РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 458 710** (13) **C2**

(51) МПК
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61M 25/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2010141846/15, 21.01.2008**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.01.2008

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
21.01.2007 DE 102007003914.1
09.02.2007 DE 102007006557.6
21.03.2007 DE 102007013586.8
Номер и дата приоритета первоначальной заявки, из которой данная заявка выделена:
2009131598 21.01.2008

(43) Дата публикации заявки: **20.04.2012** Бюл. № 11

(45) Опубликовано: **20.08.2012** Бюл. № **23**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 5688516 A, 18.11.1997. EP 0937469 A2, 25.08.1999. WO 2004/028582 A1, 08.04.2004. DE 102004020856 A1, 14.04.2005. WO 9929353 A2, 17.06.1999. RU 2229896 C2, 10.06.2004.**

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):
ХОФФМАНН Эрика (DE),
ХОРРЕС Роланд (DE),
ФАУСТ Фолькер (DE),
ШРАЙБЕР Хельмут (DE),
ФОН ХОЛЬСТ Армин (DE),
ХОФФМАН Михель (DE)

(73) Патентообладатель(и):
ХЕМОТЕК АГ (DE)

(54) МЕДИЦИНСКИЙ ПРОДУКТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОБТУРАЦИЙ ПРОСВЕТОВ ОРГАНИЗМА И ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ УГРОЖАЮЩИХ ПОВТОРНЫХ ОБТУРАЦИЙ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицинской техники, а именно к покрытию катетер-баллонов. Катетер-баллон с покрытием из эфира лимонной кислоты и по меньшей мере одного из цитостатического, цитотоксического, антипролиферативного, антиангиогенного, антирестенотического, антинеопластического, антимиграционного или атромбогенного активного вещества. Группа изобретений относится также к применению эфира лимонной кислоты и, по крайней мере, одного из указанных активных веществ для покрытия катетер-баллона. Группа изобретений обеспечивает сокращение времени проникновения биологически активных веществ в стенки сосуда, а также предотвращение рестеноза. 2 н. и 6 з.п. ф-лы, 5 ил., 5 табл., 32 пр.

RU 2458710 C2

RU 2458710 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 458 710** (13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61L 29/08 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61M 25/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2010141846/15, 21.01.2008**

(24) Effective date for property rights:
21.01.2008

Priority:
(30) Convention priority:
21.01.2007 DE 102007003914.1
09.02.2007 DE 102007006557.6
21.03.2007 DE 102007013586.8
Number and date of priority of the initial application, from which the given application is allocated:
2009131598 21.01.2008

(43) Application published: **20.04.2012** Bull. 11

(45) Date of publication: **20.08.2012 Bull. 23**

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517

(72) Inventor(s):
KhOFFMANN Ehrika (DE),
KhORRES Roland (DE),
FAUST Fol'ker (DE),
ShRAJBER Khel'mut (DE),
FON KhOL'ST Armin (DE),
KhOFFMAN Mikhel' (DE)

(73) Proprietor(s):
KhEMOTEK AG (DE)

(54) MEDICAL DEVICE FOR TREATING LUMEN OBTURATIONS AND PREVENTING THREATENING RECURRENT OBTURATIONS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medical equipment, namely to a coating of balloon catheters. A balloon catheter with a citrate ester and at least one of cytostatic, cytotoxic, antiproliferative, antiangiogenic, antirestenotic, antineoplastic, antimigratory or athrombogenic active substance. The group of inventions also refers applying the citrate ester and at least one of the specified active substances for the coating of the balloon catheter.

EFFECT: group of inventions provides reducing time of penetration of the biologically active substances in the vascular walls, and also preventing restenosis.

8 cl, 5 dwg, 3 tbl, 32 ex

RU 2458710 C2

RU 2458710 C2

Настоящее изобретение относится к кратковременно вступающим в контакт с организмом медицинским продуктам, как, например, катетер-баллоны, которые покрыты, по меньшей мере, одним слоем, по меньшей мере, одного антипролиферативного, иммуносупрессивного, антиангиогенного, противовоспалительного, фунгицидного и/или антитромботического биологически активного вещества, способу получения этих, высвобождающих биологически активное вещество вводимых вспомогательных средств и применению этих медицинских продуктов для предотвращения повторных обтураций соответствующих просветов организма.

С конца 80-х годов последнего столетия в целях предотвращения рестеноза, следовательно, предотвращения повторной обтурации сосудов, все более обращаются к приспособленным к просветам организма металлическим трубчатым опорам сосудов, которые в качестве имплантатов давят поддерживающе изнутри по направлению к стенкам сосудов. Дальнейшая разработка этих, известных как стенты, имплантатов в отношении покрытого биологически активным веществом «элюирующего лекарственное средство стента» в настоящее время осуществляется на основе положительных результатов по минимизации частоты рестеноза по сравнению со стентом без нанесенного покрытия с высоким давлением.

Эти долговременные имплантаты все более сменяют осуществляемую с 60-х годов PTCA (чрескожная внутрипросветная ангиопластика) и в настоящее время уже составляют большую часть осуществленных изобретений, так как частота повторной обтурации при использовании стента без нанесенного покрытия в некоторых случаях меньше, чем повторяющихся после осуществленной PTCA сужений.

Реализованную и успешную в случае элюирующего лекарственное средство стента идею комбинации механической и химической профилактики проверяли с момента создания стента уже на катетер-баллонах для предотвращения рестеноза коронарных артерий и использовали в различных вариантах при клинических исследованиях.

Однако, не смогли внедрить несущий биологически активное вещество катетер-баллон взамен стента. Причины этого очевидны:

В случае PTCA суженный участок на короткое время 1-3 минуты расширяют с помощью надувного баллона на конце катетера, если необходимо, повторяют более, чем два раза. При этом стенки сосудов должны чрезмерно растягиваться таким образом, что сужение устраняется. В результате этого образа действий образуются микротрещины в стенках сосудов, которые достигают вплоть до наружного соединительнотканного слоя стенок кровеносных сосудов. После удаления катетера поврежденный сосуд предоставляется сам себе, так что процесс заживления в зависимости от причиненной степени повреждения, которая получается из продолжительности чрезмерного растяжения, повторений чрезмерного растяжения и степени чрезмерного растяжения, требует более или менее интенсивных «мощностей». Это показано в случае высокой частоты повторной обтурации после осуществленной PTCA.

При имплантации стента катетер-баллон используют в качестве вспомогательного средства для транспорта и имплантации, так что также в этом случае приходят к чрезмерному растяжению стенки сосуда, однако, в этом случае это чрезмерное растяжение необходимо только на период дилатации за счет стента. Если стент устанавливают на соответствующем участке, баллон снова подвергается дефляции и может быть удален. Вместе с этим продолжительность чрезмерного растяжения сокращается и является одноразовой. Уменьшение частоты рестеноза показывает, что

это более незначительное время чрезмерного растяжения и также уменьшенная в случае стента степень чрезмерного растяжения несмотря на введение чужеродного материала в организм уже могут приводить к уменьшенной доле последующей обработки. Эта многообещающая разработка не оставляет более никакой существенной возможности в отношении дальнейшего интереса к оптимизации PTCA, так как полагают, что при использовании стента в качестве перманентного имплантата обнаружен многообещающий носитель новой эпохи без рестеноза и эта техника предпочтительно разработана и в настоящее время по-прежнему востребована. PTCA применяют только в менее тяжелых случаях и в особенно тяжелых случаях предварительно осуществляют имплантацию стента. Самой ближайшей целью в истории стента является 100%-ное предотвращение повторной обтурации. Для этого начаты поиски в отношении комбинации идеального биологически активного вещества и идеального, по возможности биоразрушаемого, стента. Подавления клеточных реакций в первые дни и недели при этом достигают в первую очередь с помощью, предпочтительно, антипролиферативных, иммуносупрессивных и/или противовоспалительных биологически активных веществ, как равным образом действующих производных/аналогов, а также метаболитов. При этом биологически активные вещества и/или комбинации биологически активных веществ используют поддерживающе рационально для заживления ран, соответственно, хода заживления ран.

Улучшения, которые произошли за прошедшее время в отношении катетер-баллонов, получены и относятся до сих пор преимущественно к их способностям точно и надежно имплантировать стент. PTCA в качестве самостоятельного метода в значительной степени вытесняется имплантацией стента.

Однако, в случае применения PTCA существуют преимущества в отношении стента, не в последнюю очередь, так как в организме таким образом ни в какой момент времени после осуществления лечения не находится чужеродное тело в качестве дополнительной нагрузки, соответственно, инициатор для вторичных явлений, каковым также является рестеноз. Поэтому предоставлены и предоставляются привязки к осуществленным в конце 80-х годов работам в отношении высвобождающего биологически активное вещество катетер-баллона.

Так, например, описываются различного рода формы выполнения катетер-баллонов, находящаяся в прямом контакте с окружающей средой оболочка которых имеет отверстия, через которые во время дилатации под давлением растворенное, соответственно, жидкое биологически активное вещество выдавливается на стенку сосуда (например, согласно патентам США 5087244, 4994033, 4186745).

В заявке на Европейский патент 0383429 описывается, например, катетер-баллон с крошечными отверстиями, через которые при дилатации раствор гепарина выделяется на стенку сосуда.

Различные недостатки, как незначительное поступление биологически активного вещества в стенку сосуда, никакого контроля в отношении дозировки, проблемы с материалом баллона и т.д., заставляют эту возможность лечения стенозов без чужеродного тела оставаться в опытной фазе. Соответствующее стенту покрытие баллона биологически активными веществами с полимерной матрицей или без нее также приводит к проблемам, которые, во-первых, базируются на краткости контакта и вместе с тем незначительной переносимости биологически активного вещества от катетера в окружающую среду и, во-вторых, заключаются в не незначительных трудностях доставки неповрежденным в мишень покрытия на баллоне до и во время

дилатации.

Лишь в самое последнее время предложен высвобождающий биологически активное вещество катетер-баллон - альтернатива стенту (CardioNews Letter 21.04.2006).

При этом речь идет о подвергнутом окунанию в раствор из паклитаксела и рентгеноконтрастного средства катетер-баллона, с помощью которого, согласно результатам клинического исследования, теперь в течение одного года, по сравнению с катетер-баллоном без покрытия достигают снижения частоты рестеноза от 40% до 9%. Такой катетер-баллон раскрыт, например, в Международной заявке WO-2004/028582A1.

Также, хотя эти первые результаты представляются многообещающими, типичные проблемы такого лечения не устраняются.

В каждом случае благоприятным является достигаемое за счет нанесения контрастного средства оптическое наблюдение, однако, используемое и поглощенное фактически в месте действия после осуществления PTCA количество биологически активного вещества остается индивидуальным и неконтролируемым, так как уже во время введения катетер-баллона в кровяное русло от паха вплоть до сердца неопределяемая часть покрытия баллона растворяется. К тому же также во время дилатации баллона отламываются дальнейшие куски покрытия и уносятся с поверхности с кровотоком. Следствием этого является то, что часть нанесенного на катетер-баллон количества биологически активного вещества не попадает на больное место, а может рассматриваться только как неэффективная внутривенная доза. Количество потерянной действующей доли является неконтролируемым и, таким образом, не имеется в распоряжении для принятия в расчет в отношении оптимального обеспечения больного участка. Того, что остается на катетер-баллоне, следовательно, должно быть достаточно для осуществления обещающей успех терапии, причем, напротив, встает вопрос, как много биологически активного вещества фактически попадает в цель и поглощается стенкой сосуда.

Таким образом, выявленную с помощью этого катетер-баллона возможность лечения рестеноза без стента нужно считать новым эффективным и контролируемым путем.

Далее, обычно используемые способы нанесения покрытия окунанием, а также способы нанесения покрытия распылением в отношении катетер-баллона обладают большим недостатком в том, что никогда точно нельзя определить, сколько биологически активного вещества фактически нанесено на поверхность баллона, что приводит к тому, что, в принципе, имеет место отчетливая передозировка. К тому же по регуляторным и правовым причинам всегда важнее получать полностью определенные покрытия баллона, где количество биологически активного вещества точно определено. Обычные способы, причем катетер-баллон преимущественно многократно окунают в раствор для покрытия или баллон находится в распыляемом потоке или тумане за счет распыления из раствора покрытия, не дают никаких воспроизводимых результатов, так что нанесение определенного количества биологически активного вещества является невозможным.

Задача настоящего изобретения состоит в разработке способа нанесения покрытия на катетер-баллон, причем количество нанесенного покрытия и вместе с тем количество нанесенного биологически активного вещества можно точно определять.

Другой задачей настоящего изобретения является получение высвобождающего биологически активное вещество катетер-баллона и подобных, используемых кратковременно в организме, медицинских продуктов, которые уже при коротком

времени контакта обеспечивают контролируемое и оптимальное перенесение биологически активного вещества на и в стенку сосуда, так что процесс лечения протекает позитивно.

При этом должно быть гарантировано, что, во-первых, биологически активное вещество уже на пути к мишени преждевременно не вымывается жидкостью организма из медицинского продукта или позднее не выкрашивается при расширении и цели достигает только неопределенное, соответственно, недостаточное количество биологически активного вещества. Во-вторых, должно быть достаточным очень ограниченное время контакта, чтобы биологически активное вещество в предусматриваемой дозировке могло переноситься от катетер-баллона на, соответственно, в стенку сосуда.

Эта задача решается благодаря техническому решению согласно независимым пунктам формулы настоящего изобретения. Другие преимущественные выполнения изобретения следуют из зависимых пунктов формулы изобретения, описания, а также примеров.

Согласно изобретению, задача решается благодаря специальным способам нанесения покрытия на катетер-баллон, в случае которых катетер-баллон покрывают с помощью определенного количества фармакологического биологически активного вещества, причем в способе нанесения покрытия используют устройство для нанесения покрытия с дозирующим приспособлением в целях выпуска измеримого количества раствора для нанесения покрытия посредством выпускного приспособления целенаправленно на поверхность катетер-баллона.

В качестве дозирующего приспособления может служить любое устройство, которое способно предоставлять дозируемое количество раствора для покрытия или измерять или указывать количество подаваемого раствора для покрытия. Дозирующими приспособлениями поэтому в самом простейшем случае являются шкалы, градуированные пипетки, градуированные бюретки, градуированные сосуды, градуированные полости, а также насосы, вентили, шприцы или другие колбообразные сосуды, которые способны предоставлять или транспортировать или указывать дозируемое количество раствора для покрытия. Таким образом, дозирующее приспособление служит только для того, чтобы либо предоставлять или подавать определенное количество раствора для покрытия, либо измерять и/или указывать подаваемое количество раствора для покрытия. Дозирующее приспособление служит, таким образом, для определения, соответственно, измерения переносимого от выпускного приспособления на поверхность катетер-баллона количества раствора для покрытия и, тем самым, биологически активного вещества.

Раствор для покрытия содержит, по меньшей мере, одно фармакологическое биологически активное вещество вместе с, по меньшей мере, одним посредником транспорта, эфиром лимонной кислоты, контрастным средством, полимером, полисахаридом, пептидом, нуклеотидом, маслом, жиром, воском, жирной кислотой, эфиром жирной кислоты, гидрогелем, солью, растворителем, фармакологически приемлемым вспомогательным веществом или смесью вышеуказанных веществ. Возможные компоненты раствора для покрытия описываются подробно в данном контексте.

Самым важным в устройстве для нанесения покрытия, однако, является выпускное приспособление, которое может быть выполнено в виде сопла, множества сопл, нити, сетки из нитей, куска текстиля, полоски кожи, губки, шара, шприца, иглы, канюли или в виде капилляра. В зависимости от того, какой формой обладает выпускное

приспособление, получают несколько измененные способы нанесения покрытия, которые все базируются на основном принципе переноса измеримого или заранее определенного, однако, известного количества биологически активного вещества на поверхность катетер-баллона, так что получают покрытие с определенной концентрацией биологически активного вещества или количеством биологически активного вещества и можно получать воспроизводимые покрытия с незначительными отклонениями друг от друга, что невозможно в случае до сих пор используемых способов нанесения покрытия окунанием или опрыскиванием. Для различения способов в данном контексте используют различные понятия, а именно способ нанесения покрытия распылением, способ пипетирования, капиллярный способ, способ нанесения покрытия в складки распылением, способ волочения, способ с волочением нити или способ накатки, которые представляют собой предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения.

Не только предлагаемый согласно изобретению способ, но и также предлагаемое согласно изобретению устройство осуществляют при использовании шара в качестве выпускного приспособления. Относящийся к этому способ, согласно данному контексту, называют как способ накатки и относящееся к нему приспособление обладает шарообразной головкой с подводом для раствора для покрытия к шарообразной головке. Путем регулирования, предпочтительно, оптического регулирования шарообразную головку помещают на поверхность катетер-баллона. Через вентиль или за счет давления поверхности баллона на шарообразную головку из полости или дозирующего приспособления вытекает раствор для покрытия и течет на шарообразную головку. Шарообразную головку накатывают по поверхности катетер-баллона и, таким образом, обкатывают поверхность катетер-баллона, причем поступивший в шарообразную головку раствор для покрытия от шарообразной головки переносится на поверхность катетер-баллона.

С помощью этого приспособления и с помощью этого способа накатки можно наносить покрытие полностью или также только частично на катетер-баллоны в раздутом или спущенном состоянии. Например, в раздутом или частично раздутом состоянии катетер-баллон можно целенаправленно обкатывать и наносить покрытие в области расширившихся складок, причем покрытие после осуществленной дефляции (то есть, складывания) находится внутри складок, так что таким образом также можно осуществлять целенаправленное покрытие складок. Для того, чтобы шарообразная головка не повреждала баллон, соответственно, материал баллона, ее предпочтительно выполняют из резинообразного материала, как, например, каучук или другие полимеры.

В дальнейшем, ниже, подробно описываются отдельные предпочтительные способы нанесения покрытия.

Настоящее изобретение относится, в особенности, к катетер-баллонам с нанесенным покрытием, которые обладают высвобождающим биологически активное вещество покрытием.

В качестве катетер-баллонов можно использовать обычные катетер-баллоны, бифуркационные катетер-баллоны, как также складчатые баллоны или специальные баллоны.

Понятием «катетер-баллоны», соответственно, «обычные катетер-баллоны» обозначают такие дилатируемые катетер-баллоны, которые, как правило, служат для введения посредством дилатации стента. Далее, так также называют неподвергаемые дилатации катетер-баллоны для введения стента, которые пригодны для

саморасширяющихся стентов и для предотвращения преждевременного расширения стента несут удаляемую защитную оболочку над стентом.

Расширяемые и снова сжимаемые катетер-баллоны с защитной оболочкой, как в случае неподвергаемых дилатации катетер-баллонов для саморасширяющихся стентов, однако, как правило, используют без стента с целью защиты находящегося на катетер-баллоне покрытия от преждевременного отделения.

Бифуркационными баллонами называют катетер-баллоны для лечения разветвления сосуда, в особенности, кровеносного сосуда. Такого рода баллоны могут обладать двумя «рукавами» или могут состоять из двух, связанных друг с другом, или из двух раздельных баллонов, которые одновременно или последовательно используют для обработки разветвления сосуда, соответственно, для помещения одного стента или второго стента в разветвление сосуда или в непосредственной близости к разветвлению сосуда.

В качестве «складчатых баллонов» называют баллоны, которые, например, описываются в заявках на Европейский патент 1189553-B1, 0519063-B1, в Международных заявках WO-03/059430-A1 и WO-94/23787-A1 и которые обладают «складками» в сжатом состоянии баллона, которые по меньшей мере частично раскрываются при расширении баллона.

В качестве специального баллона обозначают баллоны с порами, в особенности с микропорами, которые при расширении или при наложении давления позволяют осуществлять прохождение жидкостей и растворов. Такой баллон с микроотверстиями описывается в заявке на Европейский патент 0383429-A. Далее, понятием «специальный баллон» также обозначают баллоны со специально выполненной поверхностью, как, например, описываемый в Международной заявке WO-02/043796-A2 катетер-баллон с микроиглами или раскрываемый в Международной заявке WO-03/026718-A1 катетер-баллон с микрошероховатой или наношероховатой поверхностью для отложения биологически активных веществ с помощью веществ-носителей или без них.

Понятие «баллон» или «катетер-баллон» означает, в принципе, любое расширяющееся и снова сжимающееся, а также временно имплантируемое медицинское устройство, которое используют, как правило, вместе с катетером.

Баллоны с нанесенным покрытием согласно изобретению можно использовать без стента, как также с декатированным стентом. Их использование при этом не ограничивается только первой обработкой стенотического сосуда, но они также особенно хорошо пригодны для успешной борьбы с наступающим рестенозом (например, рестеноз-в-стенте) и предотвращения повторного сужения.

Катетер-баллон может состоять из распространенных материалов, в особенности полимеров, которые описываются далее в нижеприводимом контексте, и, в особенности, из полиамида, как, например, PA 12, сложного полиэфира, полиуретана, полиакрилатов, простых полиэфиров и т.д.

Стент также может быть выполнен из распространенных материалов, как, например, медицинская высококачественная сталь, титан, хром, ванадий, вольфрам, молибден, золото, нитинол, магний, железо, сплавы вышеуказанных металлов, как также из полимерного материала и, предпочтительно, резорбируемого полимерного материала, как, например, хитозан, гепараны, полигидроксибутираты (PHB), полиглицериды, полилактиды и сополимеры вышеуказанных веществ.

Предпочтительно, катетер-баллоны с нанесенным покрытием согласно изобретению используют без надетого стента, однако, также возможно применение с

декатированным стентом. Если наряду с баллоном с нанесенным покрытием используют декатированный на нем стент, то стент может быть без нанесенного покрытия («голый» стент) или также может быть с нанесенным покрытием, причем стент может обладать другим покрытием и также другим биологически активным веществом, чем покрытие катетер-баллона.

Понятие «покрытие» должно включать не только покрытие поверхности катетер-баллона, но и также заполнение или покрытие складок, полостей, пор, микроигл или других заполняемых пространств на или между или в материале баллона.

Покрытие можно наносить путем осуществления одной или нескольких стадий, оно может быть однослойным или многослойным, оно может состоять из одного вещества или смеси различных веществ и содержит предпочтительно одно или также несколько биологически активных веществ. В качестве биологически активных веществ, соответственно, комбинаций биологически активных веществ пригодны противовоспалительные, цитостатические, цитотоксические, антипролиферативные, антимикротубулярные, антиангиогенные, антирестенотические (анти-рестенозные), антифунгицидные, антинеопластические, антимиграционные, атромбогенные и антитромбогенные вещества.

В качестве противовоспалительных, цитостатических, цитотоксических, антипролиферативных, антитубулярных, антиангиогенных, антирестенозных, антифунгицидных, антинеопластических, антимиграционных, атромбогенных и антитромбогенных биологически активных веществ можно предпочтительно использовать следующие: вазодилататоры, сиролимус (рапамицин), соматостатин, такролимус, рокситромицин, динаимицин, аскомицин, бафиломицин, эритромицин, мидекамицин, иосамицин, конканамицин, кларитромицин, тролеандомицин, фолимицин, церивастатин, симвастатин, ловастатин, флувастатин, розувастатин, аторвастатин, правастатин, питавастатин, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, этобозид, тенипозид, нимустин, кармустин, ломустин, циклофосфамид, 4-гидроксиоксициклофосфамид, эстрамустин, мелфалан, ифосфамид, тропфосфамид, хлорамбуцил, бендамустин, дакарбазин, бисульфан, прокарбазин, треосульфан, тремозоломид, тиотепа, даунорубицин, доксорубицин, акларубицин, эпирубицин, митоксантрон, идарубицин, блеомицин, митомицин, дактиномицин, метотрексат, флударабин, флударабин-5'-дигидрофосфат, кладрибин, меркаптопурин, тиогуанин, цитарабин, фторурацил, гемцитабин, капецитабин, доцетаксел, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, амсакрин, иринотекан, топотекан, гидроксикарбамид, милтефозин, пентостатин, алдеслейкин, третиноин, аспарагиназа, пегаспараза, анастрозол, экземестан, летрозол, форместан, аминоглутетемид, адриамицин, азитромицин, спирамицин, цефарантин, 8-U-эрголин, диметилэрголин, агроклавин, 1-аллилисурид, 1-аллилтергурид, бромергурид, бромокриптин ((5'-альфа)-2-бром-12'-гидрокси-2'-(1-метилэтил)-5'-(2-метилпропил)-эрготаман-3',6',18-трион), элимоклавин, эргокристин ((5'-альфа)-12'-гидрокси-2'-(1-метилэтил)-5'-(фенилметил)эрготаман-3',6',18-трион), эргокристинин, эргокорнин ((5'-альфа)-12'-гидрокси-2',5'-бис(1-метилэтил)эрготаман-3',6',18-трион), эргокорнинин, эргокриптин ((5'-альфа)-(9Cl)-12'-гидрокси-2'-(1-метилэтил)-5'-(2-метилпропил)эрготаман-3',6',18-трион), эргокриптинин, эргометрин, эргоновин (эргобазин, INN: эргометрин, (8-бета(S))-9,10-дидегидро-N-(2-гидрокси-1-метилэтил)-6-метил-эрголин-8-карбоксамид), эргозин, эргозинин, эрготметринин, эрготамин ((5'-альфа)-(9Cl)-12'-гидрокси-2'-метил-5'-(фенилметил)эрготаман-3',6',18-трион), эрготаминин, эрговалин ((5'-альфа)-12'-гидрокси-2'-метил-5'-(1-

метилэтил)эрготаман-3',6',18-трион), лерготрил, лизурид (номер по CAS: 18016-80-3, 3-(9,10-дидегидро-6-метилэрголин-8-альфа-ил)-1,1-диэтилмочевина), лизергол, лизергиновая кислота (D-лизергиновая кислота), амид лизергиновой кислоты (LSA, амид D-лизергиновой кислоты), диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD, диэтиламид D-лизергиновой кислоты, INN: лизергамид, (8β)-9,10-дидегидро-N,N-диэтил-6-метилэрголин-8-карбоксамид), изолизергиновая кислота (D-изолизергиновая кислота), амид изолизергиновой кислоты (амид D-изолизергиновой кислоты), дэтиламид изолизергиновой кислоты (диэтиламид D-изолизергиновой кислоты), мезулергин, метерголин, метергин (INN: метилэргометрин, (8-бета(S))-9,10-дидегидро-N-(1-(гидроксиметил)пропил)-6-метилэрголин-8-карбоксамид), метилэргометрин, метисергид (INN: метисергид, (8-бета)-9,10-дидегидро-N-(1-(гидроксиметил)пропил)-1,6-диметилэрголин-8-карбоксамид), перголид ((8β)-8-((метилтио)метил)-6-пропилэрголин), протергурид и тергурид, целекоксип, талидомид, фазудил®, циклоспорин, ингибитор-2w пролиферации SMC, эпотилон A и B, митоксантрон, азатиоприн, микофенолятмофетил, c-myc-антисмысловой, b-myc-антисмысловой, бетулиновая кислота, камптотецин, Pl-88 (сульфатированный олигосахарид), меланоцитстимулирующий гормон (α-MSH), активированный белок C, IL 1-β-ингибитор, тимозин α-1, фумаровая кислота и ее эфиры, кальципотриол, такальцитол, лапахол, β-лапахон, подофиллотоксин, бетулин, 2-этилгидразид подофилловой кислоты, молграмостим (rhuGM-CSF), пегинтерферон α-2b, ланограстим (r-HuG-CSF), филграстим, макрогол, дакарбазин, базиликсимаб, даклизумаб, селектин (антагонист цитокина), ингибитор CETP, кадгерин, ингибиторы цитокинина, ингибитор COX-2, NFkB, ангиопептин, ципрофлоксацин, камптотецин, флуробластин; моноклональные антитела, ингибирующие пролиферацию мышечных клеток; bFGF-антагонисты, пробукол, простагландины, 1,11-диметоксикантин-6-он, 1-гидрокси-11-метоксикантин-6-он, скополектин, колхицин, доноры NO, как пентаэритритилтетранитрат и синдноэимин, S-нитрозо-производные, тамоксифен, стауроспорин, β-эстрадиол, α-эстрадиол, эстриол, эстрон, этинилэстрадиол, фосфестрол, медроксипрогестерон, эстрадиолципионат, эстрадиолбензоат, траниласт, камебакаурин и другие терпеноиды, используемые в случае терапии рака; верапамил, ингибиторы тирозинкиназы (тирфостины), циклоспорин A и B, паклитаксел и его производные, как 6-α-гидроксипаклитаксел, баккатин, таксотеры, синтетически получаемые, как также получаемые из природных источников макроциклические олигомеры субоксида углерода (MCS) и его производные, мофебутазон, ацеметацин, диклофенак, лоназолак, дапсон, о-карбамоилфеноксиуксусная кислота, лидокаин, кетопрофен, мефенаминовая кислота, пироксикам, мелоксикам, хлорквинфосфат, пеницилламин, тимстатин, авастин, D-24851, SC-58125, гидроксихлороквин, ауранофин, ауротиомалат натрия, оксацепрол, целекоксиб, в-ситостерин, адеметионин, миртекаин, полидоканол, нонивамид, левоментол, бензокаин, аэсцин, эллиптицин, D-24851 (Калбиохем), колцемид, цитохалазин A-E, инданоцины, нокадазолы, белок S 100, бацитрацин, антагонисты рецептора витронектина, азеластин, стимулятор гуанидилциклазы, тканевый ингибитор металлпротеиназы-1 и 2, свободные нуклеиновые кислоты, нуклеиновые кислоты, включенные в переносчики вирусов, фрагменты ДНК и РНК, ингибитор-1 активатора плазминогена, ингибитор-2 активатора плазминогена, антисмысловые олигонуклеотиды, ингибиторы VEGF, IGF-1,

