

(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
12. November 2009 (12.11.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/136239 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 29/08 (2006.01) A61L 31/10 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01) A61L 31/16 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/IB2009/000545

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. März 2009 (17.03.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
20 2008 006 190.3 6. Mai 2008 (06.05.2008) DE
10 2008 063 889.7
19. Dezember 2008 (19.12.2008) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SELLIN, Lothar [DE/DE]; Keltenstr. 35,
52074 Aachen (DE).

(74) Anwalt: CASTELL, Klaus; Patentanwaltskanzlei, Lier-
mann-Castell, Gutenbergstrasse 12, 52349 Düren (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, DE, 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, ST, 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, MK, 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 (Regel 48 Absatz
2 Buchstabe g)

— mit dem Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Regel 5
Absatz 2 Buchstabe a)

(54) Title: MEDICAL DEVICE AND METHOD FOR THE MANUFACTURE THEREOF

(54) Bezeichnung: MEDIZINISCHE EINRICHTUNG UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract: A medical device with a base body and a coating, wherein the device comprises a kininogen or the domain 5 of a kininogen. These exhibit a specific bonding affinity for CD-34 positive cells, thereby preventing or reducing restenosis. In the process, the coating is applied directly or indirectly to the vessel wall. The invention further relates to a method for manufacturing such a device, and a device and a method for directly applying a kininogen or a domain 5 of a kininogen onto the vessel wall.

(57) Zusammenfassung: Medizinische Einrichtung mit einem Grundkörper und einer Beschichtung, wobei die Einrichtung ein Kininogen oder die Domäne 5 eines Kininogens aufweist. Diese weisen eine spezifische Bindungsaffinität für CD-34- positive Zellen auf und verhindern oder vermindern dadurch eine Restenose. Dabei wird die Beschichtung direkt oder indirekt an die Gefäßwand abgegeben. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellen einer solchen Einrichtung, sowie eine Vorrichtung und ein Verfahren zum direkten Auftragen eines Kininogens oder einer Domäne 5 eines Kininogens auf die Gefäßwand.



WO 2009/136239 A2

Medizinische Einrichtung und Verfahren zu ihrer Herstellung

[01] Die Erfindung betrifft eine medizinische Einrichtung und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

[02] Medizinische Einrichtungen in Form von Implantaten oder Kathetern sind aus dem Stand der Technik zahlreich bekannt. Implantate in Form von Stents und Kathetern zur perkutanen, transluminalen Koronarangioplastie (PTCA-Katheter) werden mit Hilfe von endovaskulären Techniken in Blutgefäße eingesetzt, um Engpässe zu beseitigen. In jedem Fall sollen sie das Gefäß, in das sie eingesetzt werden, durchgängig machen.

[03] Eine häufige Komplikation bei einer Stentimplantation oder Ballondilatation ist die so genannte Restenose, d.h. der Wiederverschluss des Gefäßes nach der Dilatation eines Gefäßes und/oder dem Einsetzen eines Stents. Die Restenose beruht auf der Proliferation von Zellen, insbesondere glatten Muskelzellen, die sich auf der Innenwand des Gefäßes ansiedeln und dazu führen, dass sich das freie Lumen des Gefäßes erneut verengt. Bei übermäßiger Zellanlagerung kann dies insbesondere im Koronarbereich zu lebensbedrohlichen Situationen führen.

[04] Ein Grund für die Restenose ist die nach der Ballondilatation und/oder Stentimplantation häufig auftretende Verletzung des Endotheliums mit entsprechenden Entzündungsreaktionen und einer Ausschüttung

von Wachstumsfaktoren, die die Zellproliferation fördern. Die Verletzungen der Gefäßwand rühren vor allem daher, dass der Ballon oder Stent bei den herkömmlichen Ballondilatationstechniken bzw. bei den herkömmlichen Implantationstechniken mit erheblichen Drücken an und in die Gefäßwand gepresst wird, um das Gefäß auf diese Weise auf ein zuträgliches Lumen aufzuweiten. Diese ballondruckbedingten Gefäßwandverletzungen und die damit verbundenen entzündlichen Erscheinungen führen zu einer vermehrten Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, was eine verstärkte Proliferation der glatten Muskelzellen zur Folge hat. Damit kommt es schon kurzfristig zu einem erneuten Verschluss des Gefäßes aufgrund unkontrollierten Wachstums.

