren wie p65, NF- κ B oder Bcl-xL-Antisense-Oligonukleotiden, Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol Tranilast, Molsidomin, Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Leflunomid, Etanercept, Sulfasalazin, Etoposid, Dicloxacillin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procainimid, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotolol, natürliche und

synthetisch hergestellte Steroide wie Inotodiol, Maquirosid A, Ghalakinosid, Mansonin, Streblosid, Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason, nichtsteroidale Substanzen (NSAIDS) wie Fenopofen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin, Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin, des weiteren natürliche Terpene wie Hippocaesculin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Bruceantinoside C, Yadanzioside N, und P, Isoledeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A,B,C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-alpha-Seneciolyoxychaparrin, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolid, des weiteren Cymarin, Hydroxyanopterin, Protoanemonin, Cheliburinchlorid, Sinococulin A und B, Dihydroneitidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxypregnadien 3,20-dion, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol, , Podophylloctoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoridicin, Margetin, Pancreatistatin, Liriodenin, Bisprthenolidin, Oxoushinsunin, Periplocosid A, Ursolsäure, Deoxyprospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblosid, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarensin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylariciresinol, Syringaresinol, Sirolimus (Rapamycin), Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Troleandomycin, Simvastatin, Rosuvastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Teniposid, Vinorelbin, Trepfosamid, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Tretinoin, Spiramycin, Umbelliferon, Desacetylvismion A, Vismion A und B, Zeorin.

30 Wie bereits erwähnt, kann der Wirkstoff in reiner Form oder zusammen mit einem Polymer oder einem nicht-polymeren Träger aufgebracht werden. Für die Aufbringung werden bevorzugt Tauch- oder Sprühverfahren eingesetzt.

35 Ferner kann der antiproliferative, antiinflammatorische, antiangiogene, zytostatische, zytotoxische, antithrombotische, antiinflammatorische und/oder Antirestenosewirkstoff in einer Polymermatrix eingebettet werden oder sich unter oder auch auf einer Polymermatrix befinden.

Zudem kann sich noch eine weitere polymere biostabile oder bioabbaubare Schicht zusätzlich zu der Polymermatrix auf dem Stent befinden. Auch diese Schicht kann einen weiteren antiproliferativen, antiinflammatorischen, antiangiogenen, zytostatischen, zytotoxischen, antithrombotischen, antiinflammatorischen und/oder
 5 Antirestenosewirkstoff enthalten, der gleich oder verschieden von dem Wirkstoff in der Polymermatrix sein kann.

Als biostabile oder bioabbaubare Polymere und/oder Polymere für die Polymermatrix können folgende Substanzen eingesetzt werden:

- 10 Polyvalerolactone, Poly- ϵ -Decalactone, Polylactonsäure, Polyglycolsäure Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide, Poly- ϵ -caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-para-dioxanone, Polyanhydride, Polymaleinsäureanhydride,
 15 Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly- β -Maleinsäure Polycaprolactonbutylacrylate, Multiblockpolymere aus Oligocaprolactondiole und Oligodioxanondiole, Polyetherestermultiblockpolymere aus PEG und Polybutylenterephtalat, Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate Polycaprolactonglycolide,
 20 Poly(γ -ethylglutamat), Poly(DTH-Iminocarbonat), Poly(DTE-co-DT-carbonat), Poly(Bisphenol A-iminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate, Polytrimethylcarbonate Polyiminocarbonat, Poly(N-vinyl)-Pyrrolidon, Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan], Polyhydroxypentansäure,
 25 Polyanhydride, Polyethylenoxidpropylenoxid, weiche Polyurethane, Polyurethane mit Aminosäurereste im Backbone, Polyetherester wie das Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren Copolymere, Lipide, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, protein-basierende Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure,
 30 Actinsäure, Carboxymethylsulfat, Albumin, Hyaluronsäure, Chitosan und seine Derivate, Heparansulfate und seine Derivate, Heparine, Chondroitinsulfat, Dextran, β -Cyclodextrine, Copolymere mit PEG und Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen Collagen-N-Hydroxysuccinimid, Lipide, Phospholipide, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat,
 35 Polyacrylamid, Polyacrylonitrile, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide, Polycarbonate, Polycarbourethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide, Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyisobutylene, Polyvinylaromaten, Polyvinylester, Polyvinylpyrrolidone, Polyoxymethylene, Polytetramethylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyurethane, Polyetherurethane,