биологически активные вещества из группы антибиотиков, как цефадроксил, цефазолин, цефаклор, цефотиксин, тобрамицин, гентамицин, пенициллин, как диклоксациллин, оксациллин, сульфонамиды, метронидазол, антитромботические

средства, как аргатробан, аспирин, абциксимаб, синтетический антитромбин, бивалирудин, кумадин, эноксопарин, десульфированный и повторно N-ацетилированный гепарин, тканеый плазминогенный активатор, GpIIb/IIIa-тромбоцитный мембранный рецептор, антитела против ингибитора фактора X_a, ингибиторы интерлейкина, гепарин, гирудин, r-гирудин, PPACK, протамин, натриевая соль 2-метилтиазолидин-2,4-дикарбоновой кислоты, проурокиназа, стрептокиназа, варфарин, урокиназа, вазодилататоры, как дипирамидол, трапидил, нитропруссид, антагонисты PDGF, как триазолопиримидин и серамин, ингибиторы ACE, как каптоприл, цилазаприл, лизиноприл, эналаприл, лозартан, ингибиторы тиопротеазы, простациклин, вазипрост, интерферон α, β и γ, антагонисты гистамина, блокаторы серотонина, ингибиторы апоптоза, регуляторы апоптоза, как p65, NF-kB или Bcl-xL-антисмысловые олигонуклеотиды, галофугинон, нифедипин, токоферол, витамин B1, B2, B6 и B12, фолиевая кислота, траниласт, молсидомин, типолифенолы, эпикатехингаллат, эпигаллокатехингаллат, босвеллиновые кислоты и их производные, лефлуномид, анакинра, этанерцепт, сульфасалазин, этопозид, диклоксациллин, тетрациклин, триамцинолон, митамицин, прокаинимид, D24851, SC-58125, ретиноловая кислота, квиинидин, дизопиримид, флекаинид, пропафенон, сотолол, амидорон, природные и синтетически получаемые стероиды, как бруофиллин A, инотодиол, маквирозид A, галакинозид, мансонин, стреблозид, гидрокортизон, бетаметазон, дексаметазон, нестероидные вещества (NSAIDS), как фенопрофен, ибупрофен, индометацин, напроксен, фенилбутазон и другие антивирусные агенты, как ацикловир, ганцикловир и зидовудин, противогрибковые средства, как клотримазол, флуцитозин, гризеофулвин, кетоконазол, миконазол, нистатин, тербинафин, антипрозольные средства, как хлороквин, мефлохин, квинин, далее, природные терпеноиды, как гиппокаэскулин, баррингтогенол-C21-ангелат, 14-дегидро-агростистахин, агроскерин, агростистахин, 17-гидроксиагро-стистахин, оватодиолиды, 4,7-оксициклоанизомелевая кислота, бакхариноиды B1, B2, B3 и B7, тубеимозид, бруцеанолы A, B и C, бруцеантинозид C, яданзиозиды N и P, изодезоксиэлефантопин, томенфантопин A и B, коронарин A, B, C и D, урсоловая кислота, гиптатовая кислота A, зеорин, изоиридогерманал, маитенфолиол, эффусантин A, эксцизанин A и B, лонгикаурин B, скульпонеатин C, камебаунин, лейкаменин A и B, 13,18-дегидро-6-альфа-сенециоил-оксихапаррин, таксамаирин A и B, регенилол, триптолид, далее, кумарин, апоцимарин, аристолоховая кислота, аноптерин, гидроксианоптерин, анемонин, протоанемонин, берберин, хелибуринхлорид, цикотоксин, синококулин, бомбрестатин A и B, кудраизофлавон A, куркумин, дигидронитидин, нитидинхлорид, 12-бета-гидроксипрегнадиен-3,20-дион, билобол, гинкгол, гинкголевая кислота, геленалин, индицин, индицин-N-оксид, лазиокарпин, инотодиол, гликозид 1a, подофиллотоксин, джустицидин A и B, ларреатин, маллотерин, маллотохроманол, изобутирилмаллотохроманол, маквирозид A, мархантин A, маитанзин, ликоридицин, маргетин, панкратистатин, лириоденин, оксоушинсунин, аристолактам-AII, биспартенолидин, периплокозид A, галакинозид, урсоловая кислота, дезоксипсороспермин, психорубин, рицин A, сангвинарин, манвувейзовая кислота, метилсорбифолин, сфателиахромен, стизофиллин, мансонин, стреблозид, акагерин, дигидроусамбараенсин, гидроксиусамбарин, стрихнопентамин, стрихнофиллин, усамбарин, усамбарензин, берберин, лириоденин, оксоушинсунин, дафноретин, ларицирезинол, метоксиларицирезинол, сирингарезинол, умбеллиферон, афромозон, ацетилвисмион B, дезацетилвисмион A, висмион A и B, и серосодержащие аминокислоты, как цистин, а также соли, гидраты, сольваты, энантиомеры, рацематы,

смеси энантиомеров, смеси диастереомеров; метаболиты, пролекарства и смеси вышеуказанных биологически активных веществ.

В принципе, можно использовать любые биологически активные вещества, как также комбинации биологически активных веществ, причем, однако, предпочтительны паклитаксел и производные паклитаксела, таксаны, доцетаксел, а также рапамицин и производные рапамицина, как, например, биолимус А9, пимекролимус, эверолимус, зотаролимус, такролимус, фазудил и эпотилоны и в особенности предпочтительными являются паклитаксел и рапамицин.

Паклитаксел известен под торговым названием Taxol® и химическим названием 6,12b-бис(ацетилокси)-12-(бензоилокси)-2a-3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-додекагидро-4,11-дигидрокси-4a,8,13,13-тетраметил-5-оксо-7,11-метано-1H-циклодека[3,4]бенз[1,2-b]оксет-9-иловый эфир [2aR-[2a,4,4a,6,9(R*,S*),11,12,12a,12b]]-(бензоиламино)гидрокси-бензолпропионовой кислоты.

Рапамицин также известен под торговым названием рапамун или международным непатентованным названием (INN) сиролимус, а также под названием согласно ИЮПАК [3S-[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],-4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-гексадекагидро-5,19-дигидрокси-3-[2-(4-гидрокси-3-метоксициклогексил)-1-метилэтенил]-14,16-диметокси-4,10,12,18-тетраметил-8-(2-пропенил)-15,19-эпокси-3H-пиридо[2,1-c][1,4]-оксаазациклотрикозин-1,7,20,21(4H,23H)-тетронмоногидрат.

Под термином «пролекарства» понимают предшественника фармакологически активного соединения, который в физиологических условиях превращается в активное соединение.

Эти биологически активные вещества или комбинации биологически активных веществ, предпочтительно, через посредника транспорта или в качестве самих себя как посредника транспорта в достаточной концентрации во время ограниченного времени контакта кратковременного трансплантата попадают в место действия.

Как уже упоминалось, большая проблема в отношении форм выполнения согласно уровню техники, в случае времени дилатации максимально 1 минута и возможно нескольких повторений дилатации после известной паузы и, предпочтительно, максимально 45 секунд и, в особенности предпочтительно, максимально 30 секунд, состоит в перенесении достаточного количества биологически активного вещества на стенозированный или рестенозированный или тромботический участок сосуда, так что также в случае дилатации без установления стента предотвращается повторное сужение или повторная обтурация участка сосуда. Так как при более высоких временах контакта, то есть, временах дилатации, увеличивается риск инфаркта сердца, таким образом, остается только очень немного времени для переноса биологически активного вещества или биологически активных веществ на, соответственно, в стенку сосуда. К тому же при так называемом «биологическом стентировании» без стента также осуществляется многоразовое расширение и сжатие катетер-баллона, чтобы обеспечить, критически, промежуточно по меньшей мере незначительный кровоток, так как биологически активное вещество большей частью высвобождается уже при первом расширении катетер-баллона и дальнейшие дилатации не могут способствовать более существенному переносу биологически активного вещества на стенку сосуда.

Таким образом, необходимы особые покрытия, которые за относительно короткое время контролированно переносят относительно много биологически активного

вещества на стенку сосуда и/или в стенку сосуда.

Посредники транспорта

Для увеличения переноса биологически активного вещества предпочтительно используют так называемые посредники транспорта, соответственно, ускорители транспорта, которые, однако, одновременно могут представлять собой биологически активное вещество.

Особый интерес представляют предлагаемые согласно изобретению формы выполнения, которые содержат низкомолекулярные химические соединения в качестве посредников транспорта, которые ускоряют, соответственно, облегчают поступление биологически активных веществ в стенку сосуда, так что имеющееся биологически активное вещество, соответственно, комбинация биологически активных веществ во время кратковременного контакта контролированно и в предусматриваемой дозировке через клеточную мембрану может проникать внутрь клетки.

При этом ускоритель транспорта действует также как носитель. При этом имеются различные возможности: связь между биологически активным веществом и носителем уже существует и после поступления в клетку разрывается или она образуется на наружной стороне мембраны во время прохождения через мембрану и затем снова разрывается или носитель и биологически активное вещество образуют одну единицу, которая также существует во внутренней части клетки, однако, не оказывая отрицательного влияния на эффективность биологически активного вещества.

Такого рода свойствами обладают вещества, которые либо непосредственно взаимодействуют с двойным липидным слоем клеточной мембраны, либо взаимодействуют с рецепторами клеточной мембраны, через мембранные транспортные белки, которые действуют как носители или как каналы (ионный насос), попадают во внутреннюю часть клетки, где они изменяют мембранный потенциал и вместе с тем мембранную проницаемость клеток. Благодаря этому облегчается, соответственно, ускоряется поступление биологически активного вещества в клетки.

В первую очередь, способность веществ диффундировать через мембрану в клетку находится в прямой связи с размером молекулы вещества. Меньшие молекулы легче проникают, чем более крупные. Молекулы, которые образуют меньше связей в виде водородных мостиков, диффундируют, соответственно этому, также быстрее, чем молекулы, которые охотно образуют водородные связи. Точно также имеет значение полярность молекулы. При принятии во внимание этого обстоятельства можно использовать ряд синтетических, полусинтетических и нативных веществ, которые изменяют проницаемость клеточной мембраны таким образом, что проникновение биологически активного вещества происходит оптимальным образом.

К такого рода пригодным соединениям относят, например, вазодилататоры, к которым причисляют аутогенные вещества, как кинины, например, брадикинин, каллидин, гистамин и NOS-синтаза, которая высвобождает из аргинина сосудорасширяюще действующий NO. Вещества растительного происхождения, как бесспорно действующий сосудорасширяюще экстракт из рожкового дерева (Gingko biloba), диметилсульфоксид, ксантоны, флавоноиды, терпеноиды, растительные и животные красители, пищевые красители, NO-высвобождающие вещества, как, например, пентаэритритилтетранитрат (PETN), контрастные средства и аналоги контрастных средств, также причисляют к этой категории.

Таким образом, имеются две, также комбинируемые друг с другом, возможности поддерживать транспорт одного или нескольких биологически активных веществ в

клетки:

1) ускоритель, соответственно, посредник транспорта способствует немедленному, ограниченному за счет времени контакта с медицинским продуктом, переведению биологически активных веществ в клетку;

2) ускоритель, соответственно, посредник транспорта, после удаления медицинского продукта, в комбинации с биологически активным веществом и возможно со способствующим прилипанию носителем (соответственно, резервуаром) прилипает к стенкам клетки. Благодаря этому замедленно и при контролируемой дозе может происходить диффузия биологически активного вещества в клетки.

Посредник транспорта, биологически активное вещество, соответственно, комбинация биологически активных веществ, как также возможная матрица могут быть нанесены адгезивно и/или ковалентно, частично или полностью на медицинский продукт:

1) посредник транспорта и биологически активное вещество адгезивно и/или ковалентно прилипают к медицинскому продукту или к адгезивно или ковалентно нанесенной на медицинский продукт матрице;

2) посредник транспорта и биологически активное вещество ковалентно связываются друг с другом и адгезивно прилипают к медицинскому продукту или к матрице, которая адгезивно или ковалентно нанесена на медицинский продукт;

3) посредник транспорта и биологически активное вещество ковалентно связываются друг с другом и ковалентно прилипают к медицинскому продукту или к матрице, которая адгезивно или ковалентно нанесена на медицинский продукт.

Во многих случаях действие указанных веществ не ограничено транспортировочными свойствами, напротив, они дополнительно обладают положительным, способствующим заживлению эффектом. Например, монооксид азота, который сам продуцируется клеткой, действует не только сосудорасширяюще, но и также оказывает антипролиферативное действие. Вместе с тем все NO-доноры функционируют одновременно как антипролиферативные средства и как вазодилататоры.

Комбинации с другими антипролиферативными, цитотоксическими и цитостатическими, противовоспалительными и также антитромботическими биологически активными веществами можно использовать в данном случае для потенцирования, соответственно, дополнения способности сопутствующего действия.

Подобно монооксиду азота ведет себя также монооксид углерода. В случае одной формы выполнения настоящего изобретения, при дилатации CO или NO или смесь из CO и NO высвобождается из внутренней части катетер-баллона через множество микро- или нанопор и способствует, во-первых, при дилатации отделению находящегося на катетер-баллоне покрытия от поверхности баллона, как также поступлению находящегося в покрытии на поверхности баллона биологически активного вещества в стенку сосуда в качестве вазодилататора. На поверхности баллона находится предпочтительно полимерное покрытие, которое содержит одно или несколько биологически активных веществ, которые противодействуют, соответственно, предотвращают повторную обтурацию или повторное сужение сосуда. Пригодные полимеры для таких покрытий описываются далее ниже.

В случае другой, предлагаемой согласно изобретению формы выполнения, используют покрытия на катетер-баллоне и в случае возможно имеющегося также на декатированном стенте, которые содержат CO или NO или CO и NO в закомплексованной или химически связанной форме. В случае всех форм выполнения,

NO, как также комбинация CO с NO, независимо от рода обоих веществ, является предпочтительной.

CO предпочтительно подготавливают в закомплексованной форме, например, в виде комплекса с гемоглобином, производными гемоглобина или с металлами и ионами металлов в форме карбонилметаллатов. NO можно подготавливать, например, в виде комплекса с гемоглобином, производными гемоглобина, аналогами гемоглобина, химически связанным в виде нитрозамина или химически связанным в форме функциональной группы $-N_2O_2^-$, в виде комплексных соединений с металлами и ионами металлов, как, например, $[Fe(H_2O)_5NO]^{2+}$, или в форме других оксидов азота.

Под «производными гемоглобина» понимают молекулы, которые можно получать из гемоглобина путем химических модификаций. Аналогами гемоглобина являются вещества, которые обладают свойствами гемоглобина в отношении комплексования кислорода (а именно, могут функционировать в качестве кислородной транспортной системы) или монооксида углерода, а также физиологической совместимостью природного гемоглобина. К этим, называемым как «аналоги гемоглобина» веществам относят, например, клетки, как молекулярные эритроциты, которые можно выделять, например, из определенных дождевых червей и служат в качестве кислородной транспортной системы, как также синтетические носители кислорода, как перфторкарбоновые эмульсии.

В особенности предпочтительная форма выполнения включает использование гемоглобиновых коллоидов, которые, например, получают тем, что гемоглобин выделяют из свиней и подвергают поперечной сшивке с помощью диальдегидов, как глиоксаль, гликолевый адльдегид, глутаровый диальдегид. Примеры такого рода производных гемоглобина, а также их синтез описываются в Международных заявках WO-02/00229 A и WO-02/00230 A. Вместе с тем в особенности следует сослаться на примеры осуществления 1 и 2, а также на страницы описания 14-16 WO-02/00230 и примеры осуществления 1-13, а также страницы описания 7-16. Такого рода производные гемоглобина затем можно насыщать с помощью CO и/или NO и наносить на поверхность катетер-баллона, соответственно, также стента. Нанесение можно осуществлять или вместе с биостабильным или вместе с биоразрушаемым полимером.

Далее, газы CO, NO, N_2O, N_2O_2 или N_2O_3 можно растворять в маслах или включать в липосомальные композиции или вводить в дисперсии или эмульсии. Примеры такого рода масел, которые могут служить в качестве материалов покрытия и для поглощения NO и/или CO, подробно описываются далее ниже.

Эти вещества, которые содержат CO и/или NO в закомплексованной, химически связанной и/или включенной форме, далее, можно вносить в или наносить на биостабильную или биоразрушаемую полимерную матрицу, которая находится на поверхности катетер-баллона, соответственно, также стента (в случае, если он имеется) или с помощью которой покрывают катетер-баллон, соответственно, также стент или с помощью которой заполняют микроструктуры или складки.

Как уже указывалось, понятие «покрытие поверхности катетер-баллона» также включает заполнение возможных складок, микро- или наноструктур, микро- или наноигл или других углублений или полостей на поверхности баллона или в материале баллона.

Согласно другим, предлагаемым в изобретении формам выполнения используют ферменты, которые синтезируют CO или NO, или активаторы этих ферментов, нуклеотидные последовательности, как, например, ДНК и РНК, которые кодируют

эти ферменты и повышают экспрессию этих ферментов, когда их встраивают в клетки, и/или ингибиторы ферментов, которые деструктируют CO или NO.

Следующая предпочтительная форма выполнения представляет собой катетер-баллон со стентом или без него, на поверхности которого находится синтезирующий NO фермент. Этот фермент необязательно может быть включен в полимерную матрицу из биостабильных или биоразрушаемых синтетических, полусинтетических или биологических полимеров и/или нанесен на такого рода полимерную матрицу и/или покрыт такого рода полимерным слоем.

В случае NO-синтезирующего фермента речь идет предпочтительно о NO-синтазе. NO-Синтазы (NOS), как, например, эндотелиальная NO-синтаза (NOS III), способны продуцировать монооксид азота, например, из аминокислоты L-аргинина.

Таким образом, согласно дальнейшей предпочтительной форме выполнения, NO-синтазу готовят вместе с пригодной аминокислотой, в особенности, с аргинином, на имплантате.

Также предпочтительным является приготовление соответствующих активаторов NO-синтезирующих ферментов вместе с имплантатом. В качестве активаторов принимают во внимание, например, статины или глутамат. В особенности предпочтительная форма выполнения содержит, по меньшей мере, один NO-синтезирующий фермент, в особенности, NO-синтазу, на имплантате. Этот, по меньшей мере, один NO-синтезирующий фермент преимущественно включают в полимерную матрицу и, в особенности, иммобилизируют на полимерной матрице и, в особенности, ковалентно иммобилизируют на ней, благодаря чему повышают стабильность фермента и затрудняют разрушение фермента. Одновременно также готовят субстрат, например, L-аргинин, который может находиться под, как также в, а также на полимерной матрице. Далее, к тому же также предпочтительно еще приготовлять активатор для фермента, как, например, статины и глутамат, так что на поверхности имплантата находится полная система для синтеза монооксида азота.

В качестве статинов принимают во внимание, например, следующие: аторвастатин, ловастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин, флувастатин и церивастатин.

Отдельно или одновременно, с поверхности кратковременного имплантата могут высвобождаться вещества, которые ингибируют деструкцию или инактивацию NO. К этим веществам в особенности относят такие, которые способствуют деструкции или инактивации супероксид-анионов (O_2^-) или ингибируют образование супероксид-анионов, как, например, ферменты супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза, а также ингибиторы NADPH-оксидазы и активаторы супероксиддисмутазы или глутатионпероксидазы.

Предпочтительно используют супероксиддисмутазу (SOD), глутатионпероксидазу (GSH-Px), галактазу, активаторы супероксиддисмутазы, активаторы глутатионпероксидазы и ингибиторы NADPH-оксидазы в комбинации с NO, NO-содержащим соединением или NO-синтезирующим ферментом. В особенности предпочтительным является имплантат с покрытием, включающим NO-синтазу, аргинин, статин, глутамат и активатор супероксиддисмутазы или активатор глутатионпероксидазы.

Следующая предпочтительная форма выполнения настоящего изобретения включает кратковременные имплантаты, то есть, катетер-баллоны с декатированным стентом или без него, которые за счет генно-инженерного образования могут оказывать влияние на баланс NO, соответственно, CO клеток, в особенности, эндотелиальных клеток и гладкомышечных клеток (SMC). Для этого нуклеотидные

последовательности, соответственно, гены встраивают в клетки, предпочтительно, эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки, выстилающие внутреннюю стенку сосуда, которые кодируют NO-синтезирующий фермент, например, NO-синтазу, как NOS III, или CO-синтезирующий фермент, как, например, гемоксигеназа, CO-синтаза (UPG III S: уропрофириноген-III-синтаза), 2,4-диоксигеназы, как, например, 1H-3-гидрокси-4-оксогуанидин-2,4-диоксигеназа (QDO и MeQDO), или Aci-редуктоноксидазу.

Этот перенос гена имеет преимущество в том, что CO и/или NO локально образуются там, где возникает дефект сосуда или опасаются его возникновения. Генный материал в форме ДНК или РНК, предпочтительно, ДНК, можно встраивать в клетки, например, с помощью вирусов (например, аденовирусы или бакуловирусы) или в виде липосомных комплексов. Например, кодирующий NOS III или гемоксигеназу (HO) ген можно встраивать в pAH 9-вектор и приготовлять в виде липидного пузырька, который способен сливаться с липофильной клеточной мембраной и таким образом встраиваться в клетку. В клетке эндосомы транспортируют липокомплексы в ядро клетки. Индуцируемая ДНК не встраивается в хромосомную ДНК клетки, а остается активной в виде независимой, так называемой эписомальной, плазмидной ДНК в ядре клетки. Выполненный в виде промотора участок плазмидной ДНК инициирует синтез фермента, например, NOS III или гемоксигеназы, которая затем продуцирует NO, соответственно, CO.

Этот генный материал приготовляется на поверхности кратковременного имплантата и при дилатации катетер-баллона вступает в контакт с соответствующими клетками, которые поглощают генный материал и вызывают продуцирование фермента. Таким образом, далее, является благоприятным, когда на поверхности катетер-баллона, соответственно, также возможного стента также находится соответствующий субстрат полученного фермента. В качестве субстратов служат, например, биливердин или L-аргинин. Далее, на поверхности катетер-баллона, соответственно, поверхности стента дополнительно еще могут находиться вещества, которые ингибируют деструкцию NO, соответственно, CO. К этим веществам причисляют уже упомянутые активаторы супероксиддисмутазы, активаторы глутатионпероксидазы, ингибиторы NADPH-оксидазы или саму супероксиддисмутазу и/или саму глутатионпероксидазу.

Далее, предпочтительно образование, соответственно, инициирование образования и/или высвобождение CO, что также можно регулировать благодаря предлагаемому согласно изобретению временному, существующему короткое время, имплантату. Как уже указывалось, катетер-баллон в своей внутренней части может содержать элементарный CO, как также NO, или CO может находиться в закомплексованной или химически связанной форме на его поверхности, без или вместе с покрытием, в особенности, биоразрушаемым или биостабильным полимерным покрытием.

При этом CO можно использовать в газообразной, жидкой и/или твердой форме. Предпочтительна жидкая или твердая форма. В особенности, CO используют в форме, которая способна непрерывно высвобождать CO. Такого рода формы для непрерывного высвобождения CO включают, в особенности, одну или несколько полимерных матриц, липосомальную композицию (композиции), CO-предшественник, готовую микроформу (микроформы), готовую наноформу (наноформы), углеродное покрытие (покрытия) или CO-комплексное соединение (соединения).

Под полимерной матрицей понимают внедрение, соответственно, включение CO в биополимер, как, например, гепарин, хитозан или его производные, в синтетический

или полусинтетический полимер, как, например, полиакрилаты, и т.п.

Липосомальными композициями называют мицеллообразующие системы, причем CO включается в мицеллы и в этой форме наносится на медицинский имплантат.

В качестве CO-предшественников называют химические соединения, которые способны высвобождать CO, соответственно, образовывать CO. CO-Предшественники представляют собой химические соединения, которые разлагаются с образованием CO или при своем разложении высвобождают CO, или представляют собой субстраты для ферментов, которые при превращении этих субстратов продуцируют CO. В особенности предпочтительным источником CO являются CO-комплексные соединения, например, на основе рутения или железа, которые способны высвобождать CO.

Готовыми микро- и наноформами с CO называют содержащие CO микро- и наночастицы.

Согласно изобретению, на медицинский кратковременный имплантат (катетер-баллон со стентом или без него) наносят покрытие, по меньшей мере, с одной из вышеуказанных CO-содержащих готовых форм.

В случае этого, предлагаемого согласно изобретению, способа нанесения покрытия, готовят катетер-баллон со стентом или без него и его поверхность, по меньшей мере, частично, покрывают с помощью CO и/или одной из вышеуказанных CO-содержащих готовых форм. В случае этого покрытия CO можно использовать в твердой форме, причем для затвердевания газа можно прибегать к использованию соответствующих методов охлаждения. Напротив, также возможно использование жидкого или газообразного CO. При этом, например, CO в жидкой или газообразной форме вводят в микро- или нанокапсулы или включают в липосомальные готовые формы. Эти микро- или нанокапсулы могут высвобождать CO после растворения. Липосомальные композиции медленно разрушаются и высвобождают во время этого CO. Далее, предпочтительны порошкообразные формы, в которые вводится CO.

Далее, предпочтительно, когда предлагаемый согласно изобретению временный, существующий короткое время, имплантат высвобождает одновременно NO и CO или повышает высвобождение, соответственно, образование NO и CO. Далее, предпочтительно, когда наряду с NO и/или CO или вместо NO и CO из катетер-баллона со стентом или без него высвобождаются вещества, в особенности, нейротрансмиттеры, которые активируют, соответственно, стимулируют гуанилилциклазу (sGC). Ионы железа, цинка и кальция являются важными для активности гаунилилциклазы и также должны образовываться благодаря временному, существующему короткое время, имплантату. Таким образом, медицинские кратковременные имплантаты представляет собой предпочтительную согласно изобретению форму выполнения, когда они высвобождают, по меньшей мере, один активатор гуанилилциклазы, как, например, ионы железа, цинка, кальция, CO и/или NO.

В качестве примера можно назвать катетер-баллон, который на своей поверхности содержит гемоксигеназу (HO) или другой CO-образующий фермент. В качестве HO2 называют неиндуцируемую, а в качестве HO1 называют индуцируемую форму гемоксигеназы.

Далее, предпочтительно, когда гемоксигеназу, в особенности, HO1, готовят вместе с пригодным субстратом, как, например, гем. Вместо или вместе с субстратом также может быть еще предусмотрен активатор гемоксигеназы в, под и/или на покрытии. В качестве субстратов служат предпочтительно гем, биливердин или билирубин и в

качестве активаторов можно назвать, например, эфир форболовой кислоты или рапамицин. В особенности предпочтительны такие формы выполнения с NO и/или CO в комбинации с паклитакселом или рапамицином.

Все вышеуказанные вещества предпочтительно содержатся в полимерной матрице из биоразрушаемых или биостабильных синтетических, полусинтетических или биологических полимеров, покрывают такую матрицу и/или наносят на такого рода матрицу. Пригодные полимеры для такой матрицы указываются далее ниже.

Предлагаемые согласно изобретению кратковременные имплантаты в катетер-баллоне и предпочтительно на поверхности катетер-баллона и возможного стента без или вместе с полимерной матрицей и, по меньшей мере, одним биологически активным веществом, в особенности, с противовоспалительным, цитостатическим, цитотоксическим, антипролиферативным, антимикротубулярным, антиангиогенным, антирестенотическим, антифунгицидным, антинеопластическим, антимиграционным, атромбогенным или антитромбогенным биологически активным веществом, содержат, по меньшей мере, одно из следующих веществ:

a) CO, NO, смесь из CO и NO;
b) NO-синтаза, NO-синтезирующий фермент;
c) L-аргинин;
d) статин (статины);
e) глутамат;
f) активаторы NO-синтазы, активаторы NO-синтезирующих ферментов;
g) супероксиддисмутаза и/или активаторы супероксиддисмутазы;
h) глутатионпероксидаза и/или активаторы глутатионпероксидазы;
i) ингибиторы NADPH-оксидазы;
j) кодирующая NO-синтазу ДНК или РНК;
k) гемоксигеназа, CO-синтезирующий фермент;
l) кодирующая гемоксигеназу ДНК или РНК;
m) рапамицин;
n) паклитаксел;
o) гем;
p) биливердин;
q) эфир форболовой кислоты.

Предпочтительными являются следующие комбинации:

a+g, a+h, a+I, a+d, a+e, a+f, a+m, a+q, a+n;
b+d, b+e, b+d+e, b+f, b+f+g, b+f+h, b+f+I, b+c+d, b+c+e;
d+j, e+j;
k+m, k+n, k+q, k+b, l+m, l+n, l+q, k+o, l+o.

Предлагаемые согласно изобретению медицинские кратковременные имплантаты, в особенности, стенты, используют для предотвращения или уменьшения рестеноза, в особенности, рестеноза-в-стенте.