[05] Derzeit wird davon ausgegangen, dass die Restenose maßgeblich durch die Umstände in den ersten Wochen nach der Dilatation/Implantation bestimmt wird. Mit der Abheilung der implantationsbedingten Wunden in der Gefäßwand klingen die entzündlichen Erscheinungen und die Ausschüttung der Wachstumsfaktoren ab. Die Zellproliferation kommt zum Stillstand. Allerdings sind die zu diesem Zeitpunkt bereits gebildeten Zellschichten weiterhin Ansatzpunkt für erneute Ab- und Anlagerungen, die zu einem langfristigen Restenoseprozess führen können.

[06] Es gibt eine Reihe von Ansätzen, um das Problem der Restenose zu lösen, indem zusätzlich zur Ballondilatation ein Stent gesetzt wird. Auch hier entstehen jedoch Restenosen.

[07] Auf rein mechanischer Seite wird der Stent allseitig mit einer sehr sorgfältigen Politur geglättet, um die Anlagerung von Zellmaterial und die Verletzung des Endotheliums durch Rauigkeiten und Grate zu unterbinden. Diese Methode bringt einigen Erfolg, wobei jedoch eine gewisse Restenoserate im Bereich von etwa 15 % bislang nur schwer unterschritten werden kann.

[08] Man hat vergeblich versucht, das Problem der thrombosebedingten Restenose durch die Ausstattung der Stents mit Heparin zu lösen, siehe J. Whöne et al., European Heart Journal 2001, 11, 1808 – 1816. Heparin adressiert als Antikoagulanzen nur die thrombosebedingte Restenose und kann darüber hinaus nur in Lösung seine volle Wirkung entfalten. Hier hat sich eine medikamentöse Behandlung durchgesetzt.

[09] Erste Versuche, die neointimale Proliferation durch Beschichten der Stents zu verhindern, bleiben zumeist ohne durchschlagenden Erfolg. Weder eine Beschichtung mit Gold noch eine Siliciumcarbid- oder Carbonbeschichtung gab bislang eindeutige Ergebnisse.

[10] Es wurde auch versucht, Stents und PTCA-Katheter mit proliferationshemmenden Medikamenten auszurüsten, um der Zellproliferation entgegenzuwirken. Bekannte Mittel hierfür sind Paclitaxel und Rapamycin. Damit ausgerüstete Stents und PTCA-Katheter haben derzeit eine günstigere Restenoserate als polierte Stents oder nicht beschichtete PTCA-Katheter.

[11] Die US-A-5,891,108 offenbart einen hohl ausgeformten Stent, welcher in seinem Innern pharmazeutische Wirkstoffe enthält, welche durch

eine Vielzahl von Öffnungen im Stent freigesetzt werden. Die EP-A-1 127 582 beschreibt eine andere Variante eines Stents, der zur Aufnahme eines Wirkstoffes geeignet ist. Medikamenthaltige Stentbeschichtungen sind beispielsweise aus WO 95/03036 A bekannt, wo insbesondere Paclitaxel enthaltende Beschichtungen beschrieben sind. Die DE-10244847 A1 beschreibt einen PTCA-Katheter der mit Paclitaxel beschichtet wurde.

[12] Derartig ausgerüstete Stents sind konstruktionsbedingt Wirkstoffreservoirs, die den pharmazeutischen Wirkstoff punktuell in hoher Konzentration und über einen relativ langen Zeitraum freisetzen. Beschichtete PTCA-Katheter sind konstruktionsbedingte Beschichtungen die Paclitaxel oder andere Medikamente direkt an die Gefäßwand abgeben.