Silicon-Polyetherurethane, Silicon-Polyurethane, Silicon-Polycarbonat-Urethane, Polyolefin-Elastomere, Polyisobutylene, EPDM-Gummi, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosane, Polyaryletheretherketone, Polyetheretherketone, Polyethylenterephthalat, Polyvalerate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Rayon, 5 Rayontriacetate, Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate, Celluloseacetatbutyrate, Ethylvinylacetat-copolymere, Polysulfone, Epoxyharze, ABS-Harze, EPDM-Gummi, Silicone wie Polysiloxane, Polydimethylsiloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether, Cellulosetriacetate, Chitosane und Copolymere und/oder Mischungen der 10 vorgenannten Polymere.

Die erfindungsgemäßen expandierbaren Systeme eignen sich hervorragend zur Prophylaxe, Verhinderung oder Reduzierung von Restenose.

15

Beispiele

Beispiel 1:

- 5 Ein kommerziell erhältlicher Katheter mit einem Katheterballon aus Polyamid wird mit einer Lösung von Paclitaxel in DMSO mittels Sprühverfahren beschichtet.

Die Beschichtung wird nach jedem Sprühdurchgang getrocknet und die Sprühbeschichtung dreimal wiederholt.

10

Man erhält eine amorphe gleichmäßige Beschichtung der gesamten Oberfläche des Katheterballons.

- Ein kommerziell erhältlicher Cobalt-Chrom-Stent wird mit einer Carbonschicht
15 versehen und danach mit einer polymeren Beschichtung aus einem Polylactid-Polyglycolid beschichtet. Die polymere biologisch abbaubare Beschichtung enthält den Wirkstoff Rapamycin vorzugsweise in einer zytostatischen Konzentration.

Der Beschichtete Stent wird nun auf den beschichteten Katheterballon gekrimpt.

20

Beispiel 2:

- Ein kommerziell erhältlicher Katheter mit einem Katheterballon aus Polyamid wird mit
einer vorzugsweise zytotoxischen Lösung von Paclitaxel in DMSO mittels
25 Tauchverfahren beschichtet.

Die Beschichtung wird nach jedem Tauchvorgang getrocknet und der Tauchvorgang wird zweimal wiederholt.

- 30 Man erhält eine amorphe gleichmäßige Beschichtung der gesamten Oberfläche inklusive der Falten des Katheterballons.

- Ein kommerziell erhältlicher Vanadium-Stent wird mit einer polymeren Beschichtung
aus einem Polyurethan enthaltend Paclitaxel vorzugsweise in einer zytostatischen
35 Konzentration beschichtet.

Der Beschichtete Stent wird nun auf den beschichteten Katheterballon gekrimpt.