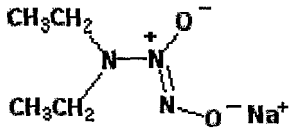
Кратковременные имплантаты пригодны в особенности для лечения и профилактики заболеваний сосудов, которые возникают по причине снижения напряжения сдвига стенки, соответственно, возможного одновременного индуцирующего растяжение повышения адгезии и эмиграции лейкоцитов. Такого рода процессы часто возникают в разветвлениях сосуда. Предлагаемые согласно изобретению имплантаты сосудов позволяют повышать давление сдвига стенки и усиливать, соответственно, активировать гладкомышечные клетки (SMC), соответственно, сосудистый эндотелий, благодаря чему уменьшаются, соответственно,

снижаются до нормальной степени адгезия тромбоцитов и диапедез лейкоцитов, которые находятся в кровеносном русле. Это противодействует воспалительным процессам и уменьшает, например, хронические воспалительные заболевания кишечника, как, прежде всего, болезнь Крона, как также артериосклероз, стеноз или также рестеноз.

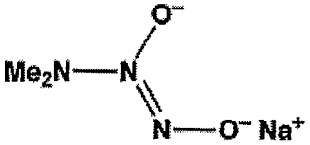
Как уже упоминалось, речь идет, по меньшей мере, о низкомолекулярных соединениях, которые повышают прямо или непрямо проходимость мембраны клеток. Так, например, диметилсульфоксид (ДМСО) уже давно известен как вещество-носитель для применяемых в случае кожи лекарственных средств. Его введение в мази, настойки, гели и т.д. основывается на способности облегчать поступление биологически активных веществ в кожу, вообще, в клеточные мембраны, в качестве так называемого посредника транспорта. Кроме того, ДМСО в незначительных концентрациях действует анальгетически и противовоспалительно, что дает дополнительный положительный эффект.

Эндотелиальные клетки за счет активирования NO-синтазы продуцируют из L-аргинина монооксид азота (NO) в виде эндогенно высвобождающейся сигнальной молекулы, которая действует сосудорасширяюще на стенку сосуда. Поэтому соединения, которые быстро и целенаправленно высвобождают, соответственно, улучшают биодоступность NO, также очень хорошо используют в качестве посредника транспорта. Так как NO, однако, действует не только сосудорасширяюще, но и также является антипролиферативно и антиоксидантно эффективным, он дополнительно обладает особенно ингибирующими в отношении рестеноза эффектами. В данном случае можно назвать, например, содержащий четыре одинаковые нитрогруппы пентаэритритилтетранитрат (PETN), нитропруссид, нитроглицерин, гидралазины, изосорбиддинитрат (ISDN), 4-[5-амино-3-(4-пиридил)-1-пиразолил]-1-метилпиперидин, бензодифуроксан, бензотрифуроксан, S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP), донор NO эфир аспирина, 3-морфолиносиднонимины (SIN-1), 8-бром-cGMP (8-BrcGMP), 8-(4-хлорфенилтио)-cGMP (pCPT-cMGP), α,β-метилен-АТФ, S-нитрозо-глутатион (GSNO), моноэтаноламинникотинаты, феноксиалкиламины, их производные, метаболиты и аналоги. Другими пригодными соединениями являются диазонийдиоляты, как, например:

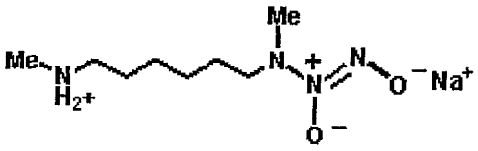
(Z)-1-(N,N-диэтиламино)диазен-1-ий-1,2-диолят натрия (DEA-NO):



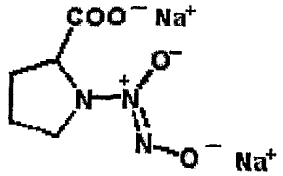
1-(N,N-диметиламино)диазен-1-ий-1,2-диолят натрия:



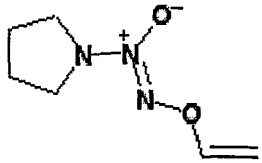
(Z)-1-{N-метил-N-[6-(N-метиламмониогексил)амино]}диазен-1-ий-1,2-диолят (NOC-9):



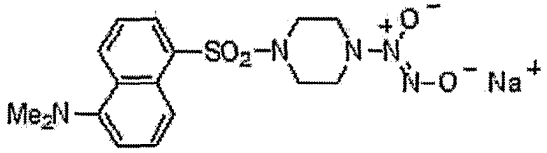
динатрий-1-[(2-карбоксилат)пирролидин-1-ил]диазен-1-ий-1,2-диолят:



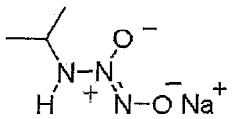
O^2-винил-1-(пирролидин-1-ил)диазен-1-ий-1,2-диолят:



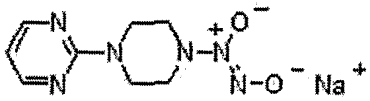
1-[4-(5-диметиламино-1-нафталинсульфонил)пиперазин-1-ил]диазен-1-ий-1,2-диолят натрия:



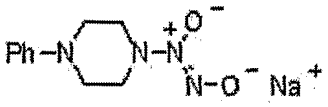
O^2-(натрий-1-(изопропиламино)диазен-1-ий-1,2-диолят):



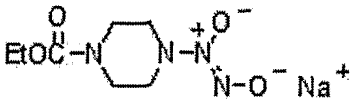
1-[4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил]диазен-1-ий-1,2-диолят натрия:



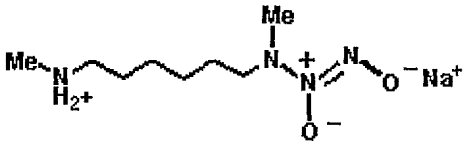
1-(4-фенилпиперазин-1-ил)диазен-1-ий-1,2-диолят натрия:



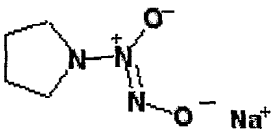
1-(4-этоксикарбонилпиперазин-1-ил)диазен-1-ий-1,2-диолят натрия:



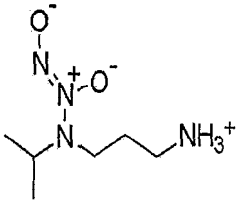
(Z)-1-{N-метил-N-[6-(N-метиламмониогексил)амино]}диазен-1-ий-1,2-диолят:



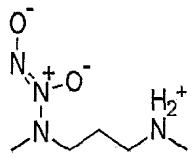
1-(пирролидин-1-ил)диазен-1-ий-1,2-диолят натрия:



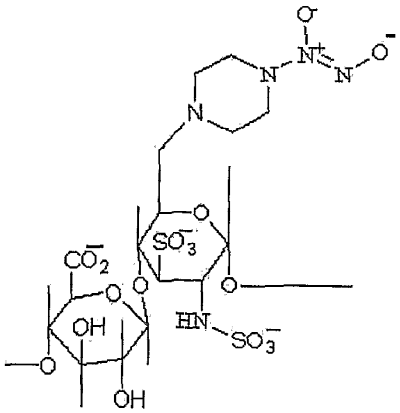
1-гидрокси-2-оксо-3-(3-аминопропил)-3-изопропил-1-триазен (NOC-5):



1-гидрокси-2-оксо-3-(N-метил-3-аминопропил)-3-метил-1-триазен (NOC-7):



и также в качестве примера ковалентного связывания NO-высвобождающих соединений с биосовместимыми полимерами, соответственно, вместо полисахаридной группы, диазенийдиолятгепарин:



Прежде всего, NO-высвобождающие соединения, как PETN, который имеет даже четыре быстро высвобождающие нитратные группы, превосходно пригодны для ковалентного связывания, например, с биологически активным веществом, матрицей или другими низкомолекулярными соединениями, которые повышают, соответственно, если необходимо, также уменьшают быструю доступность NO. Например, вышеуказанный диазонийдиолятгепарин в физиологических условиях (pH=7,4, 37°C) обладает периодом полураспада 8,4 минут.

В настоящее время, например, дизайнеры молекул связывают NO с нестероидными противоревматическими средствами для улучшения их совместимости и

эффективности. В Иенском университете, кроме того, работают с твердыми NO-соединениями. Некоторые из них имеют очень короткие периоды полураспада. После инъекции они уже через две секунды высвобождают NO. Такие препараты могут быть пригодны для ликвидации церебральных вазоспазмов, для покрытия стента и идеальным образом для покрытия кратковременных имплантатов, как, например, катетер-баллоны.

Наряду с вышеуказанными веществами имеются, далее, пригодные для способствования транспорту вещества: карбохромен-HCl, циннаризин, дигидралазинсульфат, дипиридамол, этофиллин, изосорбиддинитрат (Lactosever), никотиновая кислота, пропанолол, нифедрин, пентоксифиллин, преniламинлактат, толазолин-HCl, ацетилхолин, фосфатидилхолин, инсулин, глардины, гентиакауленин и гентиакохианин, тиено[3,2-c]пиридин и производные бензотиадиазина, например, гидрохлортиазид, эуксантон, гарцинон E, гентизин, эуксантиновая кислота, изогентизин, гентизеин, мангиферин и гомомангиферин, 2-пирролидон, цитраты, как ацетилтрибутилцитрат и ацетилтриэтилцитрат, трибутил- и триэтилцитрат, бензиловый эфир бензойной кислоты, фталаты, как дибутил- и триэтилфталат, эфиры жирных кислот, как изопропилмиристат и изопропилпальмитат, триацетин, антоцианы, как пеларгонидин, цианидин, делфидин, паеонидин, петунидин, малвидин, катехин, а также их производные и метаболиты.

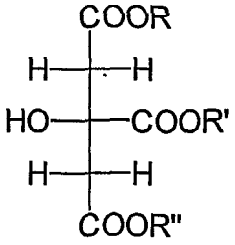
Комбинация проходящего через мембрану посредника транспорта и биологически активного вещества может быть реализована в различных формах выполнения:

1) посредник транспорта и биологически активное вещество являются идентичными;

2) посредник транспорта и биологически активное вещество не идентичны, способствуют друг другу в их действии;

3) посредник транспорта не оказывает никакого влияния на действие добавленного биологически активного вещества и служит исключительно в качестве транспортной индифферентной основы.

В особенности цитраты и эфиры лимонной кислоты являются предпочтительными компонентами для покрытия, соответственно, раствора для покрытия. Оказалось, что цитраты и эфиры лимонной кислоты благоприятствуют прилипанию передаваемого на ткань покрытия и способствуют проникновению биологически активного вещества или биологически активных веществ в ткань и в клетки. Цитраты имеют следующую общую структуру:



где R, R' и R”, независимо друг от друга, означают атом водорода или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, замещенный по меньшей мере одной функциональной группой или незамещенный алкильный остаток, арилалкильный остаток или циклоалкильный остаток.

В качестве функциональной группы возможны следующие остатки:

-H, -OH, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, -O-цикло-C_3H_5, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OC_4H_9$, -SH, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, $-NO_2$, -F, -Cl, -Br, -I, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, -CO-цикло-C_3H_5, $-COCH(CH_3)_2$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, -COO-цикло-

C_3H_5, -$COOCH(CH_3)_2$, -OOC-CH_3, -OOC-C_2H_5, -OOC-C_3H_7, -OOC-цикло-C_3H_5, -OOC-$CH(CH_3)_2$, -$CONH_2$, -$CONHCH_3$, -$CONHC_2H_5$, -$CONHC_3H_7$, -CONH-цикло-C_3H_5, -CONH$[CH(CH_3)_2]$, -$CON(CH_3)_2$, -$CON(C_2H_5)_2$, -$CON(C_3H_7)_2$, -CON(цикло-$C_3H_5)_2$, -$CON[CH(CH_3)_2]_2$, -$NHCOCH_3$, -$NHCOC_2H5$, -$NHCOC_3H_7$, -NHCO-цикло-C_3H_5, -NHCO-$CH(CH_3)_2$, -$NHCOOCH_3$, -$NHCOOC_2H_5$, -$NHCOOC_3H_7$, -NHCOO-цикло-C_3H_5, -NHCO-$OCH(CH_3)_2$, -$NHCOOC(CH_3)_3$, -NH_2, -$NHCH_3$, -NHC_2H_5, -NHC_3H_7, -NH-цикло-C_3H_5, -$NHCH(CH_3)_2$, -$NHC(CH_3)_3$, -$N(CH_3)_2$, -$N(C_2H_5)_2$, -$N(C_3H_7)_2$, -N(цикло-$C_3H_5)_2$, -N$[CH(CH_3)_2]_2$, -SO_2CH_3, -$SO_2C_2H_5$, -SO_3H, -SO_3CH_3, $SO_3C_2H_5$, -OCF_3, -OC_2F_5, -NH-CO-NH_2, -NH-C(=NH)-NH_2, -O-CO-NH_2, -O-CO-$NHCH_3$, -O-CO-$N(CH_3)_2$, -O-CO-$N(C_2H_5)_2$, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CH_2Cl, -CH_2Br, -CH_2-CH_2F, -CH_2-CF_3, -CH_2-CH_2Cl, -CH_2-CH_2Br, -CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -C_4H_9, -CH_2-$CH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)$-C_2H_5, -C_5H_{11}, -C_6H_{13}, -C_7H_{15}, -цикло-C_3H_5, -цикло-C_4H_7, -цикло-C_5H_9, -цикло-C_6H_{11}, -C_6H_5, -CH_2-C_6H_5, -$CH=CH_2$, -CH_2-$CH=CH_2$, -$C(CH_3)=CH_2$, -$CH=CH$-CH_3, -C_2H_4-$CH=CH_2$, -$CH=C(CH_3)_2$, -$C\equiv CH$, -$C\equiv C$-CH_3, -CH_2-$C\equiv CH$.

Предпочтительны вышеуказанные алкильные группы, замещенные алкильные группы, а также диэфиры и, в особенности, триэфиры лимонной кислоты.

Контрастное средство

Другую группу предпочтительной для применения группы веществ представляют собой контрастные средства и/или аналоги контрастных средств. Контрастные средства и аналоги контрастных средств частично также могут действовать как посредники транспорта и обладают тем качеством, что речь идет не о полимерных соединениях, которые к тому же, как правило, уже имеют клинический допуск, являются в значительной степени физиологически безопасными и их можно использовать тогда, когда нужно избегать полимерных систем-носителей и веществ-носителей.

Контрастные средства и/или аналоги контрастных средств содержат, по меньшей мере, барий, иод, марганец, железо, лантан, церий, празеодим, неодим, самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, таллий, иттербий и/или лютеций, предпочтительно в виде ионов в связанной и/или закомплексованной форме.

В принципе, контрастные средства для разных визуализирующих способов должны быть различны. Во-первых, имеются контрастные средства, которые используют при рентгеновских исследованиях (рентгеноконтрастные средства), или контрастные средства для магниторезонансномографических исследований (МС-контрастные средства).

В случае рентгеноконтрастных средств речь идет о веществах, которые либо приводят к увеличенной абсорбции падающих рентгеновских лучей по отношению к окружающей структуре (так называемые положительные контрастные средства), либо в повышенной степени беспрепятственно пропускают падающие рентгеновские лучи (так называемые отрицательные контрастные средства).

Предпочтительными рентгеноконтрастными средствами являются те, которые используют для изображения суставов (артрография) и при компьютерной томографии (СТ). Компьютерным томографом является аппарат для снятия изображений разреза человеческого тела с помощью рентгеновских лучей.

Хотя, согласно изобретению, рентгеновское излучение также можно использовать для детектирования в случае визуализирующего способа, это излучение по причине его вредности не является предпочтительным. Предпочтительно, когда в случае падающего излучения речь идет о неионизирующем излучении.

В качестве визуализирующих способов используют снятие рентгенограмм,

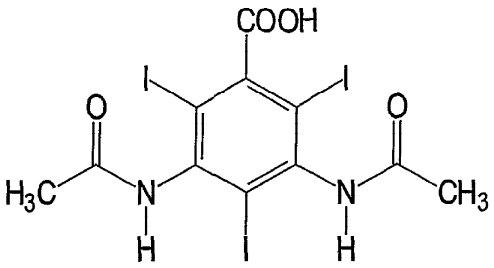
компьютерную томографию (CT), ядерно-спиновую томографию, магниторезонансную томографию (MRT) и ультразвук, причем предпочтительны ядерно-спиновая томография и магниторезонансная томография (MRT).

Таким образом, в качестве веществ, которые на основании своей способности возбуждаются за счет падающего излучения и, таким образом, делают возможной детектируемость медицинского продукта в случае явлений in vivo с помощью визуализирующего способа, в особенности предпочтительны такие контрастные средства, которые используют при компьютерной томографии (CT), ядерно-спиновой томографии, магниторезонансной томографии (MRT) или ультразвуке. Используемые в случае MRT контрастные средства основываются на том принципе действия, что они вызывают изменение магнитного поведения дифференцируемой структуры.

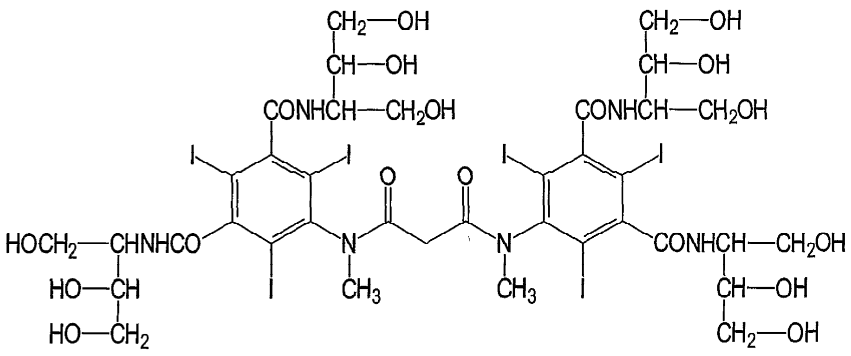
Далее, предпочтительны иодсодержащие контрастные средства, которые используют при томографии сосудов (ангиография и флебография) и при CT (компьютерная томография).

В качестве иодсодержащих контрастных средств можно привести следующие примеры:

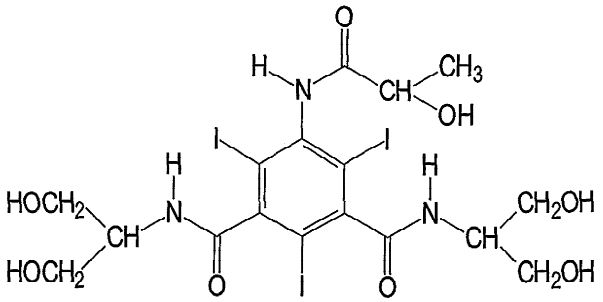
амидотризоевая кислота



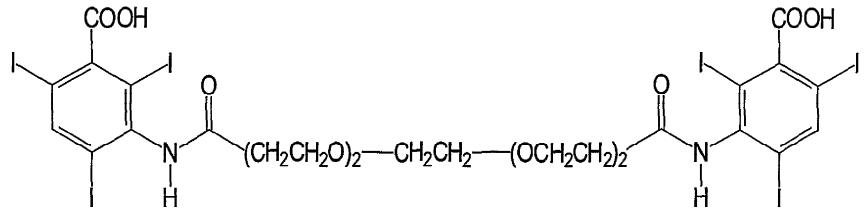
иотролан



иопамидол



иодоксаминовая кислота



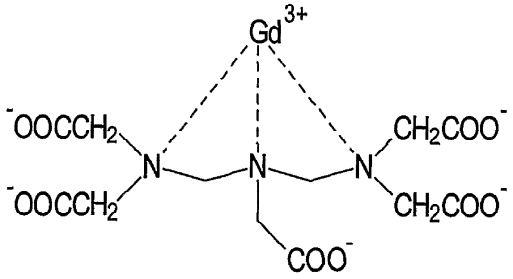
Другим примером является Jod-Lipiodol®, иодированный Oleum papaveris, маковое масло. Под торговыми названиями Gastrografin® и Gastrolux® коммерчески доступно основное вещество иодированного контрастного средства, амидотризоат, в форме натриевой и меглуминовой солей.

Также предпочтительны содержащие гадолиний или сверхпарамагнитные частицы оксида железа, а также ферримагнитные или ферромагнитные частицы железа, как, например, наночастицы.

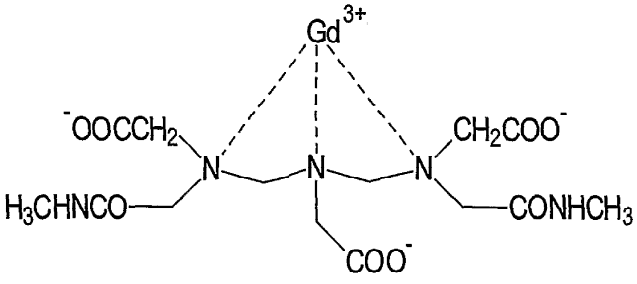
Следующий класс предпочтительных контрастных средств представляют парамагнитные контрастные средства, которые содержат, по меньшей мере, один лантаноид.

К парамагнитным веществам, которые имеют неспаренные электроны, причисляют, например, гадолиний (Gd^{3+}), который, в целом, обладает семью неспаренными электронами. Далее, к этой группе относят европий (Eu^{2+}, Eu^{3+}), диспрозий (Dy^{3+}) и гольмий (Ho^{3+}). Эти лантаноиды можно использовать также в хелатизированной форме при применении, например, гемоглобина, хлорофилла, полиазакислот, поликарбоновых кислот и, в особенности, EDTA, DTPA, DMSA, а также DOTA в качестве хелатообразователей.

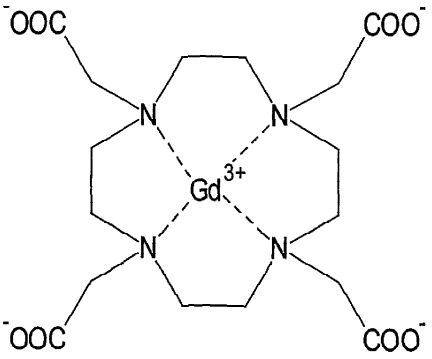
Примерами гадолинийсодержащих контрастных средств являются гадолиний-диэтилентриаминпентауксусная кислота



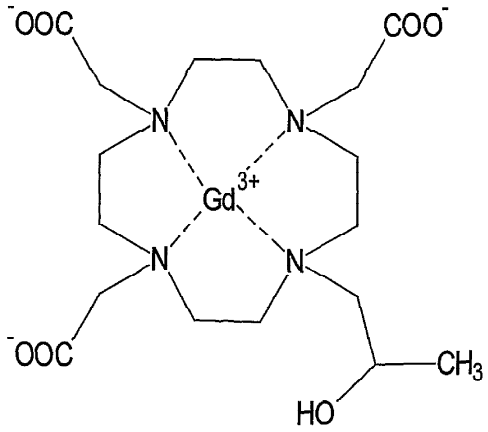
гадопентетовая кислота (GaDPTA)



гадодиамид



меглумингадотерат



гадотеридол

Дальнейшими, используемыми согласно изобретению парамагнитными веществами являются ионы так называемых переходных металлов, как медь (Cu^{2+}), никель (Ni^{2+}), хром (Cr^{2+}, Cr^{3+}), марганец (Mn^{2+}, Mn^{3+}) и железо (Fe^{2+}, Fe^{3+}). Также эти ионы можно использовать в хелатизированной форме.

По меньшей мере одно вещество, которое на основании своей способности возбуждается за счет падающего излучения, делает возможной детектируемость базового тела в случае явлений in vivo с помощью визуализирующего способа, находится либо на поверхности базового тела, либо внутри базового тела.

В случае предпочтительной формы выполнения, баллон катетер в его сжатой форме внутри заполняют контрастным средством и/или аналогом контрастного средства. Контрастное средство находится предпочтительно в виде раствора. Наряду со свойствами контрастного средства или аналога контрастного средства в качестве носителя или матрицы для биологически активного вещества, такого рода покрытия к тому же еще имеют преимущество в том, что делают лучше видимым, то есть, детектируемым, катетер-баллон в случае визуализирующего способа. Расширение баллона осуществляют тем, что баллон растягивают за счет дальнейшей заливки раствора контрастного средства.

Преимущество этой формы выполнения состоит в том, что контрастное средство, соответственно, аналог контрастного средства можно использовать снова любым образом часто и оно не попадает в организм и, таким образом, не приводит ни к каким вредным побочным действиям.

В качестве аналогов контрастных средств называют подобные контрастным средствам вещества, которые обладают свойствами контрастных средств, то есть, могут становиться видимыми за счет используемых при операции визуализирующих

способов.

Происходящую при использовании веществ визуализацию PTCA нужно рассматривать как преимущество, так что можно отказаться от системного введения контрастного средства. При этом речь может идти о самом ускорителе транспорта или о вводимом окрашивающем веществе.

Такого рода контрастные средства и аналоги контрастных средств применяют, например, в случае поглощения биологически активного вещества или биологически активных веществ и, в особенности, паклитаксела или рапамицина. С помощью такой смеси можно покрывать катетер-баллон (со стентом или без него) или заполнять складки катетер-баллона. К тому же такого рода жидкий раствор может выходить из внутренней части катетер-баллона через множество микропор и/или нанопор, предпочтительно, под давлением, и способствовать отделению находящегося на поверхности баллона покрытия. Это имеет преимущество в том, что участок сосуда во время кратковременной дилатации снабжается достаточным количеством биологически активного вещества и покрытие равномерно отстает от катетер-баллона и вдавливается в стенку сосуда, где оно затем остается и разрушается, соответственно, резорбируется клетками.

С другой стороны, особенно хорошо пригодны системы из контрастного средства и биологически активного веществ, в особенности, паклитаксела и рапамицина, наносимые на микрошероховатую поверхность или вносимые в микрополости, причем такое покрытие затем, как правило, нужно покрывать барьерным слоем, который при дилатации разрывается или растрескивается после дилатации и до тех пор защищает смесь контрастного средства и биологически активного вещества от преждевременного повреждения и преждевременного отслаивания.

Для защиты, таким образом, такого рода композиций из контрастного средства и биологически активного вещества от слишком раннего высвобождения, эту композицию либо вносят в, соответственно, под складки складчатого баллона, либо наносят на поверхность катетер-баллона, которая может иметь структурирования или микроиглы или другие заполняемые пространства, и затем, предпочтительно, покрывают барьерным слоем. В качестве барьерного слоя можно использовать полимерный слой, который, например, описывается в Международной заявке WO-2004/05242-A2 или в заявке на Европейский патент 1150622-A1.

Такой барьерный слой может состоять из полилактидов, полигликолидов, полиангидридов, полифосфазенов, сложных полиортоэфиров, полисахаридов, полинуклеотидов, полипептидов, полиолефинов, поливинилхлоридов, фторсодержащих полимеров, тефлона, поливинилацетатов, поливиниловых спиртов, поливинилацеталей, полиакрилатов, полиметакрилатов, полистирола, полиамидов, полиимидов, полиацеталей, поликарбонатов, сложных полиэфиров, полиуретанов, полиизоцианатов, полисиликонов, а также сополимеров и смесей этих полимеров.

Другая возможность защиты покрытия на катетер-баллоне состоит в том, что используют расширяемый катетер-баллон и его снабжают защитной оболочкой, которая применяется в случае имплантации саморасширяющегося стента. Эта защитная оболочка защищает покрытие баллона от преждевременного отслаивания и удаляется лишь тогда, когда баллон находится в суженном месте сосуда, где он должен расширяться.

Полимерная матрица

Наряду с неполимерными веществами для матрицы в целях принятия одного или нескольких биологически активных веществ естественно используемыми являются

также известные полимерные вещества.

В качестве матрицы можно использовать биосовместимые вещества, которые, как минимальное требование, по сравнению с имплантатом без нанесенного покрытия, не оказывают негативного влияния на свойства и применение имплантата. Согласно данному контексту, матрицу называют также как носитель, несущая система, полимерный носитель или содержащее биологически активное вещество покрытие.

Для покрытия кратковременного имплантата можно предпочтительно использовать следующие биосовместимые биоразрушаемые и/или биостабильные полимеры:

В качестве биологически стабильных и только медленно биологически разрушаемых полимеров можно назвать следующие: полиакриловая кислота и полиакрилаты, как полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, полиакриламид, полиакрилонитрилы, полиамиды, простые полиэфироамиды, полиэтиленамин, полиимиды, поликарбонаты, поликарбоуретаны, поливинилкетоны, поливинилгалогениды, поливинилиденгалогениды, простые поливиниловые эфиры, поливинилароматические соединения, сложные поливинилэфиры, поливинилпирролидоны, полиоксиметилены, полиэтилен, полипропилен, политетрафтор-этилен, полиуретаны, полиолефиновые эластомеры, полиизобутилены, EPDM-каучуки, фторсиликоны, карбоксиметилхитозан, полиэтилентерефталат, поливалераты, карбоксиметилцеллюлоза, целлюлоза, гидратцеллюлозное волокно, триацетатное волокно, целлюлозонитраты, целлюлозоацетаты, гидроксиэтилцеллюлоза, целлюлозобутираты, ацетатбутираты целлюлозы, этилвинилацетатные сополимеры, полисульфоны, простые полиэфиросульфоны, эпоксидные смолы, ABS-смолы, силиконовые форполимеры, силиконы, как полисилоксаны, поливинилгалогены и сополимеры, простые эфиры целлюлозы, целлюлозотриацетаты, хитозан, производные хитозана, полимеризуемые масла, как, например, льняное масло, и сополимеры и/или их смеси.