[13] Während nicht proliferationshemmend ausgerüstete Stents innerhalb weniger Monate mit einer schützenden Zellschicht bedeckt werden, wirken proliferationshemmende Medikamente, beispielsweise Rapamycin und Paclitaxel, diesem Heilmechanismus entgegen. Dies führt dazu, dass die glatten Muskelzellen nicht mehr oder nur sehr verzögert in der Lage sind, den Stent zu umhüllen. Daher ist der Stent viel länger dem Blut ausgesetzt, was wieder vermehrt zu Gefäßverschlüssen durch Thrombosen führt, siehe F. Liestro, A. Colombo, „Late Acute Thrombosis after Paclitaxel Eluting Stent Implantation“, Heart 2001,86, 262-264. Die dadurch künstlich verlängerte Einheilungszeit stellt eine mehr oder weniger offene Wunde in der Gefäßwand dar, die leicht zu Gerinnseln und Thrombosen führen kann. So sind Thrombosen noch ein Jahr nach dem erfolgreichen und komplikationslosen Einsatz von medikamentbeschichteten Stents beobachtet worden, E.

Mc Fadden et al., Lancet 2004, 364, 1519- 1521. Ferner scheinen nach jüngsten Erkenntnissen mit proliferationshemmenden Medikamenten beschichtete Implantate das Risiko von Herzanfällen deutlich zu erhöhen. Im Bereich der beschichteten PTCA-Ballonkatheter mit Paclitaxel oder Rapamycin sind noch keine Langzeitstudien veröffentlicht worden.

[14] Hinzu kommt bei mit Medikamenten beschichteten Stents oder PTCA-Ballonkathetern eine Tendenz zur ungleichmäßigen Abgabe des Wirkstoffs, die einer kontrollierten Einheilung des Stents oder einer Heilung der Gefäßwand entgegensteht.

10 [15] Unter den jeweils herrschenden physiologischen Bedingungen kommt es häufig zu einer schubweisen oder verzögerten Freisetzung. Die verzögerte Freisetzung ist für den erwünschten Zweck nachteilig, da es insbesondere in den ersten Tagen nach der Implantation auf eine gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs ankommt. Die schubweise Freisetzung ist unerwünscht, da es sich bei den eingesetzten Medikamenten um hochwirksame Systeme handelt, die in höheren Konzentrationen Schäden verursachen können.

[16] Aus der WO 2004/05513 A ist die Verwendung von Aptameren zur Beschichtung von Oberflächen zur Förderung der Adhäsion von biologischem Material bekannt. Bei den beschichteten Gegenständen kann es sich um Implantate handeln, darunter auch solche, die für das vaskuläre System bestimmt sind. Bei dem biologischen Material kann es sich beispielweise um Stammzellen, Epithelzellen und dergleichen sowie deren Vorläuferzel-

len handeln. Die Aptamere sind an die Implantatoberfläche gebunden. Die Oberfläche, d.h. das Implantat kann dabei aus einem Kunststoffmaterial bestehen. Die Anbindung erfolgt auf photochemische Art und Weise.

[17] Bekannt geworden sind ferner spezielle Mikroproteine mit bis zu 40
5 Aminosäuren, die in der Lage sind, konformationell stabile dreidimensionale Strukturen einzunehmen, was sie zu vielseitig einsetzbaren Bindemolekülen macht. Beispiele für solche Mikroproteine sind Cystin-Knotenproteine (Krause et al., FEBS 2007, 274, 86-95).

[18] Aufgabe der hier vorliegenden Erfindung ist es, verbesserte medizini-
10 sche Einrichtungen zur Verfügung zu stellen.

[19] Dieses Ziel wird mit einer medizinischen Einrichtung mit einem Grundkörper und einer Beschichtung erreicht, wobei die Einrichtung eine Beschichtung mit einem Kininogen oder mit einer Domäne 5 eines Kininogens aufweist.