Patentansprüche

1. Expandierbares System aus Katheterballon mit einem gekrimpten Stent, wobei Ballon und Stent einen oder verschiedene Wirkstoffe mit einer unterschiedlichen Freisetzungskinetik abgeben.
5
2. Expandierbares System nach Anspruch 1, wobei das System zur gezielten Prophylaxe und/oder Behandlung von Restenose aufgrund einer Kombination von zwei Wirkstoffen mit unterschiedlicher Freisetzungskinetik oder eines Wirkstoffs in unterschiedlichen Konzentrationen und mit unterschiedlicher Freisetzungskinetik geeignet ist.
10
3. Expandierbares System nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Katheterballon in der Lage ist, einen Wirkstoff mit kurzer Freisetzungsrage abzugeben und wobei der Stent in der Lage ist, einen Wirkstoff mit langer Freisetzungsrage abzugeben.
15
4. Expandierbares System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei sich auf dem Katheterballon ein antiproliferativer, antiinflammatorischer, antiangiogener, zytostatischer, zytotoxischer, antithrombotischer, antiinflammatorischer und/oder Antirestenoswirkstoff befindet.
20
5. Expandierbares System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei sich auf dem Stent ein antiproliferativer, antiinflammatorischer, antiangiogener, zytostatischer, zytotoxischer, antithrombotischer, antiinflammatorischer und/oder Antirestenoswirkstoff befindet.
25
6. Expandierbares System nach Anspruch 4, wobei sich auf dem Katheterballon eine zytotoxische Menge eines antiproliferativen, antiinflammatorischen, antiangiogenen, zytostatischen, zytotoxischen, antithrombotischen, antiinflammatorischen und/oder Antirestenoswirkstoffs befindet.
30
7. Expandierbares System nach Anspruch 5, wobei sich auf dem Stent eine zytostatische Menge eines antiproliferativen, antiinflammatorischen, antiangiogenen, zytostatischen, zytotoxischen, antithrombotischen, antiinflammatorischen und/oder Antirestenoswirkstoffs befindet.
35
8. Expandierbares System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei sich auf dem Katheterballon eine zehnfach höhere Menge eines antiproliferativen, antiinflammatorischen, antiangiogenen, zytostatischen, zytotoxischen,

antithrombotischen, antiinflammatorischen und/oder Antirestenosewirkstoffs als auf dem Stent befindet

- 5 9. Expandierbares System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der Stent bioresorbierbar ist.
10. Expandierbares System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der antiproliferative, antiinflammatorische, antiangiogene, zytostatische, zytotoxische, antithrombotische, antiinflammatorische und/oder Antirestenosewirkstoff aus der Gruppe ausgewählt wird umfassend:
- 15 Abciximab, Acemetacin, Acetylvismion B, Aclarubicin, Ademetonin, Adriamycin, Aescin, Afromoson, Akagerin, Aldesleukin, Amidoron, Aminoglutethemid, Amsacrin, Anakinra, Anastrozol, Anemonin, Anopterin, Antimykotika, Antithrombotika, Apocymarin, Argatroban, Aristolactam-All, Aristolochsäure, Ascomycin, Asparaginase, Aspirin, Atorvastatin, Auranofin, Azathioprin, Azithromycin, Baccatin, Bafilomycin, Basiliximab, Bendamustin, Benzocain, Berberin, Betulin, Betulinsäure, Bilobol, Bisparthenolidin, Bleomycin, Bombrestatin, Boswellinsäuren und ihre Derivate, Bruceanole A,B und C, Bryophyllin A, Busulfan, Antithrombin, Bivalirudin, Cadherine, Camptothecin, 20 Capecitabin, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Carboplatin, Carmustin, Celecoxib, Cepharantin, Cerivastatin, CETP-Inhibitoren, Chlorambucil, Chloroquinphosphat, Cictoxin, Ciprofloxacin, Cisplatin, Cladribin, Clarithromycin, Colchicin, Concanamycin, Coumadin, C-Type Natriuretic Peptide (CNP), Cudraisoflavon A, Curcumin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Cytarabin, Dacarbazin, Daclizumab, Dactinomycin, Dapson, Daunorubicin, Diclofenac, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, Docetaxel, Doxorubicin, Dunaimycin, Epirubicin, Epothilone A und B, Erythromycin, Estramustin, Etobosid, Everolimus, Filgrastim, Fluroblastin, Fluvastatin, Fludarabin, Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Fluorouracil, Folimycin, Fosfestrol, Gemcitabin, Ghalakinosid, Ginkgol, Ginkgolsäure, Glykosid 30 1a, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Idarubicin, Ifosfamid, Josamycin, Lapachol, Lomustin, Lovastatin, Melphalan, Midecamycin, Mitoxantron, Nimustin, Pitavastatin, Pravastatin, Procarbazin, Mitomycin, Methotrexat, Mercaptopurin, Thioguanin, Oxaliplatin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Pegasparase, Exemestan, Letrozol, Formestan, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Mitoxanthrone, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, β -myc-Antisense, β -Lapachon, Podophyllotoxin, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon α -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Macrogol, Selectin (Cytokin antagonist), Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NFkB, Angioeptin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation

hemmen, bFGF-Antagonisten, Probucol, Prostaglandine, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scopolectin, NO-Donoren wie Pentaerythryltetranitrat und Syndnoeimine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen, Staurosporin, β -Estradiol, α -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere

5 Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrphostine), Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- α -Hydroxy-Paclitaxel, Taxotere, Kohlenboxids (MCS) und dessen macrocyclische Oligomere, Mofebutazon, Lonazolac, Lidocain, Ketoprofen, Mefenaminsäure,

10 Piroxicam, Meloxicam, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Natriumurothiomalat, Oxaceprol, β -Sitosterin, Myrtecin, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocine, Nocadazole, S 100 Protein, Bacitracin, Vitronectin-Rezeptor Antagonisten, Azelastin, Guanidylcyclase-Stimulator Gewebsinhibitor der Metallproteinase-1

15 und 2, freie Nukleinsäuren, Nukleinsäuren in Virenüberträger inkorporiert, DNA- und RNA-Fragmente, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-2, Antisense Oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1, Wirkstoffe aus der Gruppe der Antibiotika wie Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefotixin Tobramycin, Gentamycin, Penicilline wie Dicloxacillin, Oxacillin, Sulfonamide,

20 Metronidazol, Enoxoparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin (Hemoparin®), Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembranrezeptor, Faktor X_a-Inhibitor Antikörper, Heparin, Hirudin, r-Hirudin, PPACK, Protamin, Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren wie Dipyramidol, Trapidil, Nitroprusside, PDGF-Antagonisten wie

25 Triazolopyrimidin und Seramin, ACE-Inhibitoren wie Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, Thioproteaseinhibitoren, Prostacyclin, Vapiprost, Interferon α , β und γ , Histaminantagonisten, Serotoninblocker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren wie p65, NF- κ B oder Bcl-xL-Antisense-Oligonukleotiden, Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol Tranilast, Molsidomin,

30 Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Leflunomid, Etanercept, Sulfasalazin, Etoposid, Dicloxacillin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procainimid, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotolol, natürliche und synthetisch hergestellte Steroide wie Inotodiol, Maquirosid A, Ghalakinosid, Mansonin, Streblosid, Hydrocortison,

35 Betamethason, Dexamethason, nichtsteroidale Substanzen (NSAIDS) wie Fenopofen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin, Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin, des weiteren natürliche

- Terpenoide wie Hippocaesculin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Bruceantinoside C, Yadanziösode N, und P, Isodeoxyelephantopin, 5 Tomenphantopin A und B, Coronarin A,B,C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Iso-Iridogermanal. Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-alpha-Senecioyloxychaparrin, Taxamairin A und B, Regeniol, Triptolid, des weiteren Cymarin, Hydroxyanopterin, Protoanemonin, Cheliburinchlorid, Sinococulin A und 10 B, Dihydranitidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxypregnadien 3,20-dion, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol, , Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoridicin, Margetin, Pancratistatin, Liriodenin, Bisprthenolidin, Oxoushinsunin, Periplocosid A, Ursolsäure, 15 Deoxypsorospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblosid, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarensin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxyariciresinol, Syringaresinol, Sirolimus (Rapamycin), Somatostatin, 20 Tacrolimus, Roxithromycin, Troleandomycin, Simvastatin, Rosuvastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Teniposid, Vinorelbin, Tropfosamid, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Tretinoin, Spiramycin, Umbelliferon, Desacetylvismion A, Vismion A und B, Zeorin.
- 25 11. Expandierbares System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei der antiproliferative, antiinflammatorische, antiangiogene, zytostatische, zytotoxische, antithrombotische, antiinflammatorische und/oder Antirestenosewirkstoff sich in und/oder auf und/oder unter einer Polymermatrix befindet.
- 30 12. Expandierbares System nach Anspruch 11, wobei das oder die Polymere für die Polymermatrix aus der Gruppe ausgewählt werden umfassend:
 Polyvalerolactone, Poly-ε-Decalactone, Polylactonsäure, Polyglycolsäure
 Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide,
 Poly-ε-caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate,
 35 Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-para-dioxanone, Polyanhydride, Polymaleinsäureanhydride, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly-β-Maleinsäure
 Polycaprolactonbutylacrylate, Multiblockpolymere aus Oligocaprolactondiole und