Далее, на стадии, предшествующей стадии нанесения покрытия, на поверхность без нанесенного покрытия медицинского продукта можно наносить адгезивно или, предпочтительно, ковалентно гемосовместимый слой или посредством поперечной сшивки, например, с помощью глутарового альдегида, иммобилизировать его на поверхности медицинского продукта. Такого рода не активирующий свертывание крови слой является рациональным, так как благодаря этому повышается гемосовместимость поверхности медицинского продукта и снижается опасность тромбоза. Особенно рациональна эта стадия нанесения покрытия прежде всего тогда, когда нужно наносить покрытие только частично на кратковременный имплантат. Не покрытая биологически активным веществом область вместе с тем более благоприятным образом имеет не активирующую свертывание крови, атромбогенную поверхность и тем самым обеспечивает значительно более высокую безопасность во время и после контакта медицинского продукта с кровью.

Предпочтительно гемосовместимый слой получают из следующих предпочтительных веществ: гепарин нативного происхождения, а также региоселективно получаемые производные различных степеней сульфатирования и степеней ацетилирования в области молекулярной массы от ответственного за антитромботическое действие пентасахарида вплоть до стандартной молекулярной массы коммерчески доступного гепарина примерно 13 кДа, гепарансульфат и его производные, олиго- и полисахариды гликокаликса эритроцитов, олигосахариды, полисахариды, полностью десульфатированный и N-ацетилированный гепарин,

десульфатированный и повторно N-ацетилированный гепарин, N-карбоксиметилированный и/или частично N-ацетилированный хитозан, полиакриловая кислота, полидиоксикетоны, поливинилпирролидон и/или полиэтиленгликоль, а также смеси этих веществ.

В качестве биологически разрушаемых или резорбируемых полимеров можно использовать, например, следующие: поливалеролактоны, поли-ε-декалактоны, полилактиды, полигликолиды, блоксополимеры полилактидов и полигликолидов, поли-ε-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полигидроксибутираты, полигидроксивалераты, сополимеры гидроксибутиратов с гидроксивалератами, поли(1,4-диоксан-2,3-дион), поли(1,3-диоксан-2-дион), полипарадиоксаноны, полиангидриды, как полиангидриды малеиновой кислоты, полигидроксиметакрилаты, фибрин, полицианоакрилаты, поликапролактондиметилакрилаты, поли-b-малеиновая кислота, поликапролактонбутилакрилаты, блоксополимеры, как, например, из олигокапролактондиолов и олигодиоксанондиолов, блоксополимеры из простых и сложных полиэфиров, как, например, из ПЭГ и полибутилентерефталата, полипивотолактоны, сополимеры гликолевой кислоты и триметилкарбоната, поликапролактонгликолиды, поли(g-этилглутамат), поли(DTH-иминокарбонат), поли(DTE-co-DT-карбонат), сополимер бисфенола А и иминокарбоната, сложные полиортоэфиры, политриметилкарбонаты, полииминокарбонаты, поли(N-винил)пирролидон, поливиниловые спирты, полиэфироамиды, гликолированные сложные полиэфиры, сложные полифосфоэфиры, полифосфазены, поли[(п-карбоксифенокси)пропан], полигидроксипентановая кислота, полиангидриды, сополимеры эти-леноксида и пропиленоксида, полиуретаны, полиуретаны с аминокислотными звеньями в главной цепи, полимеры на основе простых и сложных эфиров, как полиэтиленоксид, полиалкеноксалаты, сложные полиортоэфиры, а также их сополимеры, каррагенаны, фибриноген, крахмал, коллаген, базирующиеся на белках полимеры, полиаминокислоты, синтетические полиаминокислоты, зеин, модифицированный зеин, полигидроксиалканоаты, пектиновая кислота, актиновая кислота, модифицированный и немодифицированный фибрин и казеин, карбоксиметилсульфат, альбумин, далее, гиалуроновая кислота, гепарансульфат, гепарин, хондроитинсульфат, декстран, b-цикло-декстрины, и сополимеры с ПЭГ и полипропиленгликолем, гуммиарабик, гуар, желатин, коллаген, коллаген-N-гидроксисукцинимид, модификации и сополимеры и/или смеси вышеуказанных веществ.

Поверхность баллона, со стентом или без него, с атромбогенной, соответственно, инертной, соответственно, биосовместимой поверхностью или вообще можно дополнительно снабжать покрытием и, в особенности, полимерным или неполимерным покрытием. Для получения гемосовместимой, соответственно, совместимой с кровью поверхности на катетер-баллоне можно использовать указанные в данном контексте олигосахариды, полисахариды и, в особенности, описанные производные гепарина и производные хитозана, предпочтительно, согласно общим формулам (Ia) и (Ib).

В особенности предпочтительными полимерами являются полисульфоны, полиоксисульфоны, силиконы, хитозан, полиакрилаты, полиамиды, полиоксиамиды, полиуретаны, полилактиды, полигликолиды, блоксополимеры полилактидов и полигликолидов, полигидроксимасляная кислота, полигидроксибутираты, полигидроксивалераты, сополимеры гидроксибутиратов и гидроксивалератов, поли(1,4-диоксан-2,3-дион), поли(1,3-диоксан-2-он), полипарадиоксаноны,

полиангидриды, сложные полиэфиры, ПЭГ, гиалуроновая кислота, гепарансульфат, гепарин, хондроитинсульфат, декстран и бета-циклодекстрины.

Баллон с декатированным стентом

Другая предпочтительная форма выполнения настоящего изобретения включает катетер-баллон с декатированным стентом.

В случае этой формы выполнения оказываются в особенности 4 варианта, которые можно выбирать и использовать в зависимости от подвергаемого лечению сужения сосуда.

Вариант [A] представляет собой катетер-баллон с декатированным, не резорбируемым и не имеющим покрытия стентом.

В случае варианта [B] нерезорбируемый стент покрыт высвобождающей биологически активное вещество системой-носителем.

Вариант [C] включает резорбируемый, не имеющий покрытия стент и вариант [D] представляет собой катетер-балон с резорбируемым, высвобождающим биологически активное вещество стентом.

Вариант [A]

Так как высвобождающая биологически активное вещество система, как правило, высвобождающее биологически активное вещество покрытие на стенте не всегда желательно и в некоторых случаях может возникать проблема поздних тромбозов, согласно варианту [A] предлагается идеальная система для удерживания открытым сильно суженного просвета организма, как, например, желчные пути, пищевод, мочевые пути, поджелудочная железа, почечные пути, легочные пути, трахея, тонкий кишечник, а также толстый кишечник и, в особенности, кровеносные сосуды, с помощью долговечного стента, который не обладает никаким покрытием, причем, однако, не нужно отказываться от нанесения биологически активного вещества.

Катетер-баллон согласно варианту [A] покрывают чистым слоем биологически активного вещества или содержащим биологически активное вещество носителем и при дилатации, во-первых, помещают стент и, во-вторых, по меньшей мере по всей длине стента и предпочтительным образом еще сверх того наносят биологически активное вещество, которое обеспечивает контролируемое врастание и предотвращение покрытия стента, прежде всего, гладкомышечными клетками. В качестве биологически активного вещества или смеси биологически активных веществ можно использовать вышеуказанные биологически активные вещества и, в особенности, паклитаксел и/или рапамицин.

Предпочтительно, катетер-баллон покрывают биологически активным веществом с помощью системы-носителя или без нее, так, что покрытие баллона простирается за оба конца стента и, предпочтительно, простирается на 10-20% общей длины стента за один конец стента. Благодаря этому при дилатации биологически активное вещество также переносится на участок сосуда за обоими концами стента, где стента более не хватает, и биологически активное вещество полностью переносится на стенку сосуда, которая находится между расширяющимися, соответственно, расширенными распорками стента.

Эта форма выполнения имеет преимущество в том, что поверхность стента не имеет никакого биологически активного вещества, которое ингибирует или умерщвляет клетки, в особенности, гладкомышечные клетки, которые прямо вступают в соединение с поверхностью стента. Напротив, в промежуточные пространства между распорками стента наносится достаточное количество биологически активного вещества, так что ограничивается, соответственно,

уменьшается в контролируемой степени непосредственно слишком быстрое зарастание стента, которое начинается в промежуточных пространствах распорок стента и продолжается во внутренней части стента и приводит к рестенозу-в-стенте.

В то время, как покрытый биологически активным веществом стент отдает биологически активное вещество только со своей поверхности, а не из промежуточных пространств распорок стента или с концов стента, соответственно, простирающейся за ними области и к тому же непосредственно на прилегающую ткань, которая вовсе не должна ингибироваться или умерщвляться, согласно варианту [A] биологически активное вещество наносится точно там, где оно необходимо. Далее, предпочтительно, когда катетер-баллон у дистального и проксимального концов еще имеет покрытие на несколько миллиметров за концом стента, так что покрытие биологически активным веществом стенки сосуда выходит на несколько миллиметров за конец стента для обеспечения в достаточном количестве биологически активным веществом также концевых областей находящегося в сосуде стента.

Таким образом, катетер-баллон предпочтительно покрывают биологически активным веществом с помощью носителя или без него и затем не имеющий покрытия стент декатируют на баллон.

Варианта [B], напротив, можно достигать, если нерезорбируемый стент как в варианте [A] декатируют на баллон и затем стент и баллон покрывают биологически активным веществом.

Понятие «нерезорбируемый» означает, что стент представляет собой долговечный имплантат, который в физиологических условиях не растворяется или только очень медленно растворяется. Такого рода стенты выполняют, например, из медицинской высококачественной стали, титана, хрома, ванадия, вольфрама, молибдена, золота, нитинола, магния, цинка, железа, сплавов вышеуказанных металлов, а также керамики или также биостабильных полимеров.

Если одновременно покрывают катетер-баллон вместе с декатированным стентом, то предпочтительно используют раствор чистого биологически активного вещества в растворителе, который по возможности незначительно вредно действует на катетер-баллон, однако, предпочтительно является смачивающим и к тому же достаточно жидкотекучим, чтобы течь между распорками декатированного стента в сжатом состоянии.

Эта форма выполнения пригодна для спонтанного высвобождения (спонтанное выделение) относительно большого количества биологически активного вещества, так как промежуточные пространства распорок стента и промежуточные пространства между внутренней поверхностью стента и поверхностью катетер-баллона служат в качестве резервуара биологически активного вещества.

Отличие от варианта [A] состоит прежде всего в наносимом количестве биологически активного вещества, так как согласно вышеописанному методу можно наносить отчетливо большее количество биологически активного вещества или смеси биологически активных веществ на стент и катетер-баллон.

В качестве раствора для покрытия в случае гидрофобных биологически активных веществ, как, например, паклитаксел, пригодны растворы, например, в диметилсульфоксиде (ДМСО), хлороформе, этаноле, ацетоне, метилацетате и гексане и их смесях, или, например, растворы рапамицина в этилацетате, смесях метанола и этанола, смесях этанол/вода или в этаноле. Само собой разумеется, можно использовать также другие биологически активные вещества.

Также можно вводить носитель в раствор биологически активного вещества, причем, однако, скорее редко используют полимерные носители, если катетер-баллон покрывают вместе с декатированным стентом. В случае, если должна применяться система-носитель, то пригодны скорее неполимерные носители, как, например, контрастные средства или аналоги контрастных средств, как также биологически совместимые органические вещества, которые улучшают свойства покрытия и повышают поступление биологически активного вещества в сосуд, как, например, аминокислоты, сахара, витамины, сахариды, 2-пирролидон, ацетилтрибутилцитрат и ацетилтриэтилцитрат, трибутил- и триэтилцитрат, бензиловый эфир бензойной кислоты, триэтил- и диметилфталат, эфиры жирных кислот, как изопропилмиристат и изопропилпальмитат, триацетин и т.п. Также в качестве хорошо подходящих пригодны смеси из этих различных веществ. Так, в качестве чрезвычайно пригодной системы-носителя для биологически активного вещества оказывается, например, смесь из полисахарида, каррагенана, лецитина и глицерина. Также в качестве матрицы для включения биологически активного вещества можно использовать физиологически приемлемые соли.

Также в случае этого варианта на баллон предпочтительно наносят покрытие, превышая накрытую стентом поверхность. Предпочтительно, находящаяся далее за концом стента покрытая область баллона составляет не более, чем 20% общей длины стента, предпочтительно, не более, чем 15% и, в особенности предпочтительно, не более, чем 10% общей длины стента.

Как правило, в случае варианта [A], а также в случае варианта [B] предпочтительно полное покрытие, то есть, катетер-баллон согласно варианту [A] или стент и катетер-баллон согласно варианту [B] полностью снабжают покрытием.

Варианты [A] и [B], далее, в этом отношении еще выполняют так, что покрытие биологически активным веществом осуществляют не равномерно, а создают градиент, то есть, падение концентрации биологически активного вещества на поверхности баллона, соответственно, баллона и стента. Так, например, на середину катетер-баллона или на один или оба конца катетер-баллона или на середину и на один или оба конца катетер-баллона наносят гораздо большую концентрацию биологически активного вещества.

К тому же, только на один участок или часть катетер-баллона наносят более высокую концентрацию биологически активного вещества, чем на остальную поверхность. Так, например, нужно уделять особое внимание концам стента прежде всего в ранней фазе после имплантации, так как эти переходные области в повышенной степени подвергаются риску. Здесь возможны любые вариации.

В случае вариантов [C] и [D] речь идет о становящихся, может быть, вес более важными в будущем формах выполнения, так как обе формы выполнения не представляют собой никаких долговременных имплантатов.

В случае обоих вариантов используют биологически разрушаемые, то есть, биорезорбируемые, стенты. Такие, разрушающиеся в физиологических условиях стенты в организме пациента разрушаются в течение от нескольких недель до одного или двух лет.

Биологически разрушаемые стенты состоят из металлов, как, например, магний, кальций или цинк, или также из органических соединений, как, например, полигидроксибутираты, хитозан или коллаген.

Биорезорбируемый металлический стент преобладающе из магния описывается в Европейском патенте 1419793-B1. В выложенном описании изобретения к

неакцептованной заявке ФРГ описываются стенты из магниевых сплавов и цинковых сплавов. Биорезорбируемые стенты из магния, кальция, титана, циркония, ниобия, тантала, цинка или кремния или из сплавов или смесей вышеуказанных веществ раскрываются в выложенном описании изобретения к неакцептованной заявке ФРГ 19856983-A1. Приводятся конкретные примеры в отношении стентов из цинк-кальциевого сплава.

Дальнейшие биорезорбируемые металлические стенты из магния, титана, циркония, ниобия, тантала, цинка и/или кремния в качестве компонента A и лития, натрия, калия, кальция, марганца и/или железа в качестве компонента B описываются в заявке на Европейский патент 0966979-A2. Приводятся конкретные примеры в отношении стентов из цинк-титанового сплава с массовой долей титана от 0,1% до 1% и цинк-кальциевого сплава с массовым соотношением цинка к кальцию 21:1.

Биологически разрушающийся стент из органического соединения полигидроксибутирата (PHB), а также других полигидроксиалканоатов описывается в патентах США 6548569-B1, 5935506, 6623749-B2, 6838493-B2, а также 6867247-B2.

В патенте США 6245103-B1, далее, в качестве других пригодных биоразрушаемых материалов стентов указываются полидиоксаноны, поликапролактоны, полиглюконаты, блоксополимеры полимолочной кислоты и полиэтиленоксида, модифицированная целлюлоза, коллаген, поли(гидроксибутираты), полиангидриды, сложные полифосфоэфиры, а также полиаминокислоты.

В патенте США 6991647-B2 в качестве возможных биоразрушающихся органических полимеров указываются полигликолевая кислота, полилактиды, полимеры на основе эфиров фосфорной кислоты и поли-ε-капролактоны.

В принципе, биоразрушаемые стенты можно получать из следующих веществ или смесей следующих веществ:

поливалеролактоны, поли-ε-декалактоны, полилактиды, полигликолиды, блоксополимеры полилактидов и полигликолидов, поли-ε-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полигидроксибутираты, полигидроксивалераты, сополимеры гидроксибутиратов и гидроксивалератов, поли(1,4-диоксан-2,3-дион), поли(1,3-диоксан-2-дион), полипарадиоксаноны, полиангидриды, как полиангидриды малеиновой кислоты, полигидроксиметакрилаты, фибрин, полицианоакрилаты, поликапролактондиметилакрилаты, поли-b-малеиновая кислота, поликапролактонбутилакрилаты, блоксополимеры, как, например, из олигокапролактондиолов и олигодиоксанондиолов, блоксополимеры из простых и сложных полиэфиров, как, например, из ПЭГ и полибутилентерефталата, полипивотолактоны, сополимеры гликолевой кислоты и триметилкарбоната, поликапролактонгликолиды, поли(g-этилглутамат), поли(DTH-иминокарбонат), поли(DTE-co-DT-карбонат), сополимер бисфенола A и иминокарбоната, сложные полиортоэфиры, сополимеры гликолевой кислоты и триметилкарбоната, политриметилкарбонаты, полииминокарбонаты, поли(N-винил)-пирролидон, поливиниловые спирты, полиэфироамиды, гликолированные сложные полиэфиры, сложные полифосфоэфиры, полифосфазены, поли[(п-карбоксифенокси)пропан], полигидроксипентановая кислота, полиангидриды, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, полиуретаны, полиуретаны с аминокислотными звеньями в главной цепи, сополимеры на основе простых и сложных эфиров, как полиэтиленоксид, полиалкеноксалаты, сложные полиортоэфиры, а также их сополимеры, каррагенаны, фибриноген, крахмал, коллаген, базирующиеся на белках полимеры, полиаминокислоты, синтетические полиаминокислоты, зеин, модифицированный зеин,

полигидроксиалканоаты, пектиновая кислота, актиновая кислота, модифицированный и немодифицированный фибрин и казеин, карбоксиметилсульфат, альбумин, далее, гиалуроновая кислота, гепарансульфат, гепарин, хондроитинсульфат, декстран, b-циклодекстрины, и блоксополимеры на основе ПЭГ и полипропиленгликоля, гуммиарабик, гуар, желатин, коллаген, коллаген-N-гидроксисукцинимид, модификации и сополимеры вышеуказанных веществ.

В случае варианта [C] теперь на катетер-баллоне с нанесенным покрытием декатируют такой биорезорбируемый стент из металла или органического полимера.

Покрытие катетер-баллона осуществляют подобным образом, как в случае варианта [A]. Варианты [C] и [D] имеют преимущество в том, что стент полностью растворяется спустя период времени от нескольких недель до примерно 18 месяцев и, таким образом, у пациента не остается никакого долговечного чужеродного тела, которое может вызывать хронические воспаления. Через катетер-баллон с покрытием при дилатации наносится достаточное количество биологически активного вещества, чтобы стент прежде всего, во-первых, мог контролированно врастать и лишь после врастания начиналось разложение такого рода, что никакие фрагменты не могут вымываться через сосуд, соответственно, через кровеносное русло.

В случае варианта [D], биологически активное вещество или комбинацию биологически активных веществ можно наносить на поверхность стента в виде чистого слоя биологически активного вещества или заделывать на поверхность стента в неполимерной матрице, как, например, контрастное средство, смесь контрастных средств или аналог контрастного средства, или биологически активное вещество или комбинация биологически активных веществ может находиться на поверхности стента в полимерном носителе, как, например, в одном из вышеуказанных биологически разрушаемых полимеров, и/или также вноситься в сам биологически разрушаемый материал стента.

Благодаря этому непосредственно в случае варианта [D] имеют изобилие возможностей нанесения или внесения одного или нескольких биологически активных вещества на или в биологически разрушаемый стент. Естественно, также существует возможность вносить в биологически разрушаемый материал стента, следовательно, в сам стент, одно или несколько биологически активных веществ и этот стент дополнительно покрывать биологически активным веществом или покрывать полимерным или неполимерным носителем, содержащим одно или несколько биологически активных веществ. Далее, стент или содержащий биологически активное вещество стент, с другой стороны, можно снабжать биологически разрушаемым барьерным слоем или гемосовместимым слоем, так что двухслойные системы или также многослойные системы представляют собой возможные формы выполнения.

К тому же также в этом отношении возможны комбинации биологически активных веществ, так что в стент или на стент наносят комбинацию биологически активных веществ или комбинация биологически активных веществ образуется благодаря тому, что в стенте находится другое биологически активное вещество, чем на стенте.

Варианты [B] и [D], далее, дают возможность нанесения комбинации биологически активных веществ благодаря тому, что на катетер-баллоне находится другое биологически активное вещество, чем на или в стенте.

На катетер-баллон предпочтительно наносят биологически активное вещество, которое проявляет свое действие в течение нескольких часов или суток после дилатации, причем на стент или в биологически разрушаемый стент можно наносить или вносить второе биологически активное вещество в другой концентрации, которое

в особенности проявляет долговременное действие и высвобождается во время биологического разрушения стента.

В особенности предпочтительно, когда на катетер-баллоне находится цитотоксическая доза биологически активного вещества и на стенте и/или в биологически разрушаемом стенте содержится цитостатическая доза того же самого биологически активного вещества или другого биологически активного вещества.

Особенно предпочтительная форма выполнения содержит паклитаксел на катетер-баллоне в цитотоксической дозе и в полимерном покрытии на металлическом стенте или в биологически разрушаемом покрытии на биорезорбируемом стенте в цитостатической концентрации.

Следующая, в особенности предпочтительная, форма выполнения представляет собой комбинацию паклитаксела в цитотоксической или цитостатической дозе на катетер-баллоне и предпочтительно цитостатическую дозу рапамицина на или в биологически разрушаемом стенте.

Эти, указанные последними, комбинации делают возможной комбинированную терапию с помощью быстро высвобождающегося биологически активного вещества в предпочтительно более высокой и/или цитотоксической концентрации и медленно высвобождающегося биологически активного вещества в предпочтительно более низкой и/или цитостатической концентрации.

В случае используемого биологически стабильного (нерезорбируемого), а также биологически разрушаемого стента является предпочтительным снабжение стента совместимым с кровью базисным покрытием. Это является благоприятным в особенности в случае нерезорбируемых стентов, так как они в качестве долговечных имплантатов должны быть длительное время гемосовместимыми. Это гемосовместимое покрытие находится предпочтительно в виде самого нижнего слоя или также в виде единственного слоя на поверхности стента и может быть связано адгезивно, как также, предпочтительно, ковалентно и маскирует поверхность стента, то есть, в лучшем случае, полностью всю поверхность стента (внутренние поверхности, наружную поверхность и промежуточные пространства распорок).

Это гемосовместимое базисное покрытие обеспечивает то, что с постепенной потерей влияния биологически активного вещества и разрушением матрицы более не происходят никакие реакции на существующей чужеродной поверхности, которые также долговременно могут приводить к повторной обтурации кровеносного сосуда. Непосредственно покрывающий стент гемосовместимый слой предпочтительно состоит из гепарина нативного происхождения, а также синтетически получаемых производных различных степеней сульфатирования и степеней ацетилирования в области молекулярной массы от ответственного за антитромботическое действие пентасахарида до стандартной молекулярной массы коммерчески доступного гепарина; гепаринсульфатов и их производных; олиго- и полисахаридов гликокаликса эритроцитов, которые превосходным образом воспроизводят атромбогенную поверхность эритроцитов, так как в этом случае, в противоположность фосфорилхолину, происходит фактический контакт крови и поверхности эритроцитов; олигосахаридов, полисахаридов, полностью десульфатированного и повторно N-ацетилированного гепарина, десульфатированного и повторно N-ацетилированного гепарина, N-карбоксиметилированного и/или частично N-ацетилированного хитозана, полиакриловой кислоты, поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля и/или смесей этих веществ. Эти стенты с гемосовместимым покрытием получают тем, что изготовляют обычные, как правило, не имеющие покрытия стенты и наносят,

предпочтительно ковалентно, гемосовместимый слой, который после высвобождения биологически активного вещества и вместе с тем после постепенной потери влияния биологически активного вещества и разрушения матрицы перманентно маскирует поверхность имплантата. Поэтому это гемосовместимое покрытие наносят также непосредственно на поверхность стента.

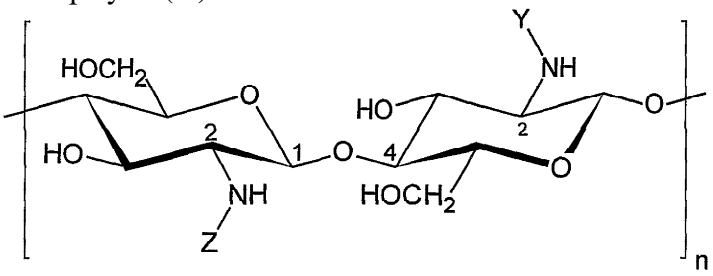
Таким образом, предпочтительная форма выполнения настоящего изобретения относится к стенту из любого материала, поверхность которого маскируется за счет нанесения компонентов гликокаликса клеток крови, эзотелиальных клеток или мезотелиальных клеток. Гликокаликс представляет собой наружный слой, например, из клеток крови, эзотелиальных клеток или мезотелиальных клеток, на основе которого эти клетки являются совместимыми с кровью (гемосовместимыми). Компоненты этого наружного слоя (гликокаликс) из клеток крови, эзотелиальных клеток и/или мезотелиальных клеток отрываются от поверхности клеток предпочтительно ферментативно, отделяются от клеток и используются в качестве материала покрытия для стентов. К этим компонентам гликокаликса, между прочим, причисляют олигосахаридные, полисахаридные и липидные части гликопротеинов, гликолипидов и протеогликанов, а также гликофорины, гликосфинголипиды, гиалуроновые кислоты, хондроитинсульфаты, дерматансульфаты, гепарансульфаты, а также кератансульфаты. Способы выделения и применения этих веществ в качестве материала покрытия в большом количестве описываются в заявке на Европейский патент 1152778-B1 фирмы Hemoteq AG, Dr. Michael Hoffmann и дипл. химик Roland Horres.

Ковалентное связывание осуществляют как в случае гемопарина (см. в примерах № 9, № 14).

Другие предпочтительные формы выполнения имеют самое нижнее, нанесенное прямо на поверхность баллона гемосовместимое покрытие из десульфатированного и повторно N-ацетилированного гепарина и/или N-карбоксиметилированного и/или частично N-ацетили-рованного хитозана. Эти соединения, а также компоненты гликокаликса уже указаны в некоторых исследованиях как очень хорошее гемосовместимое покрытие и делают поверхность совместимой с кровью после того, как отщеплены или биологически разрушены лежащие поверх них слои биологически активного вещества и/или носителя. Такого рода особенно предпочтительные материалы для покрытия поверхности стента описываются в заявке на Европейский патент 1501565-B1 фирмы Hemoteq AG. На этот нижний гемосовместимый слой наносят один или несколько слоев биологически активного вещества и/или не содержащие биологически активного вещества или содержащие биологически активное вещество слои носителя или полимера.

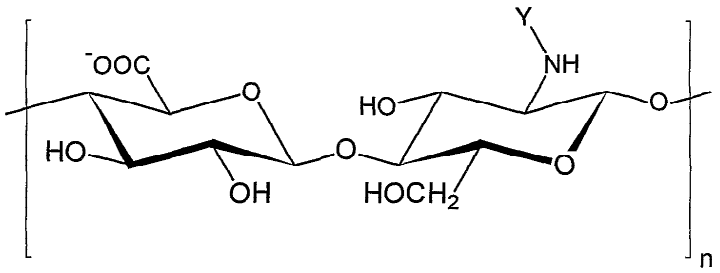
В случае этих производных гепарина или производных хитозана речь идет о полисахаридах общей формулы (Ia):

Формула (Ia)



а также о структурно очень подобных полисахаридах общей формулы (Ib):

Формула (Ib)



Полисахариды согласно формуле (Ia) обладают молекулярными массами от 2 кДа до 400 кДа, предпочтительно, от 5 кДа до 150 кДа, более предпочтительно, от 10 кДа до 100 кДа и, в особенности предпочтительно, от 30 кДа до 80 кДа. Полисахариды согласно формуле (Ib) обладают молекулярными массами от 2 кДа до 15 кДа, предпочтительно, от 4 кДа до 13 кДа, более предпочтительно, от 6 кДа до 12 кДа и, в особенности предпочтительно, от 8 кДа до 11 кДа. Переменная n представляет собой целое число в области от 4 до 1050. Предпочтительно n означает целое число от 9 до 400, более предпочтительно, от 14 до 260 и, в особенности предпочтительно, целое число от 19 до 210.

Общие формулы (Ia) и (Ib) воспроизводят дисахарид, который нужно рассматривать в качестве основного структурного элемента предлагаемого согласно изобретению полисахарида и за счет n-кратного ранжирования одного за другим основного структурного элемента дает полисахарид. Этот, сконструированный из двух молекул сахара основной структурный элемент не нужно интерпретировать в том отношении, что под общие формулы (Ia) и (Ib) подпадают только полисахариды с четным числом молекул сахара. Естественно, общая формула (Ia), а также формула (Ib) охватывают также полисахариды с нечетным числом сахарных структурных элементов. В качестве концевых групп олиго-, соответственно, полисахаридов имеются гидроксильные группы.

Остатки Y и Z, независимо друг от друга, представляют собой следующие химические ацильные или карбоксиалкильные группы:

-CHO, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, $-COC_4H_9$, $-COC_5H_{11}$, $-COCH(CH_3)_2$, $-COCH_2CH(CH_3)_2$, $-COCH(CH_3)C_2H_5$, $-COC(CH_3)_3$, $-CH_2COO^-$, $-C_2H_4COO^-$, $-C_3H_6COO^-$, $-C_4H_8COO^-$.