15 [20] Dies hat den Vorteil, dass eine zuverlässige und kontrollierte Einheilung und Proliferationshemmung gewährleistet ist, insbesondere wird die Ansiedlung von Epithelzellen auf der beschädigten Gefäßfläche begünstigt.

[21] Hochmolekulares Kininogen (HK) ist ein körpereigenes, aus 626 Aminosäuren bestehendes Einzelstrang-Plasma-Glykoprotein mit einem
20 vom Glykosilierungsgrad abhängigen Molekulargewicht von 88 – 120 kDa. Das Molekül besteht aus 6 Domänen die unterschiedliche Eigenschaften und Funktionen einnehmen. HK wird auch bezeichnet als alpha2-thiol-

Proteinase-Inhibitor und gehört zur Superfamilie der Cystatine, die Cystein-Proteinase Inhibitoren sind. Es wurde zunächst als Vorläufermolekül des bioaktiven Peptides Bradykinin identifiziert und hat eine durchschnittliche Plasmakonzentration von 0,67 μM .

- 5 [22] HK ist auch bekannt als William-Fitzgerald-Flaujeac Faktor oder einfach Fitzgerald Faktor des intrinsischen Pfades der Blutgerinnung und fungiert hier als aktivierender, nicht-enzymatischer Cofaktor für Faktor XII (Hegemann Faktor) und XI. Diese aktivierende Funktion hat HK auch für Präkallikrein im Kinin-Kallikrein System. Es spielt somit eine wichtige
10 Rolle bei vielen pathophysiologischen Prozessen, wie der Fibrinolyse, Thromboseentstehung und bei Entzündungsprozessen.

- [23] Ein Mangel an Kininogen wird nicht nur mit einer verlängerten aPTT Gerinnungszeit in Verbindung gebracht, sondern soll laut neueren Studien auch die Ausbildung von Bauchaortenaneurysmen bei Brown Norway Rat-
15 ten begünstigen und innere Organe für Fettdegeneration anfällig machen. Durch proteolytische Spaltung von hochmolekularem Kininogen mittels Kallikrein entsteht durch Herauslösen des kurzlebigen Bradykinins, das Großteile der Domäne 4 enthält, das so genannte aktivierte Kininogen (HKa). Bei Bradykinin handelt es sich um einen potenten Vasodilatator mit
20 Einfluss auf den Blutdruck, die Permeabilität kleiner Blutgefäße und die Schmerzwahrnehmung. Zusätzlich fördert es noch die Angiogenese.

[24] Bei HKa handelt es sich um ein durch Konformationsänderung entstandenes Doppelstrangmolekül, bestehend aus einer schweren Kette mit

den Domänen 1, 2 und 3 sowie einer leichten Kette, die die Domänen 5 und 6 enthält. Beide Ketten sind über einzelne Disulfidbrücken miteinander verknüpft. Im HKa ist im Vergleich zu HK an der Oberfläche ein größerer Bereich der Domäne 5 exponiert.

- 5 [25] Die medizinische Einrichtung kann insbesondere ein PTA oder PT-CA-Katheter oder Stent, insbesondere zur Verwendung im vaskulären System sein. Auch andere Implantate können jedoch von den verbesserten Einheileigenschaften profitieren.

- 10 [26] Schicht bzw. Beschichtung im Sinne der Erfindung ist jede Art von Beschichtung, die auf den Ballonkatheter oder Stent oberflächlich aufgebracht wird. Insbesondere sind Beschichtungen im Sinne der Erfindung eine amino-funktionalisierte oder carboxyl-funktionalisierte Beschichtung, die auf den Ballonkatheter oder Stent mittels Aminierung aufgebracht werden und an die das Kininogen kovalent oder photochemisch gebunden
15 wird.

- [27] Zur Herstellung derartiger Schichten können die Oberflächen auf unterschiedliche Weise modifiziert werden.

- 20 [28] Das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens können chemisch modifiziert sein. Dies kann zu einer weiteren Verbesserung der Einheileigenschaften, der Proliferationshemmung und der Ansielung von Epithelzellen führen.