- Oligodioxanondiole, Polyetherestermultiblockpolymere aus PEG und Polybutylenterephthalat, Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate Polycaprolactonglycolide, Poly(γ -ethylglutamat), Poly(DTH-Iminocarbonat), Poly(DTE-co-DT-carbonat), Poly(Bisphenol A-iminocarbonat), Polyorthoester,
- 5 Polyglycolsäuretrimethylcarbonate, Polytrimethylcarbonate Polyiminocarbonate, Poly(N-vinyl)-Pyrrolidon, Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan], Polyhydroxypentansäure, Polyanhydride, Polyethylenoxidpropylenoxid, weiche Polyurethane, Polyurethane mit Aminosäurereste im Backbone, Polyetherester
- 10 wie das Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren Copolymere, Lipide, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, proteinbasierende Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure, Actinsäure, Carboxymethylsulfat, Albumin, Hyaluronsäure, Chitosan und seine Derivate, Heparansulfate und seine Derivate,
- 15 Heparine, Chondroitinsulfat, Dextran, β -Cyclodextrine, Copolymere mit PEG und Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen Collagen-N-Hydroxysuccinimid, Lipide, Phospholipide, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyacrylamid, Polyacrylonitrile, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide, Polycarbonate,
- 20 Polycarbourethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide, Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyisobutylene, Polyvinylaromaten, Polyvinylester, Polyvinylpyrrolidone, Polyoxymethylene, Polytetramethylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyurethane, Polyetherurethane, Silicon-Polyetherurethane, Silicon-Polyurethane, Silicon-
- 25 Polycarbonat-Urethane, Polyolefin-Elastomere, Polyisobutylene, EPDM-Gummis, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosane, Polyaryletheretherketone, Polyetheretherketone, Polyethylenterephthalat, Polyvalerate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Rayon, Rayontriacetate, Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate,
- 30 Celluloseacetatbutyrate, Ethylvinylacetat-copolymere, Polysulfone, Epoxyharze, ABS-Harze, EPDM-Gummis, Silicone wie Polysiloxane, Polydimethylsiloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether, Cellulosetriacetate, Chitosane und Copolymere und/oder Mischungen der vorgenannten Polymere.
- 35 13. Expandierbares System nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei sich unter und/oder auf der einen antiproliferativen, antiinflammatorischen, antiangiogenen, zytostatischen, zytotoxischen, antithrombotischen, antiinflammatorischen und/oder Antirestenosewirkstoff enthaltenden Schicht noch eine weitere biostabile oder bioabbaubare Schicht befindet.

14. Verfahren zur Beschichtung eines expandierbaren Systems aus Katheterballon mit einem gekrimpten Stent umfassend die folgenden Schritte:
- a) Bereitstellen eines Ballons für einen Dilatationskatheter,
 - 5 b) Bereitstellen eines Stents,
 - c) getrennte Beschichtung des Stents und des Katheterballons mit einem Wirkstoff in zwei unterschiedlichen Konzentrationen oder mit zwei unterschiedlichen Wirkstoffen,
 - d) Krimpen des beschichteten Stents auf den beschichteten Katheterballon.
- 10
15. Verfahren zur Beschichtung nach Anspruch 14, des weitern umfassend den Schritt
- c') Aufbringen einer biostabilen und/oder bioabbaubaren Schicht als äußere Schicht auf den Stent.
- 15
16. Expandierbares System erhältlich nach einem Verfahren gemäß Anspruch 14 oder 15.
17. Expandierbares System mit aufgesetztem Stent gemäß eines der Ansprüche 1 –
- 20 13 oder 16 für die Verwendung zur Prophylaxe, Verhinderung oder Reduzierung von Restenose.