Предпочтительны ацильные остатки $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, а также карбоксиалкильные остатки $-CH_2COO^-$, $-C_2H_4COO^-$, $-C_3H_6COO^-$. Более предпочтительны ацетильная группа и пропаноильная группа, а также карбоксиметильный остаток и карбоксиэтильный остаток. В особенности предпочтительны ацетильная группа и карбоксиметильный остаток.

К тому же является предпочтительным, если остаток Y означает ацильную группу и остаток Z означает карбоксиалкильнудю группу. Более предпочтительно, если Y означает остаток $-COCH_3$, $-COC_2H_5$ или $-COC_3H_7$ и, в особенности, $-COCH_3$. К тому же, далее, предпочтительно, если Z означает карбоксиэтильный или карбоксиметильный остаток, причем в особенности предпочтителен карбоксиметильный остаток.

Представленный согласно формуле (Ia) дисахаридный основной структурный элемент содержит, соответственно, заместитель Y и другой остаток Z. Это должно пояснять, что предлагаемый согласно изобретению полисахарид содержит два различных остатка, а именно, Y и Z. При этом общая формула (Ia) должна охватывать

непосредственно не только полисахариды, которые содержат остатки Y и Z в строго чередующейся последовательности, как получалось бы из ранжирования друг за другом дисахаридных основных структурных элементов, но и также полисахариды, которые несут остатки Y и Z в полностью статистической последовательности у аминогрупп. Далее, общая формула (Ia) также охватывает такие полисахариды, которые содержат остатки Y и Z в различном количестве. Соотношения между числом остатков Y к числу остатков Z могут составлять между 70%:30%, предпочтительно, между 60%:40% и, особенно предпочтительно, между 45%:55%. В особенности предпочтительны такого рода полисахариды общей формулы (Ia), которые имеют по существу у половины аминогрупп остаток Y и у другой половины аминогрупп остаток Z в чисто статистическом распределении. Понятие «по существу половина» означает в идеальном случае точно 50%, однако, должно охватывать область от 45% до 55% и, в особенности, от 48% до 52%.

Предпочтительны соединения общей формулы (Ia), где остатки Y и Z имеют следующее значение:

Y=-CHO и Z=-$C_2H_4COO^-$

Y=-CHO и Z=-CH_2COO^-

Y=-$COCH_3$ и Z=-$C_2H_4COO^-$

Y=-$COCH_3$ и Z=-CH_2COO-

Y=-COC_2H_5 и Z=-$C_2H_4COO^-$

Y=-COC_2H_5 и Z=-CH_2COO^-

В особенности предпочтительны соединения общей формулы (Ia), где остатки Y и Z имеют следующее значение:

Y=-CHO и Z=-$C_2H_4COO^-$

Y=-$COCH_3$ и Z=-CH_2COO^-

Предпочтительны соединения общей формулы (Ib), где Y означает следующие группы: -CHO, -$COCH_3$, -COC_2H_5 или -COC_3H_7. Далее, предпочтительны группы -CHO, -$COCH_3$, -COC_2H_5 и в особенности предпочтительна группа -$COCH_3$.

Соединения общей формулы (Ib) содержат только еще незначительную долю свободных аминогрупп. Так как с помощью нингидринного теста нельзя более обнаруживать никаких свободных амино-групп, на основании чувствительности этого теста можно заключить, что имеются менее, чем 2%, предпочтительно, менее, чем 1% и, в особенности предпочтительно, менее, чем 0,5% всех -NH-Y-групп в качестве свободных аминогрупп, то есть, при этом незначительном проценте групп -NH-Y группа Y означает водород.

Так как полисахариды общих формул (Ia) и (Ib) содержат карбоксилатные группы и аминогруппы, общие формулы (Ia) и (Ib) охватывают также соли щелочных, а также щелочноземельных металлов соответствующих полисахаридов. Так, можно назвать соли щелочных металлов, как натриевая соль, калиевая соль, литиевая соль, или соли щелочноземельных металлов, как, например, магниевая или кальциевая соль. Далее, могут быть образованы соли с аммиаком, первичными, вторичными, третичными и четвертичными аминами, пиридином и производными пиридина, аммониевые соли, предпочтительно, алкиламмониевые соли и пиридиниевые соли. К основаниям, которые образуют соли с полисахаридами, относят неорганические и органические основания, как, например, NaOH, KOH, LiOH, $CaCO_3$, $Fe(OH)_3$, NH_4OH, тетраалкиламмонийгидроксиды и подобные соединения.

Предлагаемые согласно изобретению соединения общей формулы (Ib) можно

получать из гепарина или гепарансульфатов, тем, что сначала полисахарид по существу полностью десульфатируют и затем по существу полностью N-ацилируют. Понятие «по существу полностью десульфатируют» означает степень десульфатирования более 90%, предпочтительно, более 95% и, особенно предпочтительно, более 98%. Степень десульфатирования можно определять согласно так называемому нингидринному тесту, который показывает наличие свободных аминогрупп. Десульфатирование осуществляют до той степени, чтобы с DMMB (диметилметиленового синего) не происходило более никакой цветной реакции. Этот тест на окрашивание пригоден для обнаружения сульфатированных полисахаридов, однако, его предел обнаружения в специальной литературе неизвестен. Десульфатирование можно осуществлять, например, путем нагревания пиридиниевой соли в смеси растворителей. В особенности оказывается пригодной смесь ДМСО, 1,4-диоксана и метанола.

Гепарансульфаты, а также гепарин десульфатируют путем полного гидролиза и затем повторно ацилируют. После этого определяют число сульфатных групп на дисахаридную единицу (S/D) посредством ^{13}C-ЯМР. В следующей таблице представлены эти результаты на примере гепарина и десульфатированного, повторно ацетилированного гепарина (Ac-гепарин).

Таблица 1

Распределение функциональных групп на дисахаридную единицу на примере гепарина и Ac-гепарина, определенное посредством ^{13}C-ЯМР-измерений

	2-S	6-S	3-S	NS	N-Ac	NH_2	S/D
Гепарин	0,63	0,88	0,05	0,90	0,08	0,02	2,47
Ac-гепарин	0,03	0	0	0	1,00	-	0,03

2-S, 3-S, 6-S: сульфатные группы в положении 2, 3, соответственно, 6;
NS: сульфатные группы у аминогрупп;
N-Ac: ацетильные группы у аминогрупп;
NH_2: свободные аминогруппы;
S/D: сульфатные группы на дисахаридную единицу.

Воспроизводимо получают содержание сульфатных групп примерно 0,03 сульфатные группы/дисахаридная единица (S/D) в случае Ac-гепарина по сравнению с примерно 2,5 сульфатные группы/дисахаридная единица в случае гепарина.

Соединения общих формул (Ia) и (Ib) имеют содержание сульфатных групп на дисахаридную единицу менее, чем 0,2, предпочтительно, менее, чем 0,07, далее, предпочтительно менее, чем 0,05 и, в особенности предпочтительно, менее, чем 0,03 сульфатные группы на дисахаридную единицу.

Выражение «по существу полностью N-ацилированный» относится к степени N-ацилирования более 94%, предпочтительно, более 97% и, особенно предпочтительно, более 98%. Ацилирование протекает полностью таким образом, что при обнаружении с помощью нингидрина в отношении наличия свободных аминогрупп более не происходит никакой цветной реакции. В качестве ацилирующих средств используют предпочтительно хлорангидриды, бромангидриды или ангидриды карбоновых кислот. Для получения предлагаемых согласно изобретению соединений пригодны, например, ангидрид уксусной кислоты, ангидрид пропионовой кислоты, ангидрид масляной кислоты, хлорангидрид уксусной кислоты, хлорангидрид пропионовой кислоты или хлорангидрид масляной кислоты. В особенности пригодны ангидриды карбоновых кислот в качестве ацилирующих средств.

Пептиды, нуклеотиды, сахариды

В качестве материалов матрицы, далее, очень хорошо пригодны пептиды, белки,

нуклеотиды, а также сахариды, которые, во-первых, могут включать биологически активные вещества и, во-вторых, обладают известной аффинностью к стенке клетки и после переноса на стенку клетки могут биологически разрушаться.

В качестве примеров таких соединений можно назвать хитозан, хитин, гликозаминогликаны, как гепарин, дерматансульфаты, гепарансульфаты, хондроитинсульфат и гиалуроновую кислоту, коллаген, каррагенан, агар-агар, камедь плодов рожкового дерева, фибрин, целлюлозу, гидратцеллюлозное волокно, пептиды с 50-500 аминокислотами, нуклеотиды с 20-300 основаниями, а также сахариды с 20-400 сахарными структурными элементами. Такого рода вещества-носители обладают известной аффинностью к биологической ткани и при кратковременной дилатации могут обеспечивать достаточный перенос биологически активного вещества на стенку сосуда.

Предпочтительны полисахариды с молекулярными массами от 2 кДа до 400 кДА, предпочтительно, от 5 кДа до 150 кДа, более предпочтительно, от 10 кДа до 100 кДа и, в особенности предпочтительно, от 30 кДа до 80 кДа. Предпочтительные олиго- и/или полисахариды отличаются тем, что они содержат в большом количестве сахарные структурные элементы N-ацилглюкозамин или N-ацилгалактозамин. Это означает, что 40-60%, предпочтительно, 45-55% и, в особенности предпочтительно, 48-52% сахарных структурных элементов представляют собой N-ацилглюкозамин или N-ацилгалактозамин и по существу остальные сахарные структурные элементы, соответственно, имеют карбоксильный остаток. Олиго- и/или полисахариды, таким образом, состоят обычно на более 95%, предпочтительно, на более 98%, только из двух сахарных структурных элементов, причем один сахарный структурный элемент несет карбоксильный остаток, а другой N-ацильный остаток.

Один сахарный структурный элемент предпочтительных олиго- и/или полисахаридов представляет собой N-ацилглюкозамин, соответственно, N-ацилгалактозамин, предпочтительно, N-ацетилглюкозамин, соответственно, N-ацетилгалактозамин, и в случае другого речь идет об уроновых кислотах, предпочтительно, об глюкуроновой кислоте и идуроновой кислоте.

Предпочтительны олиго- и/или полисахариды, которые по существу состоят из глюкозамина, соответственно, галактозамина, причем по существу половина сахарных структурных элементов несет N-ацильную группу, предпочтительно, N-ацетильную группу, и другая половина глюкозаминных структурных элементов несет связанную непосредственно через аминогруппу или через одну или несколько метиленовых групп карбоксильную группу. В случае этих, связанных с аминогруппой остатков карбоновой кислоты речь идет предпочтительно о карбоксиметильных или карбоксиэтильных группах. Далее, предпочтительны олиго- и/или полисахариды, которые по существу на одну половину, то есть, на 48-52%, предпочтительно, на 49-51% и, в особенности предпочтительно, на 49,5-50,5%, состоят из N-ацилглюкозамина, соответственно, N-ацилгалактозамина, предпочтительно, из N-ацетилглюкозамина или N-ацетил-галактозамина, и по существу на другую половину состоят из уроновой кислоты, предпочтительно, глюкуроновой кислоты и индуроновой кислоты. Особенно предпочтительны олиго- и/или полисахариды, которые имеют по существу чередующуюся последовательность (то есть, за исключением статистической частоты погрешности при чередующемся связывании) обоих сахарных структурных элементов. Частота ошибочных связываний должна составлять менее 1%, предпочтительно, менее 0,1%.

Неожиданно оказалось, что для предлагаемых согласно изобретению применений

особенно хорошо пригодны в особенности по существу десульфатированный и по существу N-ацилированный гепарин, а также частично N-карбоксиалкилированный и N- ацилированный хитозан, как также десульфатированный и по существу N-ацилированный дерматансульфат, хондроитинсульфат и также с уменьшенной длиной цепи гиалуроновая кислота. В особенности для гемосовместимого покрытия пригодны N-ацетилированный гепарин, а также частично N-карбоксиметилированный и N-ацетилированный хитозан.

Определяемые понятием «по существу» степени десульфатирования и ацилирования, далее, уже указаны выше. Понятие «по существу» должно пояснять, что нужно учитывать статистические отклонения. Выражение «по существу чередующаяся последовательность сахарных структурных элементов» означает, что, как правило, никакие два одинаковых сахарных структурных элемента не связываются друг с другом, однако, такого рода ошибочное связывание полностью не исключается. Соответственно, выражение «по существу наполовину» означает приблизительно 50%, однако, допускаются незначительные колебания, так как непосредственно в случае биосинтетически получаемых макромолекул никогда не достигается идеальный случай и всегда нужно учитывать известные отклонения, так как ферменты работают не превосходно и при катализе нужно считаться с известной частотой погрешности. В случае нативного гепарина, напротив, имеется строго чередующаяся последовательность звеньев N-ацетилглюкозамина и уроновой кислоты.

В качестве особенно хорошо прилипающей к стенке клетки оказывается, например, также смесь из каррагенана с фосфатидилхолином и глицерином. Такого рода смеси полисахаридов с мембранопроникающими веществами, в качестве матрицы для биологически активного вещества или смеси биологически активных веществ, прилипающей к наружной стороне клеточной мембраны, могут обеспечивать контролируемый перенос биологически активного вещества внутрь клетки в течение значительно более длительного периода времени, чем позволяет кратковременный контакт медицинского продукта со стенкой сосуда.

Далее, описывается способ нанесения гемосовместимого покрытия на поверхности, которые предназначены для прямого контакта с кровью. В случае этого способа получают естественную и/или искусственную поверхность и вышеуказанные олиго- и/или полисахариды иммобилизируют на этой поверхности.

Иммобилизация олиго- и/или полисахаридов на этих поверхностях может вызываться за счет гидрофобных взаимодействий, ван-дер-ваальсовых сил, электростатических взаимодействий, водородных мостиков, ионных взаимодействий, поперечной сшивки олиго- и/или полисахаридов и/или за счет ковалентного связывания с поверхностью. Предпочтительным является ковалентное связывание олиго- и/или полисахаридов, более предпочтительно, ковалентное одноточечное связывание (связывание по стороне) и, в особенности предпочтительно, концевое точечное связывание (связывание по концу).

Под выражением «по существу остаточные сахарные структурные элементы» нужно понимать, что 93% остаточных сахарных структурных элементов, предпочтительно, 96% и, в особенности предпочтительно, 98% остаточных 60%-40% сахарных структурных элементов имеют карбоксильный остаток.

Таким образом, прежде всего кратковременные имплантаты предпочтительно нужно снабжать этим гемосовместимым слоем из вышеуказанных производных гепарина, производных хитозана и/или олиго-, соответственно, полипептидов, которым в течение времени контакта может требоваться повышение

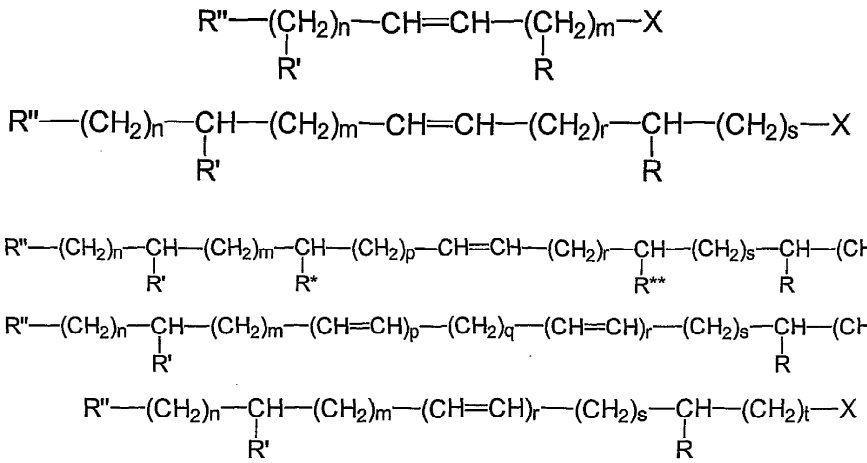
биосовместимости, как, например, в случае неполностью, а также частично покрытого биологически активным веществом кратковременного имплантата для области без покрытия уже в течение всего времени контакта оказывается как преимущество, когда поверхность без покрытия биологически активным веществом обнаруживает улучшенную биосовместимость. Точно также рационально нужно использовать гемосовместимый слой, когда в течение пребывания кратковременного имплантата в организме поверхность материала без покрытия частично или полностью обнажается.

Для улучшения прилипания такого рода веществ-носителей пептиды, белки, пронуклеотиды, нуклеотиды, а также сахариды можно подвергать сшивке друг с другом, что, например, можно осуществлять с помощью глутарового альдегида.

Масла и жиры в качестве веществ-носителей

Наряду с вышеуказанными биостабильными и биоразрушаемыми полимерами в качестве матрицы для посредников транспорта и биологически активных веществ также можно использовать физиологически приемлемые масла, жиры, липиды, липоиды и воски. В Международной заявке WO-03/022265-A1 описываются маслянистые композиции паклитаксела, которые также можно использовать. Однако, особенно предпочтительны отверждаемые, соответственно, самополимеризующиеся масла и жиры.

В качестве таких масел, жиров и восков, которые можно использовать в качестве веществ-носителей или в качестве не содержащих биологически активного вещества слоев, в особенности, покровных слоев, пригодны вещества, которые могут быть представлены следующими общими формулами:



где

R, R', R'', R* и R**, независимо друг от друга, означают алкильные, алкенильные, алкинильные, гетероалкильные, циклоалкильные, гетероциклоалкильные остатки с 1-20 атомами углерода, арильные, арилалкильные, алкиларильные, гетероарильные остатки с 3-20 атомами углерода или означают функциональные группы и предпочтительно представляют собой следующие остатки:

-H, -OH, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OC_3H_7$, -O-цикло-C_3H_5, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OC_4H_9$, $-OC_6H_5$, $-OCH_2-C_6H_5$, $-OC(C_6H_5)_3$, -SH, $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, $-NO_2$, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OCN, -NCO, -SCN, -NCS, -CHO, $-COCH_3$, $-COC_2H_5$, $-COC_3H_7$, -CO-цикло-C_3H_5, $-COCH(CH_3)_2$, $-COC(CH_3)_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOC_2H_5$, $-COOC_3H_7$, -COO-цикло-C_3H_5, $-COOCH(CH_3)_2$, $-COOC(CH_3)_3$, $-OOC-CH_3$, $-OOC-C_2H_5$, $-OOC-C_3H_7$, -OOC-цикло-C_3H_5, $-OOC-CH(CH_3)_2$, $-OOC-C(CH_3)_3$, $-CONH_2$, $-CONHCH_3$, $-CONHC_2H_5$, $-CONHC_3H_7$, $-CON(CH_3)_2$, $CON(C_2H_5)_2$, $-CON(C_3H_7)_2$, -

NH_2, -$NHCH_3$, -NHC_2H_5, -NHC_3H_7, -NH-цикло-C_3H_5, -$NHCH(CH_3)_2$, -$NHC(CH_3)_3$, -$N(CH_3)_2$, -$N(C_2H_5)_2$, -$N(C_3H_7)_2$, -N(цикло-$C_3H_5)_2$, -$N[CH(CH_3)_2]_2$, -$N[C(CH_3)_3]_2$, -CONH-цикло-C_3H_5, -$CONH[CH(CH_3)_2]$, -$CON(CH_3)_2$, -$CON(C_2H_5)_2$, -$CON(C_3H_7)_2$, -CON(цикло-$C_3H_5)_2$, -$CON[CH(CH_3)_2]_2$, -$NHCOCH_3$, -$NHCOC_2H_5$, -$NHCOC_3H_7$, -NHCO-цикло-C_3H_5, -NHCO-$CH(CH_3)_2$, -$NHCOOCH_3$, -$NHCOOC_2H_5$, -$NHCOOC_3H_7$, -NHCOO-цикло-C_3H_5, -NHCO-$OCH(CH_3)_2$, -$NHCOOC(CH_3)_3$, -NH_2, -$NHCH_3$, -NHC_2H_5, -NHC_3H_7, -NH-цикло-C_3H_5, -$NHCH(CH_3)_2$, -$NHC(CH_3)_3$, -N(CH3)$_2$, -$N(C_2H_5)_2$, -$N(C_3H_7)_2$, -N(цикло-$C_3H_5)_2$, -$N[CH(CH_3)_2]_2$, -$SOCH_3$, -SOC_2H_5, -SOC_3H_7, -SO_2CH_3, -$SO_2C_2H_5$, -$SO_2C_3H_7$, -SO_3H, -SO_3CH_3, $SO_3C_2H_5$, -$SO_3C_3H_7$, -OCF_3, -OC_2F_5, -O-$COOCH_3$, -O-$COOC_2H_5$, -O-$COOC_3H_7$, -O-COO-цикло-C_3H_5, -O-$COOCH(CH_3)_2$, -O-$COOC(CH_3)_3$, -NH-CO-NH_2, -NH-CO-$NHCH_3$, -NH-CO-NHC_2H_5, -NH-CO-$N(CH_3)_2$, -NH-CO-$N(C_2H_5)_2$, -O-CO-NH_2, -O-CO-$NHCH_3$, -O-CO-NHC_2H_5, -O-CO-NHC_3H_7, -O-CO-$N(CH_3)_2$, -O-CO-$N(C_2H_5)_2$, -O-CO-OCH_3, -O-CO-OC_2H5, -O-CO-OC_3H_7, -O-CO-O-цикло-C_3H_5, -O-CO-$OCH(CH_3)_2$, -O-CO-$OC(CH_3)_3$, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -CH_2Cl, -CH_2Br, -CH_2I, -CH_2-CH_2F, -CH_2-CHF_2, -CH_2-CF_3, -CH_2-CH_2Cl, -CH_2-CH_2Br, -CH_2CH_2I, -CH_3, -C_2H_5, -C_3H_7, -цикло-C_3H_5, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -C_4H_9, -CH_2-$CH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)$-C_2H_5, -C_6H_5, -CH_2-C_6H_5, -CH=CH_2, -$C(C_6H_5)_3$, -$CH=CH_2$, -CH_2-$CH=CH_2$, -$C(CH_3)=CH_2$, -$CH=CH$-CH_3, -C_2H_4-$CH=CH_2$, -$CH=C(CH_3)_2$, -$C\equiv CH$, -$C\equiv C$-CH_3, -CH_2-$C\equiv CH$;

X означает сложноэфирную группу или амидную группу и, в особенности, -O-алкил, -O-CO-алкил, -O-CO-O-алкил, -O-CO-NH-алкил, -O-CO-N-диалкил, -CO-NH-алкил, -CO-N-диалкил, -CO-O-алкил, -CO-OH, -OH;

m, n, p, q, r, s и t, независимо друг от друга, означают целые числа от 0 до 20, предпочтительно, от 0 до 10.

Обозначение «алкил», например, в случае -CO-O-алкила, означает, предпочтительно, один из названных для вышеуказанных остатков R, R' и т.д. алкильных остатков, например, -CH_2-C_6H_5. Соединения вышеприведенных общих формул могут находиться также в форме солей, в виде рацематов или смесей диастереомеров, в виде чистых энантиомеров или диастереомеров, а также в виде смесей или олигомеров или сополимеров или блоксополимеров. Далее, вышеуказанные соединения можно использовать в смеси с другими веществами, как биостабильные и биоразрушаемые полимеры и, в особенности, в смеси с указанными в данном контексте маслами и/или жирными кислотами. Предпочтительны такого рода смеси и индивидуальные вещества, которые пригодны для полимеризации, в особенности, для автополимеризации.

Пригодные для полимеризации, в особенности, для автополимеризации, вещества включают, между прочим, масла, жиры, липиды, жирные кислоты, а также эфиры жирных кислот, которые в нижеследующем контексте описываются подробнее.

В случае липидов речь идет предпочтительно об однократно или многократно ненасыщенных жирных кислотах и/или смесях из этих ненасыщенных жирных кислот в форме их триглицеридов и/или в не связанной с глицерином свободной форме.

Предпочтительно, ненасыщенные жирные кислоты выбирают из группы, состоящей из олеиновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты, тимнодоновой кислоты, докозагексаеновой кислоты, арахидоновой кислоты, линолевой кислоты, б-линоленовой кислоты, г-линоленовой кислоты, а также смесей вышеуказанных жирных кислот. Эти смеси включают, в особенности, смеси чистых ненасыщенных соединений.

В качестве масел предпочтительно используют льняное масло, конопляное масло,

масло из кукурузных зародышей, масло грецкого ореха, рапсовое масло, соевое масло, подсолнечное масло, маковое масло, сафлоровое масло (масло сафлора красильного), масло из пшеничных зародышей, масло бодяка, масло из виноградных косточек, масло ослинника, огуречное масло, масло чернушки, альгиновое масло, (жидкий) жир рыб, рыбий жир и/или смеси вышеуказанных масел. В особенности пригодны смеси чистых ненасыщенных соединений.

(Жидкий) жир рыб и рыбий жир содержат, главным образом, эйкозапентаеновую кислоту (EPA C20:5) и докозагексаеновую кислоту (DHA C22:6) наряду с небольшим количеством альфа-линоленовой кислоты (ALA C18:3). В случае всех трех жирных кислот речь идет о омега-3-жирных кислотах, которые необходимы в организме как существенные биохимические «строительные» вещества для многочисленных клеточных структур (DHA и EPA), например, они являются ответственными, как уже упоминалось, в значительной степени за конструирование и прочность клеточной мембраны (сфинголипиды, церамиды, ганглиозиды). Омега-3-Жирные кислоты находятся не только в рыбьем жире, но и также в растительных маслах. Другие ненасыщенные жирные кислоты, как омега-6-жирные кислоты, находятся в маслах растительного происхождения, которые в этом случае составляют отчасти более высокую долю, чем в животных жирах. Поэтому различные растительные масла, как льняное масло, масло грецкого ореха, масло льна-долгунца, масло ослинника, с соответственно высоким содержанием существенных жирных кислот рекомендуются в качестве особенно высококачественных и ценных пищевых растительных масел. Прежде всего льняное масло представляет собой ценный источник омега-3- и омега-6-жирных кислот и оно уже десятки лет известно как высококачественное пищевое растительное масло.

В качестве принимающих участие в реакции полимеризации веществ предпочтительны омега-3-, а также омега-6-жирные кислоты, так же как все вещества, которые, по меньшей мере, содержат остаток омега-3- и/или омега-6-жирной кислоты. Такого рода вещества также проявляют хорошую способность к автополимеризации.

Способность отверждаться, то есть, способность к автополимеризации, основана на составе масел, называемых также как высыхающие масла, и связана с высоким содержанием существенных жирных кислот, точнее, с двойными связями ненасыщенных жирных кислот. На воздухе под действием кислорода в местах двойных связей молекул жирных кислот образуются радикалы, которые инициируют и вызывают радикальную полимеризацию, так что жирные кислоты при потере двойных связей сшиваются друг с другом. За счет исчезновения двойной связи в молекуле жирной кислоты повышается температура плавления и сшивка молекул жирной кислоты вызывает дополнительное отверждение. Образуется высокомолекулярная смола, которая равномерно покрывает поверхность медицинского продукта в виде гибкой полимерной пленки.

Автополимеризацию также называют как самопроизвольная полимеризация и она может инициироваться кислородом, в особенности, кислородом воздуха. Эта автополимеризация также может протекать в отсутствие воздуха. Другая возможность состоит в инициировании автополимеризации за счет электромагнитного излучения, в особенности, света. Дальнейший, однако, менее предпочтительный вариант представляет собой автополимеризацию, вызываемую за счет химических реакций разложения, в особенности, реакций разложения полимеризуемых веществ.

Чем большим числом многократных связей обладает остаток жирной кислоты, тем выше степень сшивки. Таким образом, количество веществ, которые активно

участвуют в реакции полимеризации, тем меньше, чем выше плотность многократных связей в алкильном остатке (остаток жирной кислоты), как также в молекуле.

Содержание активно участвующих в реакции полимеризации веществ, по отношению к общему количеству всех, находящихся на поверхности медицинского продукта, веществ, составляет, по меньшей мере, 25% масс., предпочтительно, 35% масс., более предпочтительно, 45% масс. и, в особенности предпочтительно, 55% масс.

В следующей таблице представлен перечень компонентов жирных кислот в различных маслах, которые предпочтительно используют в случае настоящего изобретения.

Таблица 1

Сорт масла	Олеиновая кислота (С 18:1), омега-9	Линолевая кислота (С18:2), омега-6	Линоленовая кислота (С18:3)	Эйкозапентаеновая кислота (С 20:5), омега-3	Докозагексаеновая кислота (С 22:6), омега-3
Оливковое масло	70	10	0	0	0
Кукурузное масло	30	60	1	0	0
Льняное масло	20	20	60	0	0
Рыбий жир	25	2	1	12	8
(Жидкий) жир рыб	15	2	1	18	12

Используемые в случае предлагаемого согласно изобретению покрытия масла, соответственно, смеси масел содержат долю, по меньшей мере, 40% масс. ненасыщенных жирных кислот, предпочтительно, долю 50% масс., более предпочтительно, долю 60% масс., еще более предпочтительно, долю 70% масс. и, в особенности предпочтительно, долю 75% масс. ненасыщенных жирных кислот. Если используют коммерчески доступные масла, жиры или воски, которые содержат более незначительную долю, чем 40% масс., соединений с, по меньшей мере, одной многократной связью, то ненасыщенные соединения можно добавлять в такой мере, чтобы доля ненасыщенных соединений повышалась до свыше 40% масс. В случае доли менее, чем 40% масс., слишком сильно снижается скорость полимеризации, так что более нельзя гарантировать равномерные покрытия.