[29] Insbesondere von Vorteil ist, wenn die Beschichtung ein Molekül mit einer spezifischen Bindungsaffinität für CD-34-positive Zellen aufweist. Insbesondere können die CD-34-positiven Zellen Endothelprogenitorzellen sein. Auch chemische modifizierte Zellen mit gleichem Verhalten können
5 verwendet werden. Dadurch wird die Endothelialisierung beschleunigt und damit der Restenose entgegengewirkt.

Das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens können physikalisch oder chemisch gebunden sein. Dadurch kann die Stärke der Bindung an den Grundkörper variiert werden. Handelt es sich bei der medizinischen Ein-
10 richtung um einen Katheter, so ist eine schwächere Bindung vorteilhaft, da das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens über die Entnahme des Katheters hinaus an der Anwendungsstelle verbleiben sollen. Bei einem Implantat hingegen kann eine festere Bindung gewählt werden, da dieses im Körper verbleibt.

15 [30] Vorteilhafterweise weist die medizinische Einrichtung mindestens eine hämokompatible Schicht auf. Diese kann insbesondere als Grund- oder Basisschicht unmittelbar auf dem Ballon aufsetzen.

[31] Die medizinische Einrichtung kann gegebenenfalls eine oder mehrere weitere Schichten aufweisen, darunter mindestens eine weitere Schicht, an
20 die das vorstehend beschriebene Kininogen, insbesondere die Domäne 5 des Kininogens gebunden ist.

[32] Als hämokompatible Schichten kommen insbesondere auch oberflächlich aufgebraachte Oxidschichten in Frage. Die medizinische Einrich-

tung kann auch durch Hydroxilierung oder Aminierung so modifiziert werden, dass sie erfindungsgemäß Kininogene oder deren Domäne 5 binden kann.

5 [33] Die hämokompatible Beschichtung sorgt für eine weitere Verbesserung der Blutverträglichkeit, während die Kininogene oder deren Domäne 5 das schnelle Andocken von Endothelzellen und die Verhinderung einer Proliferation und damit die schnelle Heilung des betroffenen Gefäßes fördern.

10 [34] Von Vorteil ist, wenn die medizinische Einrichtung eine biokompatible Basisschicht aufweist. Diese kann eine Oxidschicht, eine durch Aminierung erhaltene Oberfläche oder eine Kunststoffschicht sein.

[35] Das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogen kann an die hämokompatible oder biokompatible Basisschicht gebunden sein.

15 [36] Die medizinische Einrichtung kann eine amino-funktionalisierte Schicht aufweisen.

[37] Je nach Anwendungsfall kann auch eine carboxyl-funktionalisierte Schicht von Vorteil sein. Beide Schichten führen zu einer stabilen Bindung des Kininogens oder der Domäne 5 des Kininogens an den Grundkörper.

20 [38] Weiter von Vorteil ist, wenn die medizinische Einrichtung ein Pharmazeutikum aufweist. Dieses kann dann kontinuierlich an die Umgebung abgegeben werden.

[39] Von Vorteil ist auch, wenn die medizinische Einrichtung eine biolösliche Deckschicht aufweist. Diese schützt die medizinische Einrichtung, löst sich aber nach der Implantation auf.

[40] Vorteilhafterweise ist das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens gleichmäßig auf der Oberfläche der medizinischen Einrichtung verteilt. Die gleichmäßige Verteilung der Kininogene oder deren Domäne 5 über die Gesamtoberfläche des PTCA-Katheters oder Stents bewirkt die gleichmäßige und kontrollierte Abgabe an die Zellen, neben Endothelzellen auch an glatte Muskelzellen. Es findet somit eine rasche Besiedlung des Gefäßes mit Zellen statt, wobei gleichzeitig einer Proliferation entgegengewirkt wird, was eine Verhinderung der Restenose mit sich bringt und das Risiko von Thrombosen, insbesondere nach einer kurzen Heilungszeit stark vermindert. Tatsächlich findet das Andocken der Endothelzellen innerhalb weniger Stunden statt, wie Versuche gezeigt haben. Ebenfalls haben Versuche gezeigt, dass Kininogen und die Domäne 5 des Kininogens zusätzlich einer Proliferation des geschädigten Gefäßes entgegenwirkt.