Свойство полимеризоваться делает прежде всего липиды с высокой долей многократно ненасыщенных жирных кислот исключительными веществами согласно настоящему изобретению.

Так, линолевая кислота (октадекадиеновая кислота) имеет две двойные связи и линоленовая кислота (октадекатриеновая кислота) имеет три двойные связи. Эйкозапентаеновая кислота (EPA C20:5) имеет пять двойных связей и докозагексаеновая кислота (DHA C22:6) имеет шесть двойных связей в молекуле. С долей двойных связей также увеличивается готовность к полимеризации.

Эти свойства ненасыщенных жирных кислот и их смесей, а также их склонность к автополимеризации можно использовать для биосовместимого и гибкого покрытия поверхностей медицинских продуктов, особенно стентов, с помощью, например, (жидкого) масла рыб, рыбьего жира или льняного масла (см. примеры 13-18).

Линолевую кислоту также называют как цис-9, цис-12- октадекадиеновая кислота (химическая номенклатура) или как Δ9,12-октадекадиеновая кислота или как октадекадиеновая кислота (18:2), соответственно, октадекадиеновая кислота 18:2 (n-6) (биохимическая, соответственно, физиологическая номенклатура). В случае октадекадиеновой кислоты 18:2 (n-6) n означает число атомов углерода и число «6» указывает положение последней двойной связи. Таким образом, «18:2 (n-6)» означает жирную кислоту с 18 атомами углерода, двумя двойными связями и расстоянием 6

атомов углерода от последней двойной связи до наружной метильной группы.

Согласно настоящему изобретению предпочтительно используют следующие ненасыщенные жирные кислоты в качестве веществ, которые принимают участие в реакции полимеризации, соответственно, веществ, которые содержат эти жирные кислоты, или веществ, которые содержат алкильный остаток этих жирных кислот, также без карбоксильной группы (-COOH).

Таблица 1
Моноолефиновые жирные кислоты

Систематическое название	Тривиальное название	Краткая форма
Цис-9-тетрадеценовая кислота	Миристолеиновая кислота	14:1(n-5)
Цис-9-гексадеценовая кислота	Пальмитолеиновая кислота	16:1(n-7)
Цис-6-октадеценовая кислота	Петрозелиновая кислота	18:1(n-12)
Цис-9-октадеценовая кислота	Олеиновая кислота	18:1(n-9)
Цис-11-октадеценовая кислота	Вакценовая кислота	18:1(n-7)
Цис-9-эйкозеновая кислота	Гадолеиновая кислота	20:1(n-11)
Цис-11-эйкозеновая кислота	Гондоиновая кислота	20:1(n-9)
Цис-13-докозеновая кислота	Эруциновая кислота	22:1(n-9)
Цис-15-тетракозеновая кислота	Нервоновая кислота	24:1(n-9)
Транс-9-октадеценовая кислота	Элаидиновая кислота	
Транс-11-октадеценовая кислота	Транс-вакценовая кислота	
Транс-3-гексадеценовая кислота		Транс-16:1 n-13

Таблица 2
Полиненасыщенные жирные кислоты

Систематическое название	Тривиальное название	Краткая форма
9,12-октадекадиеновая кислота	Линолевая кислота	18:2(n-6)
6,9,12-октадекатриеновая кислота	г-линолевая кислота	18:3(n-6)
8,11,14-эйкозатриеновая кислота	Дигомо-г-линоленовая кислота	20:3(n-6)
5,8,11,14-эйкозатетраеновая кислота	Арахидоновая кислота	20:4(n-6)
7,10,13,16-докозатетраеновая кислота	-	22:4(n-6)
4,7,10,13,16-докозапентаеновая кислота	-	22:5(n-6)
9,12,15-октадекатриеновая кислота	б-линоленовая кислота	18:3(n-3)
6,9,12,15-октадекатетраеновая кислота	Стеаридоновая кислота	18:4(n-3)
8,11,14,17-эйкозатетраеновая кислота	-	20:4(n-3)
5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая кислота	EPA	20:5(n-3)
7,10,13,16,19-докозапентаеновая кислота	DPA	22:5(n-3)
4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая кислота	DHA	22:6(n-3)
5,8,11-эйкозатриеновая кислота	Меадовая кислота	20:3(n-9)
9-цис-11-транс-13-транс-элеостеариновая кислота		
8-транс-10-транс-12-цис-календиновая кислота		
9-цис-11-транс-13-цис-каталпиковая кислота		
4,7,9,11,13,16,19-докозагептадекановая кислота	стеллагептаеновая кислота	
	Таксоловая кислота	все цис-5,9-18:2
	Пиноленовая кислота	все цис-5,9,12-18:3
	Сциадоновая кислота	все цис-5, 11, 14-20:3

Таблица 3
Ацетиленовые жирные кислоты

Системное название	Тривиальное название
6-октадециновая кислота	Тариринова кислота
Транс-11-октадецен-9-иновая кислота	Санталбиновая или ксимениновая кислота
9-октадециновая кислота	Стеаролиновая кислота

6-октадецен-9-иновая кислота	6,9-октадецениновая кислота
Транс-10-гептадецен-8-иновая кислота	Пирулиновая кислота
9-октадецен-12-иновая кислота	крепениновая кислота
Транс-7,транс-11-октадекадиен-9 иновая кислота	геистериновая кислота
Транс-8,транс-10-октадекадиен-12-иновая кислота	-
5,8,11,14-эйкозатетраиновая кислота	ETYA

После осуществления описанной реакции полимеризации одного линейного или разветвленного и замещенного или незамещенного алкильного остатка с содержащими, по меньшей мере, одну многократную связь веществами получают поверхность медицинского продукта, которая, по меньшей мере, частично снабжена полимерным слоем. В идеальном случае образуется гомогенный, равномерно плотный полимерный слой на всей наружной поверхности стента или катетер-баллона с надетым стентом или без него. Этот полимерный слой на поверхности стента или катетер-баллона вместе со стентом или без него состоит из полимеризуемых веществ и включает активно не участвующие в полимеризации вещества и/или биологически активные вещества и/или рапамицин в полимерной матрице. Предпочтительно включение осуществляют так, что не принимающие участия в полимеризации вещества, прежде всего, рапамицин и паклитаксел, и дополнительные биологически активные вещества могут диффундировать из полимерной матрицы.

Биосовместимое покрытие из полимеризованных веществ обеспечивает необходимую совместимость с кровью стента или катетер-баллона со стентом или без него и одновременно представляет собой пригодный носитель для биологически активного вещества, как паклитаксел или рапамицин. Добавленное биологически активное вещество (или комбинация биологически активных веществ), которое равномерно распределено на всей поверхности стента и/или катетер-баллона, вызывает то, что обрастание поверхности клетками, в особенности, гладкомышечными клетками и эндотелиальными клетками, протекает контролируемым образом. Таким образом, не происходит никакого быстрого «заселения» и покрытия поверхности стента клетками, что может приводить к рестенозу, тогда как обрастание поверхности стента клетками, однако, также не за счет высокой концентрации лекарственного средства, полностью парализуется, что создает опасность тромбоза. Эта комбинация обоих эффектов придает предлагаемой согласно изобретению поверхности медицинского продукта, в особенности, поверхности стента, способность быстро врастать в стенку сосуда и снижает как риск рестеноза, так и также риск тромбоза. Высвобождение биологически активного вещества или биологически активных веществ происходит в течение промежутка времени от 1 до 12 месяцев, предпочтительно, в течение 1-2 месяцев, после имплантации.

Обычный катетер-баллон предпочтительно, на первой стадии, покрывают антиадгезивом, как, например, графит или стеарат, и затем предпочтительно покрывают, при использовании способа нанесения покрытия распылением, вязкой смесью масла или жира и биологически активного вещества, как, например, рапамицин или паклитаксел. В случае, если необходимо, после этого можно осуществлять незначительное отверждение путем автополимеризации, инициируемое за счет молекул кислорода или за счет излучения и/или радикального инициатора. Благодаря этому на поверхности катетер-баллона образуется гладкая поверхность, которая, как правило, не нуждается ни в какой другой защите от преждевременного отслаивания. Катетер-баллон в имеющейся форме может продвигаться вперед вплоть

до суженного участка сосуда и там может осуществляться перенос покрытия на стенку сосуда путем дилатации баллона, причем антиадгезив непосредственно на поверхности баллона способствует отделению маслянистого покрытия.

Липосомальные композиции

Дальнейшие предпочтительные формы выполнения настоящего изобретения относятся к липосомальным композициям биологически активных веществ для нанесения покрытия на катетер-баллон со стентом или без него.

Липосомальные композиции предпочтительно получают тем, что, на первой стадии, биологически активное вещество (например, паклитаксел или рапамицин), соответственно, комбинацию биологически активных веществ растворяют в водной среде или в буферной среде и затем вводят в контакт с растворами, которые содержат мембранообразующие вещества. В случае этого способа достигают высоких темпов включения от, по меньшей мере, 30% вплоть до 95%.

Мембранообразующими веществами являются заряженные амфифильные соединения, предпочтительно, алкилкарбоновые кислоты, алкилсульфокислоты, алкиламины, алкиламмониевые соли, эфиры фосфорной кислоты со спиртами, природные, а также синтетические липиды, как фосфатидилглицерин (PG), фосфатидилсерин (PS), производные фосфатидилэтаноламина (PE-производные), а также холестерины, фосфатидная кислота, фосфатидилинозит, кардиолипин, сфингомиелин, церамид в его природной, полусинтетической или синтетической формах, стеариламин и стеариновая кислота, пальмитоил-D-глюкуронид и/или заряженные сфинголипиды, как, например, сульфатид.

В качестве нейтральных мембранообразующих веществ действуют само по себе известные компоненты, как, например, фосфатидилхолин (PC), фосфатидилэтаноламин (PE), стероиды, предпочтительно, холестерин, комплексные липиды и/или нейтральные сфинголипиды.

Получение липосом из водного раствора осуществляют также само по себе известными способами, так, например, путем диализа, ультрафильтрации, гель-фильтрации, седиментации или флотации. Липосомы имеют средний диаметр от 10 нм до 400 нм.

Такого рода липосомальные композиции также предпочтительно можно вносить в складки складчатого баллона.

Содержащее магнитные частицы покрытие

Другое, предлагаемое согласно изобретению покрытие катетер-баллона содержит магнитные и/или способные к эндоцитозу частицы предпочтительно со средним диаметром частицы в области от нанометров до микрометров, которые описываются в заявке на патент ФРГ 19726282-A.

Известно, что наночастицы могут поглощаться клетками за счет эндоцитоза. Способ получения клеточнораспространенных наночастиц указан в патенте ФРГ 19726282.1. Поглощение наночастиц можно исследовать путем in vitro исследований при использовании высокочистого клеточного материала. В патенте ФРГ 19912798-C1 указываются способы, с помощью которых в культуру можно вносить любые клетки из тканевого материала. Благодаря этим способам можно химически так сконструировать частицу, что происходит высокое поглощение в определенных типах клеток. Так, согласно заявке на патент ФРГ 10059151-A, исследовали связывание веществ, как, например, также паклитаксела и рапамицина, с частицей путем ионного взаимодействия, причем конъюгат должен накапливаться в ткани.

В случае магнитных частиц покрытие может состоять, предпочтительно, из мономерных аминосиланов, как, например, 3-аминопропилтриэтоксисилан, 2-аминоэтил-3-аминопропилтриметокси-силан, триметоксисилилпропилдиэтилентриамин или N-(6-аминогексил)-3-аминопропилтриметоксисилан, которые в целях необходимой стабильности поликонденсируют известными способами. Пригодный способ описывается, например, в заявках на патенты ФРГ 19614136-A и 19515820-A.

Далее, известно, что такого рода магнитные частицы можно локально концентрировать посредством налагаемого снаружи магнитного поля (заявка на патент ФРГ 10059151-A) или можно улучшать свойства в отношении нахождения мишени химическим путем, например, за счет связывания с антителами (заявка на патент ФРГ 4428851-A1, заявка на Европейский патент 0516252-A2). Многосферные частицы для включения конъюгатов частица-биологически активное вещество в клетки, в особенности, опухолевые клетки, описываются в патентном описании Международной заявки WO-98/58673-A. Далее, за счет наложения наружного магнитного переменного поля также можно достигать нагревания частиц, например, на основании гистерезисной теплоты, например, до температуры 45°C и выше.

Наночастицы сами состоят из магнитного материала, предпочтительно, ферромагнитного, антиферромагнитного, ферримагнитного, антиферримагнитного или сверхпарамагнитного материала, в особенности из сверхпарамагнитных оксидов железа или из чистого железа, которое снабжено оксидным слоем. Наночастицы предпочтительно состоят из оксидов железа и, в особенности, из магнетита (Fe_3O_4), маггемита (γ-Fe_2O_3) или смесей этих обоих оксидов. В общем, предпочтительные наночастицы можно представить формулой FeO_X, где X означает число от 1 до 2. Наночастицы предпочтительно обладают диаметром менее, чем 500 нм. Предпочтительно, наночастицы обладают средним диаметром 15 нм или, предпочтительно, находятся в области 1-100 нм и, в особенности предпочтительно, в области 10-20 нм.

Наряду с магнитными материалами формулы FeO_X, где X означает число в области от 1,0 до 2,0, согласно изобретению также используют материалы общей формулы общей формулы $M(II)Fe_2O_4$, где M=Co, Ni, Mn, Zn, Cu, Cd, Ba или другие ферриты. Содержание отличных от атомов железа атомов металлов составляет, предпочтительно, не более, чем 70% атомов металлов, в особенности, не более, чем 35% атомов металлов. Предпочтительно, однако, наночастицы состоят на свыше 98% масс. из оксида железа, который содержит как Fe(III), так и также Fe(II) в соотношении предпочтительно от 1:1 до 1:3. Далее, пригодны также кремнеземные или полимерные частицы, в которые включены, соответственно, с которыми связаны магнитные материалы, как, например, указанные в данном контексте магнитные материалы.

Используемые ядра наночастиц также могут состоять из немагнитных материалов. Принимают во внимание, например, наночастицы из полимеров (например, PLGA, полиакриламид, полибутилцианоакрилат), металлов, а также из всех оксидных материалов (например, MgO, CaO, TiO_2, ZrO_2, SiO_2, Al_2O_3). Согласно изобретению пригоден любой материал, который можно покрывать вышеописанными способами с помощью специфичных к опухоли оболочек, так как способность к эндоцитозу зависит не от ядра частицы, а от оболочки.

С этими наночастицами можно связывать терапевтически активные вещества, причем возможны ковалентное связывание, как также адсорбционные связывания и

ионные связывания.

Согласно изобретению, активируемые конъюгаты наночастица-биологически активное вещество базируются предпочтительно на магнитных, содержащих железо, ядрах, которые окружены одной или несколькими коллоидальными оболочками или покрытиями, которые позволяют осуществлять связывание биологически активных веществ через функциональные группы. Ядро при этом состоит, предпочтительно, из магнетита или маггемита. Первичной функцией оболочек является достижение коллоидального распределения в водной среде и защита наночастиц от агломераций. Многосферно покрытые оболочкой частицы, которые описываются в Международной заявке WO-98/58673, в принципе пригодны в качестве основы для конъюгатов наночастица-биологически активное вещество, так как биологическое поведение такой частицы регулируется за счет наносимых сверху покрытий с помощью полимеров и возможно связывание биологически активных веществ с функциональными группами первичной оболочки.

Дальнейшее покрытие активируемых конъюгатов наночастица-биологически активное вещество (например, с помощью полимеров), как описывается в патентном описании Международной заявки WO-98/58673-A, также возможно и может использоваться для улучшения биологических свойств конъюгатов частица-биологически активное вещество.

Согласно изобретению, таким образом, катетер-баллоны снабжают покрытием, которое содержит магнитные и/или способные к эндоцитозу частицы. Покрытие, далее, предпочтительно может включать один или несколько полимеров, в которые вводят магнитные и/или способные к эндоцитозу частицы вместе с биологически активным веществом, как, например, паклитаксел или рапамицин, или комбинацией биологически активных веществ. К тому же также на поверхность баллона с декатированным стентом или без него можно наносить смесь из контрастного средства или аналога контрастного средства вместе с биологически активным веществом и магнитными и/или способными к эндоцитозу частицами. Далее, можно приготовлять раствор или дисперсию из магнитных и/или способных к эндоцитозу частиц и биологически активного вещества в, предпочтительно, легколетучем растворителе, как, например, ацетон, метанол, этанол, тетрагидрофуран (ТГФ), дихлорметан, хлороформ, диэтиловый эфир, петролейный эфир, этилацетат и метилацетат, циклогексан, гексан и другие органические растворители с температурами кипения ниже 100°C, который затем, предпочтительно по способу нанесения покрытия распылением, наносят на катетер-баллон с декатированным стентом или без него.

Биологически активное вещество, как уже упоминалось выше, можно связывать с наружной оболочкой магнитной и/или способной к эндоцитозу частицы адгезивно или также ковалентно или магнитные и/или способные к эндоцитозу частицы вместе с биологически активным веществом или смесью биологически активных веществ (например, рапамицин и/или паклитаксел) включают в микрокапсулы или липосомальные композиции и в этой форме наносят на поверхность баллона.

Такого рода слои из биологически активного вещества и магнитных и/или способных к эндоцитозу частиц, само собой разумеется, можно покрывать защитным, как также контролирующим высвобождение слоем.

В качестве наружных слоев для покрытия катетер-баллона в особенности пригодны твердые, вскрывающиеся при дилатации слои или покрытия, которые придают баллону особенно хорошее сопротивление слипанию и проявляют только

незначительное взаимодействие, соответственно, трение скольжения по отношению к стенке сосуда.

В случае особенно предпочтительной формы выполнения, включающей покрытие, содержащее магнитные и/или способные к эндоцитозу частицы, эти частицы, соответственно, покрытие, которое содержит эти частицы, фиксируют на поверхности баллона за счет внешнего магнитного поля. В случае другой формы выполнения, внутрь катетер-баллона или на его наружную оболочку помещают магнит изменяемой полярности, как, например, электромагнит, который во время введения катетера притягивает магнитные частицы противоположной полярности и, таким образом, прочно связывает с поверхностью баллона. При дилатации баллона затем находящийся в баллоне магнит меняет полярность и отталкивает одинаковой полярности, соответственно, одинаково намагниченные частицы, благодаря чему магнитные частицы нагнетаются в стенку сосуда и в отдельные клетки, в особенности, гладкомышечные клетки.

Эта форма выполнения обеспечивает прочное прилипание магнитных частиц во время введения катетер-баллона на основании магнетизма, за счет ли внешнего локального магнитного поля или, предпочтительно, создаваемого в катетер-баллоне магнитного поля, и к тому же приводит к количественному отталкиванию магнитных частиц и переносу на окружающую ткань при расширении катетер-баллона.

В случае этого способа достаточны очень короткие времена дилатации катетер-баллона от менее, чем 30 секунд, предпочтительно, 5-20 секунд, более предпочтительно, 5-10 секунд и, в особенности предпочтительно, от трех до шести секунд.

Так как биологически активное вещество или биологически активные вещества за счет адсорбции прочно связываются с магнитными частицами или за счет ковалентного связывания, возможно также через линкер, с поверхностью магнитных частиц или за счет внедрения в покрытие поверхности на магнитных ядрах частиц, таким образом, также прочно связываются с магнитными частицами, потеря биологически активного вещества во время введения катетера также является очень незначительной.

К тому же, магнитные частицы можно снабжать покрытием, которое обладает особенно высокой аффинностью к гладкомышечным клеткам и более незначительной аффинностью к эндотелиальным клеткам, так что через покрытие магнитных микрочастиц, соответственно, наночастиц к тому же можно осуществлять регулирование в том, чтобы предпочтительно умерщвлялись гладкомышечные клетки или подавлялась их пролиферация, в то время как эндотелиальные клетки в значительной степени остаются незатронутыми, что очень положительно сказывается при профилактике рестеноза и лечении рестеноза. Далее, через количество наносимого биологически активного вещества можно регулировать, оказывает ли, например, паклитаксел раньше цитотоксическое действие или цитостатическое действие.

Так как биологически активные вещества относительно прочно, однако, как правило, не необратимо, связываются с магнитными частицами, биологически активные вещества вместе с магнитными частицами попадают в клетки, предпочтительно, гладкомышечные клетки, и проявляют в клетке свое действие, что приводит к отчетливому повышению действия биологически активного вещества.

Гидрогель

В случае другой, предлагаемой согласно изобретению, формы выполнения, на катетер-баллон со стентом или без него наносят гидрогель, который содержит, по

меньшей мере, одно из вышеуказанных биологически активных веществ, предпочтительно, паклитаксел или рапамицин или их производные.

Предпочтительно, такое гидрогелевое покрытие за счет наружной защитной оболочки, которая используется в случае саморасширяющихся нитинольных стентов, защищается от контакта с кровью до тех пор, пока катетер-баллон находится в суженном участке сосуда. Там защитная оболочка удаляется и гидрогель начинает набухать при контакте с кровью. За счет расширения катетер-баллона большая часть гидрогелевого слоя переносится на стенку сосуда и остается там в качестве кратковременного резервуара биологически активного вещества, который вплоть до растворения гидрогелевого слоя в течение времени от нескольких дней до недель в значительной степени выделяет биологически активное вещество, например, паклитаксел или рапамицин, на стенку сосуда.

Соли вместе с биологически активным веществом

Особенно предпочтительной формой выполнения настоящего изобретения является покрытие катетер-баллона, предпочтительно без стента, раствором или дисперсией биологически активного вещества, предпочтительно, паклитаксела или рапамицина или их производных и, в особенности, паклитаксела, вместе с одной или несколькими физиологически приемлемыми солями.

В качестве солей можно использовать соединения, содержащие катионы натрия, кальция, магния, цинка, железа или лития вместе с сульфат-, хлорид-, бромид-, иодид-, фосфат-, нитрат-, цитрат- или ацетат-анионами.

К этому раствору, дисперсии или эмульсии добавляют биологически активное вещество или комбинацию биологически активных веществ. В качестве растворителя служит, предпочтительно, вода, возможно с сорастворителями. Содержание соли должно быть относительно высоким.

На катетер-баллон посредством способа нанесения покрытия окунанием или способа нанесения покрытия распылением или способа нанесения покрытия кистью или способа нанесения покрытия разбрызгиванием наносят покрытие при использовании этого, содержащего биологически активное вещество, солевого раствора и затем высушивают, так что получают твердую корку соли на катетер-баллоне. В качестве солей к тому же также можно использовать ионные контрастные средства или ионные контрастные средства можно добавлять к вышеуказанным солям.

Целью является получение на катетер-баллоне в значительной степени непрерывного покрытия из твердого материала, то есть, соли, куда включено биологически активное вещество. Эту корку соли затем снабжают либо защитным покровным слоем, либо удаляемой защитной оболочкой, которую используют в случае саморасширяющихся стентов, чтобы защищать ее от преждевременного растворения. Третий вариант состоит в том, что используют складчатый баллон и эту солевую смесь целенаправленно вносят под складки катетер-баллона.

Солевое покрытие является очень гигроскопичным и поэтому обладает высокой аффинностью к ткани сосуда. При дилатации защитная оболочка удаляется или наружный защитный барьерный слой отрывается или при использовании складчатого баллона складки раскрываются и прижимают солевое покрытие к стенке сосуда.

Солевое покрытие затем полностью прилипает к стенке сосуда, где оно выполняет несколько задач. Во-первых, локальная, очень высокая концентрация соли приводит к высокому изотоническому давлению, которое приводит клетки к разрыву, и, во-вторых, высокая концентрация соли растворяет также твердые бляшки и другие отложения в сосуде и к тому же высвобождает еще биологически активное вещество,

которое в особенности препятствует пролиферации гладкомышечных клеток.

Спустя время от нескольких часов до пары дней, в зависимости от количества, перенесенное на стенку сосуда солевое покрытие полностью растворяется.

Способы нанесения покрытия

Далее, настоящее изобретение относится к способам нанесения покрытия на катетер-баллоны с декатированным стентом или без него.

На кратковременный имплантат полностью или частично наносят покрытие либо с помощью раствора наносимых веществ, включая биологически активное вещество или смесь биологически активных веществ, либо в комбинации с матрицей, по способу распыления, окунания, намазывания кистью, разбрызгивания, волочения, накатки или пипетирования или электропрядения.

В качестве растворителей используют легколетучие органические соединения, как, например, дихлорметан, хлороформ, этанол, ацетон, гептан, н-гексан, диметилформамид, диметилсульфоксид, метанол, пропанол, тетрагидрофуран (ТГФ), дихлорметан, диэтиловый эфир, петролейный эфир, ацетонитрил, этилацетат и метилацетат, циклогексан и соответствующие смеси. В зависимости от материала покрытия (например, гидрогели или водорастворимые биологически активные вещества) может быть желательным также присутствие воды.

В общем, при выборе растворителя прежде всего является важным то, чтобы он не растворял материал кратковременного имплантата, соответственно, не делал его непригодным, соответственно, чтобы время контакта растворителя было настолько незначительным, чтобы не могло происходить никакого повреждения.

Матрица состоит из удовлетворяющего требованиям к имплантату синтетического, полусинтетического или природного, биостабильного или биоразрушаемого, биосовместимого полимера, соответственно, смеси полимеров, форполимеров, полимеризуемых веществ, как ненасыщенные жирные кислоты, мицелло-, соответственно, липосомообразующие вещества, которые инкапсулируют биологически активные вещества. Пригодные полимеры указаны выше. Тем самым можно достигать дополнительно депо-действия и повышения дозировки.

Катетер-баллон можно покрывать либо в расширенном, либо в складчатом состоянии, покрывать частично или полностью или покрывать вместе с надетым стентом.

Нанесение покрытия осуществляют по способу распыления, окунания, намазывания кистью, разбрызгивания, волочения, накатки и/или пипетирования. Способы пипетирования, волочения, накатки или разбрызгивания пригодны прежде всего для применения в случае складчатого катетер-баллона или складчатого баллона, так как с помощью этих способов можно целенаправленно наносить раствор биологически активного вещества или смесь наносимых веществ в складки, соответственно, под складки. При этом является важным, чтобы за счет этого частичного покрытия не происходило никакого ухудшения функциональности. Так, складки при расширении, например, не могут склеиваться и тем самым противодействовать расширению. Равным образом, номинальное давление в баллоне не должно повышаться выше максимального значения, чтобы можно было противодействовать силам адгезии покрытия в складках. Неравномерного расширения также нужно избегать. Покрытие ни в коем случае не должно оказывать отрицательное влияние на свойства в отношении расширения катетер-баллона.

Далее, можно наносить покрытие на катетер-баллон вместе с декатированным стентом или стент без покрытия («голый» стент), как также с уже нанесенным

покрытием стент можно декатировать на катетер-баллон с покрытием, так что можно получать систему из, например, быстро высвобождающегося из катетер-баллона биологически активного вещества и медленно высвобождающегося из покрытия стента биологически активного вещества.

В комбинации со стентом, который, со своей стороны, имеет покрытие и может выделять биологически активное вещество, высвобождающий биологически активное вещество катетер-баллон имеет особое преимущество в ранней фазе процесса лечения, так как только такого рода и таким образом осуществляется полный контакт с подвергаемым лечению участком и биологически активное вещество полностью попадает в больную стенку сосуда. Весь больной участок при контакте с поверхностью катетер-баллона снабжается биологически активным веществом, в то время как стент с по возможности незначительной поверхностью покрывает только незначительную поверхность стенки сосуда.

В равной мере также должно быть преимущество в случае краевых областей стента, которые всегда опять обладают проблематичностью. Катетер-баллон, который может выделять биологически активное вещество также в краевых областях стента, обеспечивает оптимальное снабжение сосуда вплоть до проблемных зон стента.

Солевые растворы, а также содержащие контрастные средства композиции или также композиции с солями и контрастными средствами особенно хорошо пригодны для покрытия складчатого баллона или катетер-баллона с неровной, шероховатой, пористой или микроструктурированной поверхностью или именно внесения этих смесей в, соответственно, под складки складчатого баллона.

На катетер-баллоны с особенно подходящей поверхностью наносят покрытие предпочтительно по способу распыления или способу пипетирования. В случае способа нанесения покрытия распылением, катетер-баллон подвешивают во вращающемся состоянии и за счет наложения небольшого вакуума стабилизируют форму катетер-баллона. Например, таким образом можно предотвращать откидывание, соответственно, боковое смещение складок складчатого баллона при вращении и вместе с тем можно осуществлять целенаправленно, не локально, нанесение покрытия.

Такого рода фиксированный, катетер-баллон многократно кратковременно опрыскивают, причем промежуточно его высушивают. В случае, если желательно, наружный защитный слой или барьерный слой также предпочтительно наносят по способу распыления. То же самое имеет значение для чистых слоев биологически активного вещества, например, из паклитаксела или рапамицина, которые также наносят предпочтительно по способу распыления.

Способ пипетирования особенно хорошо пригоден для покрытия катетер-баллона. При этом на фиксированный вращающийся катетер-баллон (со стентом или без него) наносят покрытие с помощью тонкого сопла, которое удлинено капилляром и через которое в продольном направлении на катетер-баллон поступает раствор для покрытия.

В случае способа нанесения покрытия разбрызгиванием или способа пипетирования для предпочтительным образом заполнения складок складчатого баллона тонкое сопло или канюлю вдвигают под складку и в складку разбрызгивают вносимую смесь, причем сопло или канюлю предпочтительно передвигают вдоль складки или в случае фиксированного сопла или канюли складчатый баллон передвигают в продольном направлении складки. Этот способ позволяет получать очень точное и тщательное покрытие каждой отдельной складки, соответственно,

всего складчатого баллона. Возможно используемый растворитель испаряют или удаляют в вакууме.

Если вносимая смесь или раствор имеет консистенцию, так что она(он) может втекать в складки, тогда складчатый баллон располагают горизонтально со складкой вверх или, предпочтительно, наклоняют на 5-25 градусов, так что шприц или сопло можно устанавливать у нижнего конца складчатого баллона в отверстие складок и смесь самостоятельно втекает в складку и полностью заполняет ее.

В случае этих солевых растворов с высоким содержанием соли предпочтительно используют воду в качестве растворителя, так как вода не оказывает воздействия и не повреждает материал баллона. Как только смесь имеет консистенцию, так что она не может более выливаться из складки, складчатый баллон поворачивают и заполняют ближайшую складку, до тех пор, пока, как правило, все 4-6 складок баллона не будут заполнены. На складчатые баллоны предпочтительно наносят покрытие в сжатом состоянии, причем на некоторые специальные формы выполнения складчатого баллона можно наносить покрытие также в расширенном состоянии.

Такой способ нанесения покрытия включает стадии:

a) получение складчатого баллона;

b) размещение складки баллона в горизонтальном или наклоненном вплоть до 25 градусов положении;

c) установление отверстия шприца в отверстие складки, направленное к концу головной части баллона;

d) осуществление относительного передвижения отверстия шприца и складчатого баллона в продольном направлении складки;

e) заполнение складки во время процесса передвижения с помощью смеси из биологически активного вещества и соли и/или ионного контрастного средства в пригодном растворителе;

f) если необходимо, высушивание находящейся в складке смеси до степени, которая предотвращает вытекание смеси из складки;

g) вращение баллона на 360^{o} разделено по числу складок;

h) повторение стадий b)-g) вплоть до заполнения всех складок; и

i) высушивание смесей в складках вплоть до затвердевания смеси.

Если используют более жидкотекучие смеси, то на стадии c) отверстие шприца устанавливают в конец основания и без относительного передвижения согласно стадии d) складка преимущественно заполняется на основании капиллярных сил.

Настоящее изобретение, далее, относится к способу удерживания открытыми суженных просветов сосудов, в особенности, кардиоваскулярных сосудов, посредством кратковременной дилатации. В случае этого способа, в течение максимально 50 секунд, предпочтительно, максимально 40 секунд, более предпочтительно, максимально 30 секунд и, в особенности предпочтительно, максимально 20 секунд расширяют катетер-баллон без стента и снова сжимают до диаметра менее, чем 1,5-кратный исходный диаметр в сжатом состоянии, причем во время этого процесса сосуд растягивается только вплоть до максимально 10% его диаметра в несуженном состоянии и на $мм^2$ поверхности баллона выделяются по меньшей мере 20% содержащегося биологически активного вещества и переносятся наибольшей частью на стенку сосуда.

При этом перенос биологически активного вещества происходит предпочтительно не в чистой форме, а в матрице, которая по меньшей мере в течение одного часа после осуществленной дилатации действует еще как резервуар биологически активного

вещества и выделяет дальнейшее биологически активное вещество на стенку сосуда, прежде чем она растворится или разрушится.

Этот способ, следовательно, отличается тем, что за по возможности короткий период времени по возможности большое количество биологически активного вещества локально и целенаправленно переносится на стенку сосуда суженного участка сосуда и в течение последующих от 30 до 60 минут вплоть до максимально трех дней обеспечивается локальный резервуар биологически активного вещества, который затем растворяется или разрушается.

В случае этого способа речь идет прежде всего о биологически активных веществах, которые сочетают в себе ингибирующие воспаление и антипролиферативные свойства, оказывающихся как особенно пригодные (см. перечень биологически активных веществ, с. 6-9). К ним относят, например, колхицин, ангиопептин, однако, прежде всего рапамицин и его производные, далее, как очень пригодные оказываются другие гидрофобные биологически активные вещества, в особенности, паклитаксел и производные паклитаксела.

Другой, предлагаемый согласно изобретению, способ относится к покрытию катетер-баллона маслянистыми полимеризующимися веществами. Этот способ включает стадии:

a) получение катетер-баллона;

b) приготовление смеси, которая состоит по меньшей мере на 50% из маслянистых веществ по меньшей мере с одной многократной связью и содержит по меньшей мере одно биологически активное вещество;

c) нанесение антиадгезива на поверхность катетер-баллона, который в значительной степени предотвращает прилипание маслянистых веществ к поверхности катетер-баллона;

d) нанесение маслянистой смеси на антиадгезив, соответственно, слой антиадгезива на катетер-баллоне;

e) вращение катетер-баллона во время стадии нанесения покрытия d);

f) инициирование полимеризации с помощью света, кислорода или радикальных инициаторов вплоть до образования не твердого, однако, эластичного полимерного слоя;

g) при известных обстоятельствах, повторение стадий нанесения покрытия d)-f).

Предлагаемые согласно изобретению способы нанесения покрытия в складки или способы заполнения складок называют способом пипетирования, а также капиллярным способом, способ нанесения покрытия распылением и способ нанесения покрытия разбрызгиванием называют также как способ нанесения покрытия в складки распылением, чтобы пояснить отличие неселективного способа нанесения покрытия распылением в случае всего катетер-баллона.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу нанесения покрытия или заполнения складок складчатого катетер-баллона следующим образом:

a) содержащую биологически активное вещество композицию вводят с дистального или проксимального конца складки складчатого катетер-баллона и складка заполняется на основании капиллярных сил; или

b) шприц, из которого выходит непрерывный поток содержащей биологически активное вещество композиции, передвигается относительно складчатого катетер-баллона вдоль складки; или

c) множество расположенных последовательно выпускных отверстий проталкивают под складку складчатого баллона и одновременно из множества

выпускных отверстий в складку выделяется содержащая биологически активное вещество композиция.

Благоприятно осуществление этих способов нанесения покрытия или заполнения предпочтительно в сжатом или дефлатированном состоянии или максимально на 10% раздутом состоянии катетер-баллона. Под понятием «на 10% раздутое состояние» нужно понимать, что катетер-баллон претерпевает на 10% раздувание, то есть, растяжение вплоть до запланированного при дилатации максимального расширения. Если предусматриваемое при дилатации растяжение принимают за 100% и дефлатированное состояние принимают за 0%, то получают 10%-ное раздувание согласно следующей формуле:

(диаметр катетер-баллона в дефлатированном состоянии)

+

(диаметр катетер-баллона в раздутом состоянии - диаметр катетер-баллона в дефлатированном состоянии)/10

Далее, согласно предлагаемым в изобретении способам, несколько или все складки покрывают или заполняют одновременно и нанесение покрытия или заполнение можно осуществлять целенаправленно. Целенаправленное заполнение складок или целенаправленное покрытие складок должно означать, что заполняются или покрываются только складки, а поверхность складчатого катетер-баллона вне складок не покрывается.

Предпочтительно используемая композиция из биологически активного вещества, растворителя и матрицы, как, например, контрастное средство, имеет консистенцию пасты, геля, густотекучей массы или вязкой дисперсии или эмульсии или густой кашицы.

Эта композиция имеет преимущество в том, что она не полимеризуется и во время процесса нанесения покрытия ее консистенция сохраняется. Эту пасту или (высоко)вязкую массу или густотекучую суспензию вносят в складки с помощью шприц-приспособления, предпочтительно, сопла, как показано на фигуре 1, под давлением.

Сопло, если необходимо, может расширять складки баллона и целенаправленно заполнять образованные складками полые пространства. Складчатые баллоны имеют, как правило, 4 или более складок, которые заполняют по-отдельности.

Как особенно благоприятное оказывается, после заполнения одной или нескольких или всех складок, вращение катетер-баллона в направлении отверстий складок. Это вращение способствует тому, что густая паста полностью и равномерно распределяется в складках и удаляются возможные включения воздуха. После вращения складчатого баллона можно осуществлять дальнейшее заполнение уже заполненных или пустых складок.

Во время и/или после вращения композицию в складках высушивают либо при атмосферном давлении, либо при пониженном давлении. Высушивание или отверждение композиции происходит за счет удаления, по меньшей мере, спирта путем испарения. Высушенная композиция имеет пористую консистенцию и очень легко отделяется от поверхности баллона при дилатации. Спирт в качестве растворителя удаляют вплоть до обычных остаточных количеств и контрастное средство образует пористую матрицу для биологически активного вещества и к тому же способно быстро и в большой концентрации высвобождать биологически активное вещество после дилатации складчатого баллона. К тому же, предлагаемый согласно изобретению способ имеет преимущество в том, что работают очень бережно по

отношению к материалам, так как покрывают или заполняют только складки и, таким образом, никакое биологически активное вещество не находится на наружной поверхности баллона, которое при введении катетера теряется.

Общее описание способов нанесения покрытия

Способ пипетирования - капиллярный способ

Этот способ включает следующие стадии:

a) получение сложенного, сжатого катетер-баллона;

b) подготовка устройства для нанесения покрытия с выпускным отверстием, пригодным для точечного выпуска раствора для покрытия;

c) установление выпускного отверстия, пригодного для точечного выпуска раствора для покрытия, у проксимального или у дистального конца складки катетер-баллона;

d) выделение определенного количества раствора для покрытия через выпускное отверстие у проксимального или дистального конца складки; и

e) заполнение складки раствором для покрытия на основании капиллярного действия.

Необязательно можно еще осуществлять стадию f) для высушивания:

f) высушивание раствора для покрытия в складке, причем во время высушивания катетер-баллон вращают вокруг его продольной оси в направлении отверстия складок.

Согласно этому способу целенаправленно наносят покрытие на или заполняют складки и этот способ осуществляют при использовании любого раствора для покрытия, который является еще не настолько вязким, что он в течение 5 минут, предпочтительно, 2 минут на основании капиллярных сил или дополнительно при использовании силы тяжести проникает в складку и складка в значительной степени полностью заполняется.

Способ распыления или способ разбрызгивания

Этот способ включает следующие стадии:

a) получение сложенного, сжатого катетер-баллона;

b) подготовка устройства для нанесения покрытия, по меньшей мере, с одним соплом или, по меньшей мере, с одним шприцеобразным выпускным отверстием;

c) установление сопла или выпускного отверстия у проксимального или у дистального конца складки катетер-баллона;

d) передвижение сопла или выпускного отверстия относительно складки вдоль складки; и

e) выделение определенного потока раствора для покрытия в расчете на время и на проходимое расстояние.

Необязательно можно еще осуществлять стадию f) для высушивания:

f) высушивание раствора для покрытия в складке или равномерное распределение покрытия в складке, причем катетер-баллон вращают вокруг его продольной оси в направлении отверстия складки.

Согласно этому способу целенаправленно наносят покрытие на или заполняют складки и этот способ осуществляют при использовании любого раствора для покрытия, который является еще не настолько вязким, что посредством маленьких сопл или маленьких выпускных отверстий его можно загружать в складку.

Способ распыления или способ нанесения покрытия в складки распылением

Этот способ включает следующие стадии:

a) получение сложенного, сжатого катетер-баллона;

b) подготовка устройства для нанесения покрытия с множеством последовательно расположенных выпускных отверстий;

c) введение множества последовательно расположенных выпускных отверстий под складку катетер-баллона;

d) одновременный выпуск определенного количества раствора для покрытия из выпускных отверстий в складку; и

e) высушивание раствора для покрытия в складках.

Необязательно можно еще осуществлять стадию f) для высушивания:

f) высушивание раствора для покрытия в складке или равномерное распределение покрытия в складке, причем катетер-баллон вращают вокруг его продольной оси в направлении отверстия складки.

Согласно этому способу целенаправленно наносят покрытие на или заполняют складки и этот способ осуществляют при использовании любого раствора для покрытия, который является еще не настолько вязким, что посредством маленьких сопл или маленьких выпускных отверстий его можно загружать в складку.

Способ волочения или способ с волочением капли

Этот способ включает следующие стадии:

a) получение катетер-баллона в сложенном, частично раздутом или полностью раздутом состоянии;

b) подготовка устройства для нанесения покрытия с выпускным приспособлением;

c) формирование капли из раствора для покрытия в выпускном приспособлении;

d) волочение капли по поверхности, на которую наносят покрытие, катетер-баллона без касания самого выпускного приспособления поверхности катетер-баллона; и

e) дополнительное дозирование раствора для покрытия, так что капля по существу сохраняет свою величину.

В случае этого элегантного и особенно бережного способа в отношении катетер-баллона используют каплю раствора для покрытия, которую, без касания выпускного приспособления поверхности баллона, передвигают или тянут по поверхности баллона, тем, что выпускное приспособление и вместе с ним капля и поверхность баллона передвигаются относительно друг друга.

Раствор для покрытия при этом дополнительно дозируют таким образом, что капля по существу сохраняет свою величину и поддерживает связь между выпускным приспособлением и поверхностью баллона. Через дозирующее приспособление после нанесения покрытия можно точно определять вышедшее количество раствора для покрытия и тем самым нанесенное на баллон количество биологически активного вещества.

Способ с волочением нити

Этот способ включает следующие стадии:

a) получение катетер-баллона в сложенном, частично раздутом или полностью раздутом состоянии;

b) подготовка устройства для нанесения покрытия с выпускным приспособлением в форме нити, губки, полоски кожи или куска текстиля;

c) приготовление раствора для покрытия;

d) пропитка выпускного приспособления раствором для покрытия;

e) перенесение раствора для покрытия от выпускного приспособления на покрываемую поверхность катетер-баллона; и

f) дополнительное дозирование раствора для покрытия, так что происходит

равномерный выпуск раствора для покрытия от выпускного приспособления на покрываемую поверхность катетер-баллона.

Этот также очень элегантный способ является также очень бережным в отношении поверхности баллона, так как выпускное приспособление хотя и касается поверхности баллона, однако, выполнено таким образом, что оно не может повреждать поверхность баллона. Выпускное приспособление тянут или волокут по поверхности баллона за счет относительного передвижения баллона по отношению к выпускному приспособлению и при этом выпускается определенное количество раствора для покрытия. С помощью дозирующего приспособления после нанесения покрытия можно точно определить, сколько раствора для покрытия перенесено на поверхность баллона, откуда получают точное количество биологически активного вещества на поверхности баллона.

Шаровой способ или способ накатки

Этот способ включает следующие стадии:

a) подготовка устройства для нанесения покрытия с шарообразной головкой для перенесения раствора для покрытия на поверхность покрываемого катетер-баллона;

b) приготовление раствора для покрытия с доступом к шарообразной головке;

c) установление шарообразной головки устройства для нанесения покрытия на покрываемую поверхность катетер-баллона;

d) оказание давления на шарообразную головку устройства для нанесения покрытия с целью способствования вытеканию раствора для покрытия; и

e) обкатывание покрываемой поверхности катетер-баллона шарообразной головкой при перенесении раствора для покрытия на покрываемую поверхность катетер-баллона.

В случае этого, также очень элегантного способа, выпускное приспособление на основании относительного передвижения от катетер-баллона к выпускному приспособлению накатывают по поверхности баллона и при этом выпускается определяемое с помощью дозирующего приспособления количество раствора для покрытия через шарообразную головку на поверхность баллона.

Ниже конкретнее останавливаются на предлагаемых согласно изобретению способах нанесения покрытия и заполнения.

Способ пипетирования или капиллярный способ

В случае этого способа используют пипетку или шприц или другое приспособление, пригодное для точечного выпуска содержащей биологически активное вещество композиции.

Под понятием «содержащая биологически активное вещество композиция» или «раствор для покрытия», используемым в данном контексте, понимают смесь из биологически активного вещества и растворителя и/или вспомогательного вещества и/или носителя, следовательно, фактический раствор, дисперсию, суспензию или эмульсию из биологически активного вещества или смеси биологически активных веществ и, по меньшей мере, одного другого компонента, выбираемого из указанных в данном контексте растворителей, масел, жирных кислот, эфиров жирных кислот, аминокислот, витаминов, контрастных средств, солей и/или мембранообразующих веществ. Понятие «раствор», далее, должно пояснять, что речь идет о жидкой смеси, которая, однако, может быть желеобразной, вязкотекучей, соответственно, пастообразной (густовязкой или высоковязкой).

Пипетку или шприц или мундштук или другое приспособление, пригодное для точечного выпуска содержащей биологически активное вещество композиции,

заполняют композицией и его выпускное отверстие устанавливают предпочтительно у проксимального или у дистального конца складки. Выходящая композиция на основании капиллярных сил движется в складке и вдоль складки вплоть до достижения противоположного конца складки.

Катетер-баллон находится в сжатом, то есть, дефлатированном состоянии. Также только частичный или незначительный раздув катетер-баллона, как правило, не требуется, чтобы немного открыть складки. Однако, заполнение складок можно осуществлять при незначительном раздуве катетер-баллона, максимально на 10% от предусматриваемого в случае дилатации диаметра. Заполнение складок к тому же можно осуществлять при небольшом расширении складок, тем, что прикладывают избыточное давление 100 кПа (1 бар), предпочтительно 50 кПа (0,5 бар), чтобы слегка расширить складки.

В случае этого способа важно, чтобы содержащая биологически активное вещество композиция была достаточно жидкотекучей, чтобы проявлять соответствующие капиллярные силы.

В качестве композиций предпочтительны в особенности растворы биологически активного вещества или смеси биологически активных веществ в спирте или спиртовой смеси.

Капиллярные силы должны быть настолько сильными, чтобы складка полностью заполнялась на длину 10 мм в течение 5-80 секунд, предпочтительно, в течение 15-60 секунд и, в особенности предпочтительно, в течение 25-45 секунд.

Если композиция, соответственно, раствор является слишком вязкой (вязким), кроме того, может быть преимущественным наклонение катетер-баллона с заполняемыми складками вверх из горизонтального положения максимально на 45°, предпочтительно, максимально на 30°, и благодаря этому также совместно использовать силу тяжести. Как правило, заполнение складки с помощью капиллярных сил осуществляют, однако, в горизонтальном состоянии катетер-баллона с заполняемой складкой вверх. Шприц или пипетку или другое, пригодное для точечного выпуска содержащей биологически активное вещество композиции, приспособление предпочтительно устанавливают у проксимального или у дистального конца складки в направлении линии складки под углом от 10° до 65°, предпочтительно, от 20° до 55°, более предпочтительно, под углом от 27° до 50° и, в особенности предпочтительно, под углом от 35° до 45°, измеряемым от горизонтальной линии на складке. Заполнение складки происходит затем от вышележащего конца складки, так что раствор для покрытия находит скат и дополнительно к капиллярному действию используется также сила тяжести.

В принципе, естественно, также существует возможность установления шприца или пипетки или другого, пригодного для точечного выпуска содержащей биологически активное вещество композиции, приспособления в середине складки или в любой другой точке, находящейся между дистальным концом и проксимальным концом, так что складка на основании капиллярных сил заполняется одновременно в направлении проксимального конца и дистального конца, однако, предпочтительными оказываются начальные точки у конца складки.

Если композиция для заполнения складок, соответственно, имеющейся складки достигает противоположного конца, то поток вещества прекращается, как правило, сам и шприц или пипетку или другое, пригодное для точечного выпуска содержащей биологически активное вещество композиции, приспособление можно удалять.

Для того, чтобы теперь никаких более крупных капель содержащей биологически

активное вещество композиции не оставалось в точке установления шприца или пипетки или другого, пригодного для точечного выпуска содержащей биологически активное вещество композиции, приспособления, оказывается благоприятным удаление шприца или пипетки или другого выпускного приспособления уже до достижения содержащей биологически активное вещество композиции полностью другого конца складки. Благодаря этому, также еще остающаяся в точке установления шприца или пипетки или другого выпускного приспособления, содержащая биологически активное вещество композиция поступает в складку, так что вне складки не остается никакой композиции для покрытия или, лучше, композиции для заполнения.

Предпочтительно, шприц или пипетку или другое выпускное приспособление удаляют тогда, когда примерно 90% складки заполнено содержащей биологически активное вещество композицией. Оптимальный момент времени для удаления шприца или пипетки или другого выпускного приспособления можно точно определить несколькими опытами и является также воспроизводимым.

Понятием «другое, пригодное для точечного выпуска содержащей биологически активное вещество композиции, приспособление» называют приспособление, которое подобно пипетке пригодно для поставления равномерного и непрерывного потока содержащей биологически активное вещество композиции, так что под ним можно понимать также насос, микронасос или другой резервуар, который обеспечивает этот равномерный и непрерывный выпуск содержащей биологически активное вещество композиции.

После заполнения одной складки катетер-баллон поворачивают, так чтобы ближайшая покрываемая складка лежала вверх и, предпочтительно, горизонтально. Теперь повторяют процесс заполнения складки.

В зависимости от консистенции содержащей биологически активное вещество композиции может быть необходимым высушивание ранее заполненной складки до поворота баллона, чтобы заполнить ближайшую складку. Высушивание предпочтительно осуществляют путем испарения растворителя.

Далее, в случае этого способа также можно одновременно заполнять или наносить покрытие на две, более, чем две или все складки катетер-баллона, если это позволяет консистенция содержащей биологически активное вещество композиции, то есть, консистенция не настолько жидкотекучая, что композиция вытекает из лежащих не горизонтально складок.

В особенности, способ пипетирования пригоден для одновременного заполнения нескольких или всех складок катетер-баллона. При этом катетер-баллон можно располагать горизонтально или, предпочтительно, вертикально и выпускные приспособления устанавливают сверху у концов складок, предпочтительно под углом от 10° до 70°, так что содержащая биологически активное вещество композиция может втекать в складки.

Если все складки баллона заполнены, то осуществляют конечное высушивание. В принципе, естественно, не требуется заполнение всех складок катетер-баллона, причем, однако, заполнение всех складок представляет собой распространенную и предпочтительную форму выполнения, так как при дилатации в течение по возможности короткого времени на стенку сосуда должно переноситься по возможности самое большое количество биологически активного вещества.

В случае предлагаемого согласно изобретению катетер-баллона дилатация длится, предпочтительно, максимально 60 секунд и, в особенности предпочтительно,

максимально 30 секунд.

После заполнения последней складки осуществляют высушивание последней складки, то есть, содержимое последней складки, предпочтительно, без вакуума при нормальном давлении путем испарения растворителя.

К этому предварительному высушиванию можно подключать конечное высушивание, которое осуществляется, согласно изобретению, при вращающемся катетер-баллоне. Если необходимо или желательно, кроме того, можно создавать еще вакуум во время вращения. Этот особый способ высушивания подробнее описывается вслед за предлагаемыми согласно изобретению способами нанесения покрытия.

Способ распыления или способ разбрызгивания

В случае этого, предлагаемого согласно изобретению, способа, тонкий шприц, шприцеобразное отверстие, шприцеобразный мундштук или иглу или сопло устанавливают у проксимального или дистального конца складки и это выпускное приспособление в форме шприца, иглы или сопла передвигают вдоль продольного направления складки относительно складки и на проходимом участке пути выделяют определенное количество содержащей биологически активное вещество композиции или определенный поток раствора для покрытия.

При этом является несущественным, фиксирован ли катетер-баллон и передвигается выпускное приспособление вдоль складки или выпускное приспособление фиксировано и передвигается относительно него катетер-баллон или даже катетер-баллон и выпускное приспособление, оба, движутся относительно друг друга. Если катетер-баллон и выпускное приспособление должны передвигаться относительно друг друга, предпочтительным является передвижение прямо в противоположном направлении.

Из выпускного приспособления, то есть, шприца, иглы или сопла или подобного, во внутреннюю часть складки выпускается от средне- до густовязкой, содержащая биологически активное вещество композиция, предпочтительно, в форме пасты или геля или масла. Вязкости предпочтительных растворов составляют от 10^1 мПа·с до 10^6 мПа·с, предпочтительно, от 10^2 мПа·с до 10^5 мПа·с и, в особенности предпочтительно, от 10^3 мПа·с до 10^4 мПа·с.

Таким образом, в качестве содержащих биологически активное вещество композиций в особенности пригодны таковые с вышеуказанными маслами, спиртами (в особенности, диолами и полиолами), жирными кислотами, эфирами жирных кислот, аминокислотами, полиаминокислотами, мембранообразующими веществами, липосомальными композициями и/или солями.

В случае процесса нанесения покрытия, шприц, сопло или игла достигает вплоть до примерно середины внутренней части складки, следовательно, вплоть до примерно середины складки, то есть, сопло или выпускное отверстие находится относительно в центре образуемого складкой полого пространства. Там выпускается непрерывный поток содержащей биологически активное соединение композиции таким образом, что скорость выпуска и выпускаемое количество в отношении относительной скорости движения выпускного приспособления и катетер-баллона пригодны для заполнения складки, соответственно, внутренней части складок содержащей биологически активное вещество композицией, по меньшей мере, на 50 об.%, предпочтительно, по меньшей мере на 70 об.% и, в особенности предпочтительно, по меньшей мере, на 85%.

Заполнение одной складки длится примерно от 5 секунд до 80 секунд, предпочтительно, примерно 15-60 секунд и, в особенности предпочтительно, примерно 25-45 секунд при длине складки 10 мм.

При процессе заполнения складок катетер-баллон находится в сжатом, то есть, дефлатированном состоянии. Также только частичное или незначительное раздувание катетер-баллона, как правило, не требуется для открытия немного складок. Однако, заполнение складок можно осуществлять при незначительном раздувании катетер-баллона максимально на 10% предусматриваемого при дилатации диаметра. Заполнение складок, кроме того, можно осуществлять при небольшом расширении складок, тем, что создают избыточное давление 100 кПа (1 бар), предпочтительно, избыточное давление 50 кПа (0,5 бар), чтобы слегка расширить складки.

Этот способ нанесения покрытия, естественно, также можно осуществлять при использовании жидкотекучих, содержащих биологически активное вещество композиций, однако, пригоден скорее для маслянистых композиций, как также для высококонцентрированных солевых растворов.

Далее, этот способ обнаруживает еще преимущество в том, что можно одновременно наносить покрытие на или заполнять более, чем одну складку и, в особенности, все складки. При этом кольцеобразное размещение выпускных приспособлений соответственно числу складок располагается таким образом, что на складку приходится одно выпускное приспособление. Благодаря незначительному повороту кончики выпускных приспособлений вводятся в складки и помещаются примерно в центр внутренней части складок. За счет относительного и одновременного движения выпускных приспособлений относительно продольного направления складок все складки можно одновременно заполнять непрерывным и равномерным потоком содержащей биологически активное вещество композиции.

При покрытии или заполнении одной или всех складок, катетер-баллон может находиться в вертикальном или горизонтальном положении или в наклонном положении.

Если в содержащей биологически активное вещество композиции используют летучие растворители, то может быть необходимым высушивание содержимого складок или удаление летучих растворителей с температурами кипения ниже 150°C. В случае летучих растворителей это осуществляют предпочтительно прежде всего на основании испарения летучего растворителя или летучих растворителей.

Затем можно осуществлять конечное высушивание, причем катетер-баллон вращают в направлении отверстий складок, видимых из внутреннего пространства складок. На этом способе подробно останавливаются далее. Если используют растворы для покрытия, которые после удаления возможно имеющегося растворителя остаются маслянистыми или пастообразными, то ротационная сушка может служить, во-первых, для удаления остатков растворителей с температурами кипения предпочтительно ниже 150°C и, во-вторых, может обеспечивать равномерное распределение маслянистого или пастообразного слоя в складках.

Вращение или ротация катетер-баллона в направлении отверстий складок, кроме того, также может служить для распределения равномерно в соответствующей складке находящейся в складках, соответственно, под складками композиции.

Это вращение складчатого баллона в особенности может быть благоприятным в случае использования маслянистых или пастообразных, содержащих биологически активное вещество композиций для обеспечения равномерного распределения содержащей биологически активное вещество композиции в складках, как также на внутренней поверхности складок.

Как используется в данном контексте, понятие «покрытие» поэтому относится также преимущественно к покрытию внутренних поверхностей складок, причем все

внутреннее пространство складок, как правило, не заполнено содержащей биологически активное вещество композицией, соответственно, после высушивания, оставшейся композицией.

Напротив, понятие «заполнение» означает скорее полное заполнение внутреннего пространства складок содержащей биологически активное вещество композицией.

Если используют растворители, которые удаляют путем высушивания, то заполнения, как правило, нельзя достигать и говорят скорее о покрытии внутренних поверхностей складок.

Если, напротив, в качестве носителей или вспомогательных веществ используют вещества с высокими температурами кипения, как, например, масла, то также возможно более или менее полное заполнение складок, поскольку никакие существенные количества летучих веществ в содержащей биологически активное вещество композиции не присутствуют.

Этот способ распыления или способ разбрызгивания в особенности пригоден для внесения содержащих биологически активное вещество композиций в складки катетер-баллона, которые посредством обычных способов окунания или распыления не наносятся на катетер-баллон, не говоря уже о возможности внесения в складки.