[41] Alternativ kann das der die Domäne 5 des Kininogens nur auf einer der Blutbahn zugewandten Seite der medizinischen Einrichtung verteilt sein, wodurch die Einheilung beschleunigt wird.

[42] Zudem kann auf einer der Gefäßwand zugewandten Seite der medizinischen Einrichtung ein antiproliferatorischer Wirkstoff verteilt sein. Dies wirkt einer Proliferation entgegen.

[43] Das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens können in eine Matrix eingebunden sein. Dadurch wird das Kininogen langsam an das umliegende Gewebe abgegeben (drug eluting).

[44] Von Vorteil ist, wenn die medizinische Einrichtung molekular geprägte Polymere aufweist. Das heißt, die medizinische Einrichtung weist eine Schicht auf, die eine spezifische Bindungsaffinität für CD-34-positive Zellen aufweist und molekular geprägte Polymere enthält. Diese Polymere können in Form einer Beschichtung vorliegen, aber auch in Form von Nanopartikeln, die allein oder zusätzlich auf die Implantate aufgebracht werden.

[45] Mit der Technologie des molekularen Prägens können synthetische Materialien für die molekulare Erkennung erzeugt werden, die in ihrer Affinität mit biologischen Systemen vergleichbar sind. Molekulares Prägen (molecular imprinting) ist eine Templat-Polymerisation, die künstliche molekulare Erkennungsstellen kreiert. Dazu werden die Zielmoleküle mit funktionellen Monomeren und Vernetzern gemischt und anschließend einer radikalischen Polymerisation unterworfen, die ein hoch vernetztes Polymer ausbildet. Die Zielmoleküle wirken dabei als Template – die Polymerisation findet um sie herum statt. Werden die Templatmoleküle durch Extraktion entfernt, verbleiben im Polymernetzwerk Hohlräume, welche die räumliche Anordnung funktioneller Gruppen abbilden. Durch dieses Einfrieren der Struktur entstehen spezifische Erkennungsstellen im Polymermaterial. Als Zielmoleküle dienen dabei die jeweils interessierenden Zielstrukturen, im vorliegenden Fall die Zielstrukturen der CD-34-positiven

Zellen bzw. Endothelprogenitorzellen. Deren so verbessertes Anlagern führt zu einer Poliferationshemmung.

[46] Ein weiterer Aspekt der Erfindung umfasst ein Verfahren zur Herstellung von medizinischen Einrichtungen, wobei die Beschichtung durch
5 Tauch-, Plasma-, 3d-Tröpfchen- oder Sprüh- oder CVD-Verfahren auf das Implantat aufgebracht wird.

[47] Ein weiterer Aspekt betrifft einen PTCA- Katheter zum direkten Auftragen des Kininogens oder der Domäne 5 des Kininogens auf eine Gefäßwand, wobei der Katheter einen microporösen Ballon aufweist, der mit
10 einer Lösung, die das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens enthält, gefüllt ist.

[48] Ein letzter Aspekt der Erfindung betrifft ein Verfahren bei denen das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens direkt an eine Gefäßwand appliziert werden.

15 [49] Im Folgenden wird eine Zubereitung beschrieben, wobei die Zubereitung nicht auf die hier beschriebene Zubereitung beschränkt wird.

[50] Das 2-chain high molecular weight Kininogen (HKa) wird nach dem Fachmann bekannter Art und Weise aufgereinigt.

[51] Das aufgereinigte HKa zeigt so dann eine Bande 110 kDa in nicht
20 reduzierten sodium dodecyl sulphate (SDS) Gelen und zwei Banden von 62 und 46 kDa in reduzierten SDS Gelen.

Die Gulthatione-S-Transferase (GST) Fusionspeptide der Domäne 5 des Kininogens wird hergestellt, indem das GST N-terminal mit den Sequenzen K420 to S513 fusioniert wird. Die Mutanten werden über eine Glutathion Säule zu einer Reinheit von > 95 % aufgereinigt.

- 5 [52] Die Rückfaltung zur entsprechenden Tertiärstruktur von cysteinhaltigen Peptiden wird mittels Oxidation für 3 Tage bei 4 °C unter kontinuierlicher Bewegung durchgeführt.

- [53] Der Puffer hierfür besteht aus 50 mM Amonium-Bicarbonat, pH 8,5 bei einer Endkonzentration von 100 mg/ml. Anschließend werden die Peptide gefriergetrocknet.
- 10

[54] Das thermosensible Gel muss erst zubereitet werden, da es in Pulverform geliefert wird.

[55] Es wird in einem Eppendorfgesäß in PBS bei 0 °C gelöst und in einem mit Eiswasser befüllten Topf aufbewahrt.

- 15 [56] Dem flüssigen Gel mengt man drei 500 µmol/l aktiviertes Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens bei.

[57] Bei Raumtemperatur wird das Gel fest und kann verarbeitet werden. Nun erfolgt die Beschichtung des PTCA-Katheters oder Stents.

Patentansprüche:

1. Medizinische Einrichtung mit einem Grundkörper mit einer Beschichtung, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** die medizinische Einrichtung ein Kininogen ***oder*** eine Domäne 5 eines Kininogens aufweist.
- 5 2. Medizinische Einrichtung nach Anspruch 1, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** sie ein Implantat ist.
3. Medizinische Einrichtung nach Anspruch 1 oder 2, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** sie ein Katheter ist.
- 10 4. Medizinische Einrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens chemisch modifiziert sind.
- 15 5. Medizinische Einrichtung insbesondere nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** die Beschichtung ein Molekül mit einer spezifischen Bindungsaffinität für CD-34-positive Zellen aufweist.
6. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens physikalisch oder chemisch gebunden ist.
- 20 7. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** sie eine hämokompatible Schicht aufweist.

8. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** sie eine biokompatible Schicht aufweist.
- 5 9. Medizinische Einrichtung nach einem der Ansprüche 7 oder 8, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens an die hämokompatible oder biokompatible Basisschicht gebunden ist.
- 10 10. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** sie eine amino-funktionalisierte Schicht aufweist.
11. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** sie eine carboxyl-funktionalisierte Schicht aufweist.
- 15 12. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** sie ein Pharmazeutikum aufweist.
13. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** sie eine biolösliche Deckschicht aufweist.
- 20 14. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** das Kininogen oder die Domäne

5 des Kininogens gleichmäßig auf der Oberfläche der medizinischen Einrichtung verteilt ist.

15. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens auf einer der Blutbahn zugewandten Seite der medizinischen Einrichtung verteilt ist.
16. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** auf einer der Gefäßwand zugewandten Seite der medizinischen Einrichtung ein antiproliferatorischer Wirkstoff verteilt ist.
17. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens in eine Matrix eingebunden sind.
18. Medizinische Einrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** sie molekular geprägte Polymere aufweist.
19. Verfahren zur Herstellung einer medizinischen Einrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** die Beschichtung durch Tauch-, Plasma-, 3d-Tröpfchen- oder Sprüh- oder CVD-Verfahren auf die medizinische Einrichtung aufgebracht wird.
20. Medizinische Einrichtung, insbesondere ein Katheter zum direkten Auftragen des Kininogens oder der Domäne 5 des Kininogens auf

eine Gefäßwand, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** der Katheter einen microporösen Ballon aufweist, der mit einer Lösung, die das Kininogen oder die Domäne 5 des Kininogens enthält, gefüllt ist.