В противоположность обычно используемым твердым покрытиям на стентах или катетер-баллонах, маслянистые и пастообразные покрытия и заполнения обнаруживают преимущество в том, что эти, содержащие биологически активное вещество, композиции как раз высыхают неполностью, а их консистенция в значительной степени сохраняется. Поэтому предпочтительно используют растворы для покрытия, которые на воздухе или в атмосфере защитного газа при нормальном давлении неполностью отверждаются, то есть, после значительного удаления возможно используемого растворителя раствор для покрытия оставляет в складках катетер-баллона маслянистое или пастообразное покрытие, после того, как растворитель удален путем испарения или при пониженном давлении. Поэтому предпочтительны растворы для покрытия, которые после удаления необязательно используемого растворителя или смеси растворителей обладают температурой плавления или температурой затвердевая ниже 20°C, предпочтительно, ниже 30°C и, кроме того, имеют густовязкую, маслянистую или пастообразную консистенцию, так что также при хранении катетер-баллона с нанесенным покрытием в течение нескольких месяцев вплоть до одного года покрытие не вытекает из складок.

Использование удаляемого растворителя, однако, не является обязательным, так что также можно использовать физиологически приемлемый растворитель или физиологически приемлемый компонент раствора для покрытия, как, например, полиэтиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль или подобное, который не удаляется и остается в покрытии и покрытие в складках в течение продолжительности срока службы медицинского продукта с нанесенным покрытием сохраняется маслянистым или пастообразным.

Огромные преимущества такого рода маслянистых или пастообразных покрытий очевидны. Если в месте стенозированного участка катетер-баллон раздувают, соответственно, подвергают дилатации, то эта маслянистая или пастообразная композиция, по меньшей мере, частично, как правило, однако, в значительной степени переносится на стенку сосуда и служит в качестве резервуара биологически активного вещества для пролонгированного выделения биологически активного вещества от нескольких часов до дней в окружающую ткань и, кроме того, обладает положительным свойством растворять бляшки, соответственно, противодействовать

отложению бляшек и затем сама биологически разлагается без выделения физиологически опасных продуктов разложения. Эта система превосходным образом решает проблему, во-первых, нанесения такого рода надежного покрытия на катетер-баллон, что оно во время введения катетер-баллона не вымывается кровотоком или за счет прикосновения к стенке сосуда не переносится на нее, и, во-вторых, то, что в месте действия во время дилатации в течение относительно короткого периода времени, то есть, в течение от 30 секунд до 300 секунд, переносится достаточное количество биологически активного вещества на стенку сосуда, то есть, на катетер-баллоне остается по возможности незначительное покрытие и переносится по возможности много, то есть, по меньшей мере, 50% покрытия, на стенку сосуда, чтобы эффективно противодействовать возникновению рестеноза.

Такие предлагаемые согласно изобретению системы можно получать не только по способу распыления, но и также с помощью других, описываемых в данном контексте, способов нанесения покрытия.

Способ нанесения покрытия распылением или способ нанесения покрытия в складки распылением

В случае этого предлагаемого согласно изобретению способа множество последовательно расположенных выпускных отверстий проталкивают или вносят под складку складчатого баллона и одновременно из множества выпускных отверстий в соответствующую складку выпускают содержащую биологически активное вещество композицию.

Выпускное приспособление предпочтительно состоит из 2-120 сопл или выпускных отверстий, которые располагаются на предпочтительно равномерных расстояниях вдоль продольного направления складок.

Это выпускное приспособление затем вводят под складку катетер-баллона и соответствующую складку заполняют или наносят на нее покрытие путем равномерного выпуска, из сопл или других выпускных отверстий, содержащей биологически активное вещество композиции.

Подобно как в случае вышеуказанного способа распыления, заполнение одной складки длится примерно 5-80 секунд, предпочтительно, примерно 15-60 секунд и, в особенности предпочтительно, примерно 25-45 секунд, при длине складки 10 мм и использовании 4 выпускных отверстий. Выпускные отверстия при этом находятся предпочтительно также по существу в середине полого пространства под складками.

В случае варианта нанесения покрытия или заполнения не требуется передвижение выпускного приспособления в складке катетер-баллона относительно продольного направления складок. Как правило, катетер-баллон и выпускное приспособление во время заполнения или нанесения покрытия фиксируют, причем, однако, возможно передвижение вдоль продольного направления складки. Если предусматривают относительное передвижение, то расстояние для передвижения предпочтительно не больше, чем расстояние между двумя соплами или выпускными отверстиями выпускного приспособления.

Выпускное приспособление включает или состоит из, по меньшей мере, 2 и максимально 10 выпускных отверстий или сопл или подобного и, предпочтительно, из 3-6 и, в особенности предпочтительно, из 4 или 5 выпускных отверстий или сопл и подобного, которые предпочтительно равномерно располагаются на расстоянии 10 мм.

Выпускное приспособление имеет 2-10 сопл или подобных отверстий, которые способны равномерно выпускать или равномерно распылять в складку содержащую

биологически активное вещество композицию.

В случае этого способа заполнения или нанесения покрытия предпочтительно используют от средне- до маловязких композиции или растворы биологически активного вещества или комбинации биологически активных веществ, которые содержат, в особенности, спиртовой растворитель. Далее, предпочтительны растворы для покрытия, которые не полностью отверждаются, а сохраняют желеобразную, вязкую, маслянистую или пастообразную консистенцию. В этом случае имеют значение также вышеприведенные для способа разбрызгивания высказывания в особенности в отношении раствора для покрытия и высушивания.

В случае этого способа нанесения покрытия в складки распылением, катетер-баллон находится в сжатом, то есть, дефлатированном, состоянии. Как правило, также только частичное или незначительное раздувание катетер-баллона не требуется, чтобы немного раскрыть складки. Однако, заполнение складок можно осуществлять при незначительном раздувании катетер-баллона максимально на 10% предусматриваемого при дилатации диаметра. Заполнение складок, кроме того, можно осуществлять при небольшом расширении складок, тем, что создают избыточное давление 100 кПа (1 бар), предпочтительно, избыточное давление предпочтительно 50 кПа (0,5 бар), чтобы слегка расширить складки.

После заполнения одной складки катетер-баллон поворачивают так, чтобы покрываемая складка лежала сверху и, предпочтительно, горизонтально. Процесс заполнения складок или нанесения покрытия в складки теперь повторяют.

В зависимости от консистенции содержащей биологически активное вещество композиции может быть необходимым высушивание ранее заполненной складки до поворота баллона, чтобы заполнять ближайшую складку. Высушивание предпочтительно осуществляют путем испарения растворителя.

Далее, в случае этого способа также можно одновременно заполнять или наносить покрытие на две, более чем две или все складки катетер-баллона, если это допускает консистенция содержащей биологически активное вещество композиции, то есть, консистенция является не настолько слаботекучей, что из не лежащих горизонтально складок вытекает композиция. Для заполнения или покрытия нескольких или всех складок подготовляют соответствующее кругообразное размещение выпускных приспособлений, соответствующее числу складок, чтобы поместить расположенный предпочтительно вертикально катетер-баллон, и путем вращения выпускные отверстия вводят под складки, где затем происходит одновременно выпуск содержащей биологически активное вещество композиции.

Если все складки баллона заполнены, то осуществляют конечное высушивание. В принципе, естественно, не требуется заполнять все складки складчатого катетер-баллона, причем, однако, заполнение всех складок представляет собой распространенную и предпочтительную форму выполнения, так как при дилатации в течение по возможности короткого периода времени должно быть перенесено на стенку сосуда по возможности наибольшее количество биологически активного вещества.

После заполнения последней складки осуществляют высушивание последней складки, то есть, содержимого последней складки, предпочтительно, без применения вакуума при нормальном давлении путем испарения растворителя.

К этому предварительному высушиванию можно подключать конечное высушивание, которое, согласно изобретению, осуществляют при вращающемся катетер-баллоне. В случае, если необходимо или желательно, кроме того, можно еще

создавать вакуум во время вращения. Этот особый способ высушивания описывается подробнее вслед за предлагаемыми согласно изобретению способами нанесения покрытия.

Способ волочения или способ с волочением капли

Особенно предпочтительным способом для сплошного покрытия, как также целенаправленного покрытия, соответственно, заполнения складок является так называемый способ волочения или способ с волочением капли.

Этот способ позволяет наносить покрытие на катетер-баллон в складчатом состоянии по всему его объему внутри и снаружи складчатости с помощью жидкой, содержащей биологически активное вещество композиции.

В случае этого способа, выпускное приспособление в форме шприца, иглы, пипетки или сопла приближают к, предпочтительно горизонтально подвешенному, стационарному или, предпочтительно, вращающемуся баллону и затем дозируют один объем содержащей биологически активное вещество композиции, чтобы формировалась капля на кончике выпускного приспособления, которая имеет контакт как с дозирующим приспособлением, так и также с баллоном.

Для лучшего осуществления способа, предпочтительно, дозирующее приспособление может быть удлинено на выпускающем конце с помощью тонкой проволоки, нити или губкоподобного вспомогательного средства, чтобы при приближении получать и поддерживать контакт жидкости между дозирующим приспособлением и баллоном через это вспомогательное средство.

На выбор, также существует возможность использования иглы-дозатора с боковым отверстием или вилкообразного удлинения.

За счет передвижения боком дозирующего приспособления вдоль продольного направления баллона относительно вращающегося баллона совместно подвергается волочению капля и на проходимом участке пути высыхает определенное количество содержащей биологически активное вещество композиции в виде тонкой пленки на покрытой поверхности. При этом путем дополнительного дозирования содержащей биологически активное вещество композиции поддерживают величину капли вплоть до достижения целевого дозирования.

Передвижение поддерживают до тех пор, пока не будет покрыта вся поверхность-мишень и никакой жидкости более не будет на поверхности баллона.

Для того, чтобы в случае начального дозирования, которое служит для формирования капли между поверхностью баллона и дозирующим приспособлением, противодействовать капиллярному эффекту складчатости, баллон можно предварительно смачивать пригодным растворителем, так как складки уже заполнены жидкостью и капиллярный эффект капель не исчезает.

Так как чаще всего кончики выпускающих приспособлений из закаленного или твердого материала, соответственно, из материала, который пригоден, не должны повреждать материал баллона, что при дилатации может приводить к опасным осложнениям, в особенности предпочтительная форма выполнения состоит в том, что в кончик выпускного приспособления или через выпускное приспособление или, по меньшей мере, через концевое отверстие выпускного приспособления вводят или закрепляют нить или проволоку, которая затем служит для контакта с поверхностью баллона без соприкосновения кончика выпускного приспособления с баллоном. Эта нить или проволока состоит из материала, который не может повреждать материал баллона.

Вместо нити или проволоки также можно использовать губку или губкообразную

пасму, кусок текстиля или соответственно выбранного тонкого размера кусок кожи или пучок волос или щетины. Предпосылкой, однако, является то, что эти средства состоят из материалов, которые не повреждают катетер-баллон, то есть, не являются ни острыми, ни угловатыми или не выделяют агрессивных, основных, кислых или клейких веществ или химикалиев, которые могут разлагать, растворять, разрушать, повышать жесткость, царапать или разрезать полимер катетер-баллона.

Таким образом, в качестве материала для этих средств предпочтительны в особенности вещества и полимеры, из которых можно получать также текстильные материалы, нити, пряжу, щетину для кистей.

Согласно изобретению, за счет этого достигают того, что кончик выпускного приспособления можно удерживать на известном расстоянии от поверхности баллона и, однако, через контактное приспособление в форме нити, проволоки, губки, полосок кожи, щетины или куска текстиля можно контролировать и регулировать капли и движение капли относительно поверхности баллона.

В принципе, несущественно, передвигается ли выпускное приспособление в случае стационарного баллона или баллон движется в случае стационарного выпускного приспособления. Предпочтительная форма выполнения состоит из находящегося в горизонтальном положении и вращающегося баллона с расположенным сверху и движущимся вдоль продольной оси баллона выпускным приспособлением. В случае этой формы выполнения происходит спиралеобразное покрытие всей поверхности катетер-баллона.

В случае другой формы выполнения, интервалообразно происходит передвижение катетер-баллона в горизонтальном положении. В случае стационарного баллона выпускное приспособление движется вдоль продольного направления катетер-баллона приблизительно по прямой линии от одного конца к другому и снова обратно, причем баллон поворачивается на несколько градусов, когда выпускное приспособление достигает дистального или проксимального конца катетер-баллона. Благодаря этой форме выполнения получают линейнообразное покрытие всей поверхности баллона.

Если, напротив, выпускное приспособление устанавливают в складку и передвигают его вдоль складки и повторяют этот процесс после поворота баллона с дальнейшими складками, то получают катетер-баллон с целенаправленно заполненными складками.

Способ с волочением нити

В случае этого способа по поверхности катетер-баллона не передвигают никакую каплю, а связанную с выпускным приспособлением нить, соответственно, служащую в качестве выпускного приспособления нить волокут по поверхности баллона или накладывают на поверхность баллона или покрывают капельками на поверхности баллона или также в состоянии покоя она может служить для выпуска содержащего биологически активное вещество раствора.

В случае этого способа содержащий биологически активное вещество раствор течет вдоль нити, причем, предпочтительно, не происходит никакого каплеобразования. Нить постоянно смочена содержащим биологически активное вещество раствором и выпускает этот раствор на поверхность баллона, как только нить приходит в соприкосновение с ней.

Также этот способ имеет большое преимущество в том, что состоящий, по меньшей мере, из твердого материала кончик выпускного приспособления, подобно как в случае способа с волочением капли, не соприкасается с материалом баллона и

поэтому не происходит никакого повреждения катетер-баллона.

Предпочтительно, нить волокут по поверхности баллона при вращающемся катетер-баллоне горизонтально вдоль продольного направления оси баллона, причем она оставляет быстро высыхающий след содержащего биологически активное вещество раствора.

Этот способ, однако, не ограничивается формой выполнения с помощью одной нити, а в случае этого способа по поверхности баллона может передвигаться также одновременно несколько нитей, причем в этом случае баллон расположен предпочтительно вертикально. Нити, кроме того, также могут быть связаны друг с другом или могут образовывать сетку. При этом нити связывают, по меньшей мере, с одним выпускным приспособлением, которое непрерывно обеспечивает нити или сетку содержащим биологически активное вещество раствором.

Этот способ, таким образом, пригоден для полного или частичного покрытия поверхности баллона. Если, напротив, нужно заполнить или покрыть только складки, то существует возможность, по меньшей мере, частично вводить нить в складку или в случае складок баллона помещать в складку и позволять втекать содержащему биологически активное вещество раствору через эту нить в складку, причем после заполнения складки нить, предпочтительно, снова удаляют.

В случае целенаправленного заполнения складок, далее, в особенности пригодна комбинация из способа пипетирования и способа с волочением нити, причем из выпускного приспособления у проксимального или дистального конца через нить в незаполненную складку раздутого катетер-баллона попадает такого рода большое количество содержащего биологически активное вещество раствора, что за счет капиллярного эффекта в складку поступает раствор.

Способ с волочением капли, а также способ с волочением нити, оба, элегантным образом решают проблему целенаправленного покрытия, соответственно, заполнения поверхности баллона, как также целенаправленного покрытия, соответственно, заполнения складок баллона с помощью определенного количества биологически активного вещества, без повреждения материала баллона. Выпускное приспособление при этом может иметь измерительное устройство, которое отмечает или указывает выпускаемое количество содержащего биологически активное вещество раствора.

Далее, эти способы в особенности пригодны для покрытия и/или заполнения складок баллона в дефлатированном (складчатом) состоянии, что особенно претенциозно, так как поверхность сложенного баллона сформирована неравномерно и только с соответствующими проблемами можно использовать обычные технологии нанесения покрытия для равномерного тела. Напротив, различие расстояния между поверхностью баллона и выпускным приспособлением в случае способа с волочением капли и способа с волочением нити элегантно выравнивается за счет контактного приспособления в форме нити, проволоки, губки, полосок кожи, щетины или куска текстиля.

Шаровой способ или способ накатки

Предпочтительная вариация способа с волочением капли состоит в использовании головки для нанесения покрытия, которая является шарообразной. Шар имеет определенный диаметр, так что он не может прямо выпадать из выпускного отверстия резервуара для нанесения покрытия. При этом он полностью запечатывает резервуар, так что никакого раствора для покрытия между шаром и стенкой сосуда не может быть. Если на этот шар за счет контакта с покрываемым предметом оказывается давление, шар соответственно оказываемому переменному давлению сдвигается в

резервуар и раствор для покрытия может выходить между шаром и стенкой резервуара для нанесения покрытия. При одновременном движении либо резервуара для нанесения покрытия, либо покрываемого предмета и желательном угле друг к другу шар катится по поверхности и обеспечивает особенно равномерное покрытие поверхности. Такого рода и таким образом на различного рода предметы надлежащей формы можно наносить покрытие, так как шар за счет функции устанавливаемого давления и угла может обкатывать поверхность как сенсор и вместе с тем дает особенно высокую вариабельность, соответственно, покрываемых поверхностей и также возможностей нанесения покрытия.

Этого рода покрытие в особенности очень хорошо применимо в случае катетер-баллонов, так как каждый катетер-баллон имеет другую форму поверхности, является негладким и ни одна поверхность баллона не одинакова с другой. Предпочтительно оптически регулируемый шаровой способ нанесения покрытия дает возможность равномерно наносить покрытие на любые различные и негладкие, а также неравномерные поверхности. Далее, шарообразная головка для перенесения раствора для покрытия имеет преимущество в том, что она не повреждает поверхность катететер-баллона и шарообразную головку, соответственно, шар можно изготавливать из мягкого или резинообразного материала, как, например, каучук, который еще более щадящий по отношению к поверхности баллона по сравнению с металлическим шаром.

Так как шарообразную головку, далее, можно очень точно помещать, получаются контролируемые исходные и конечные точки покрытия. Далее, устройство для нанесения покрытия может быть выполнено таким образом, что возможно трехмерное передвижение, так что можно наносить покрытие на весь баллон, без снятия или установления снова шарообразной головки также только один раз. После серпантиообразной обкатки покрываемой поверхности баллона шарообразная головка устройства для нанесения покрытия достигает снова исходной точки, причем, между тем, первоначально покрытые участки высыхают и на первый слой покрытия можно наносить другой.

Далее, за счет накатывающего движения шарообразной головки получают хорошо контролируемое и равномерное покрытие, причем за счет оказываемого на шар давления и скорости передвижения можно регулировать толщину слоя покрытия.

Ротационное высушивание

Как упоминалось выше, покрытые или заполненные катетер-баллоны после заполнения или покрытия каждой складки или после покрытия или заполнения всех складок или покрываемых, соответственно, заполняемых складок, если не все складки должны быть покрыты или заполнены, высушивают во вращающемся состоянии. В случае предлагаемых согласно изобретению способов это указывается, по меньшей мере, как стадия f).

Это ротационное высушивание имеет несколько преимуществ. Во-первых, благодаря этому высушивается содержащая биологически активное вещество композиция и, кроме того, равномерно распределяется в складках, как также на поверхности внутри складок.

Ротационное высушивание в особенности пригодно в случае маслянистой или вязкотекучей, содержащей биологически активное вещество композиции при достижении равномерного распределения композиции в соответствующей складке, причем эти покрытия, как правило, не высыхают, а сохраняют свою вязкую, маслянистую, гелеобразную консистенцию, что также желательно и очень

предпочтительно.

Кроме того, при вращении катетер-баллона можно накладывать вакуум для достижения интенсивного высушивания содержащей биологически активное вещество композиции.

При высушивании в вакууме в случае вязкотекучих, высоковязких или переходящих в твердое состояние растворов появляются вызываемые кипением деформации, то есть, включенные в масло или твердое вещество остатки растворителя спонтанно высвобождаются и разрывают или «взрывают» покрытие или заполнение. Благодаря высушиванию в вакууме при одновременном вращении избегают этих, вызываемых кипением, деформаций и получают высушенное и/или маслянистое, вязкое, гелеобразное или пастообразное равномерное покрытие внутренней поверхности складок.

К тому же, решающим является направление вращения. Вращение происходит в направлении отверстий складок, если рассматривают это в отношении внутренней части складки. Катетер-баллон вращается так, как рабочее колесо роторного экскаватора, благодаря чему содержащая биологически активное вещество композиция на основании силы вращения нагнетается во внутреннюю часть складок.

Предпочтительно, складчатый баллон поворачивается со скоростью вращения 50-500 оборотов в минуту, предпочтительно, 150-300 оборотов в минуту.

В зависимости от вносимого в складки биологически активного вещества или в зависимости от консистенции содержащей биологически активное вещество композиции, которая должна вводиться под складки катетер-баллона, можно подбирать пригодный, предлагаемый согласно изобретению способ нанесения покрытия.

Все, предлагаемые согласно изобретению способы нанесения покрытия, которые позволяют целенаправленно наносить покрытие или осуществлять заполнение складок, пригодны, необязательно вместе со способом ротационного высушивания, позволяя получать не твердое, а маслянистое, гелеобразное, пастообразное или густовязкое покрытие или заполнение складок.

Способ нанесения покрытия в складки распылением предпочтительно пригоден для от маловязких до средневязких, содержащих биологически активное вещество композиций, в то время как способ пипетирования предпочтительно пригоден для маловязких, средневязких до немного более вязких композиций и способ нанесения покрытия разбрызгиванием особенно хорошо можно использовать для средневязких, от вязких до высоковязких композиций.

Понятие «вязкость» означает динамическую вязкость [η]:

$$[\eta] = \frac{\mathrm{kg}}{\mathrm{m} \cdot \mathrm{s}} = \mathrm{Pa} \cdot \mathrm{s} = \frac{\mathrm{Ns}}{\mathrm{m}^2}$$

Способ нанесения покрытия распылением предпочтительно можно использовать в случае густовязких композиций. Предпочтительны вязкости при комнатной температуре в области масел (оливковое масло: 10^2 мПа·с), меда (10^3 мПа·с), глицерина (1480 мПа·с) или сиропа (10^5 мПа·с). Само собой разумеется, эти способы функционируют также при использовании маловязких растворов с $\eta \leq 102$ мПа·с.

Способ пипетирования предпочтительно можно использовать в случае средневязких композиций. Предпочтительны вязкости при комнатной температуре в области от, предпочтительно, 0,5 мПа·с до 5000 мПа·с, более предпочтительно, в области от 0,7 мПа·с до 1000 мПа·с, еще более предпочтительно, в области от 0,9

мПа·с до 200 мПа·с и, в особенности предпочтительно, в области от 1,0 мПа·с до 100 мПа·с. Под эту область вязкостей подпадают композиции из масел, контрастных средств и/или солей, которые разбавлены с помощью различных растворителей, в особенности, спиртов. В способе пипетирования можно использовать очень широкую область вязкостей.

Способ нанесения покрытия в складки распылением предпочтительно можно использовать в случае маловязких композиций. Предпочтительны вязкости при комнатной температуре в области от, предпочтительно, 0,1 мПа·с до 400 мПа·с, более предпочтительно, в области от 0,2 мПа·с до 100 мПа·с и, в особенности предпочтительно, в области от 0,3 мПа·с до 50 мПа·с (вода: 1,0 мПа·с; керосин: 0,65 мПа·с; пентан: 0,22 мПа·с; гексан: 0,32 мПа·с; гептан: 0,41 мПа·с; октан: 0,54 мПа·с; нонан: 0,71 мПа·с; хлороформ: 0,56 мПа·с; этанол: 1,2 мПа·с; пропанол: 2,3 мПа·с; изопропанол: 2,43 мПа·с; изобутанол: 3,95 мПа·с; изотридеканол: 42 мПа·с).

Катетер-баллоны с нанесенным покрытием

Согласно раскрываемым в данном контексте способам можно наносить покрытие на катетер-баллон без стента и частично также со стентом, так что настоящее изобретение относится к катетер-баллонам с нанесенным покрытием, которые можно получать согласно описываемым в данном контексте способам.

Согласно особенно предпочтительной форме выполнения используют катетер-баллон с декатированным стентом. В случае стента речь идет о стенте без покрытия («голом» стенте) или, предпочтительно, о стенте, покрытом только гемосовместимым слоем. В качестве гемосовместимого покрытия в особенности предпочтительны раскрываемые в данном контексте производные гепарина или производные хитозана и преимущественно дефлатированный и повторно ацетилированный или повторно пропионилированный гепарин.

Кроме того, существует возможность нанесения под и/или на содержащий посредник транспорта слой еще одного или нескольких слоев из чистого биологически активного вещества или полимера или содержащего биологически активное вещество полимера.

При использовании катетер-баллонов, которые в сжатом состоянии образуют складки, их можно заполнять биологически активным веществом и посредником транспорта. Для этого особенно пригоден способ пипетирования.

Возможно используемый растворитель можно удалять при пониженном давлении и благодаря этому высушивать находящуюся в складках смесь. При дилатации такого складчатого баллона, который, как правило, используют без стента, складки разворачиваются или прогибаются наружу и благодаря этому выделяют свое содержимое в стенку сосуда.

Предлагаемые согласно изобретению способы пригодны для нанесения покрытия на направляющие проволоки, спирали, катетеры, канюли, шланги, а также, вообще, трубообразные имплантаты или части вышеуказанных медицинских продуктов, когда сравнимый со стентом структурный элемент содержится в таком медицинском продукте, на который нужно наносить покрытие или заполнять. Также можно наносить покрытие, например, на опоры сосудов и, в особенности, стенты, как, например, коронарные стенты, васкулярные стенты, стенты для трахеи (стент дыхательных путей), бронхиальные стенты, стенты для мочеиспускающих каналов, пищеводные стенты (стент для пищевода), стенты для желчных путей, почечные стенты, стенты для тонкого кишечника, стенты для толстого кишечника.

Медицинские продукты с нанесенным покрытием в особенности используют для

сохранения всех просветообразных структур, как, например, мочевые пути, пищеводы, дыхательные трубки, желчные пути, почечные протоки, кровеносные сосуды во всем организме, включая головной мозг, двенадцатиперстную кишку, пилорус, тонкий кишечник и толстый кишечник, однако, также для сохранения искусственных выходов, которые применяют в случае кишечника или в случае трахеи.

Таким образом, медицинские продукты с нанесенным покрытием пригодны для предотвращения, уменьшения или лечения стенозов, рестенозов, артериосклерозов, атеросклерозов и всех других форм обтурации сосудов или сужений сосудов просветов или выходов.

Предлагаемые согласно изобретению с нанесенным покрытием катетер-баллоны без стента в особенности пригодны для лечения рестеноза-в-стенте, то есть, для лечения нового сужения сосуда внутри уже имплантированного стента, который, предпочтительно, не резорбируется. В случае такого рода рестенозов-в-стенте установление другого стента внутри уже имеющегося стента является особенно проблематичным, так как сосуд, как правило, за счет другого стента может расширяться только в недостаточной степени. В данном случае нанесение биологически активного вещества посредством дилатации баллона предоставляет идеальную возможность лечения, так как это лечение можно повторять многократно, если оно необходимо и терапевтически предусматриваемо, или можно достигать отчетливо лучших успехов, чем новая имплантация стента.

Далее, предлагаемые согласно изобретению с нанесенным покрытием катетер-баллоны без декатированного стента в особенности пригодны для лечения маленьких сосудов, предпочтительно, маленьких кровеносных сосудов. В качестве маленьких сосудов называют таковые с диаметром сосуда меньше, чем 2,5 мм, предпочтительно, меньше, чем 2,2 мм.

Обобщение относится к использованию выбранных матриц и вспомогательных средств.

Вышеуказанные матрицы и вспомогательные средства, как и их смеси и комбинации, предпочтительно обладают, по меньшей мере, одним из следующих свойств для успешного локального нанесения одного или нескольких биологически активных веществ:

1) время контакта кратковременного имплантата является достаточным для переноса пригодного терапевтического количества биологически активного вещества в клетки;

2) во время контакта достаточное количество содержащего биологически активное вещество материала для покрытия прилипает к стенке сосуда, чтобы обеспечить желательный терапевтический эффект;

и особенно предпочтительно то,

3) что имеющееся на кратковременном имплантате содержащее биологически активное вещество покрытие обладает более высокой аффинностью к стенке сосуда, чем к поверхности имплантата, так что может происходить оптимальный перенос биологически активного вещества на мишень. Это очень хорошо осуществляется прежде всего в случае пастообразных, гелеобразных или маслянистых покрытий.

Само собой разумеется, во всех случаях, с нанесенным покрытием или без покрытия стент вместе с катетер-баллоном, в зависимости от индивидуального случая необходимости, может образовывать систему. Точно также, в случае необходимости, добавляют другие вспомогательные средства, как, например, визуализирующие средства.

Например, время контакта в случае особенно предпочтительной формы выполнения покрытого паклитакселом по способу распыления катетер-баллона является уже достаточным, чтобы наносить терапевтическое количество паклитаксела, нанесенного посредством способа распыления в аморфной форме, на или в стенку клетки. Стент, которому придана гемосовместимость с помощью полусинтетического олигосахарида и также покрытый паклитакселом, служит в данном случае в качестве резервуара для предусматриваемой в течение более продолжительного периода времени элюции дальнейших количеств биологически активного вещества.

На основании аморфной консистенции паклитаксела на стенте и катетер-баллоне, получаемой путем специального способа нанесения покрытия распылением, паклитаксел во время введения катетера не смывается или не вымывается с поверхности баллона, так что желательное количество биологически активного вещества попадает в мишень и здесь за счет дилатации выделяется в стенку сосуда. На основании одновременного покрытия стента и катетер-баллона, кроме того, происходит полное покрытие сосуда биологически активным веществом. Далее, предпочтительно, когда катетер-баллон в выступающей за концы стента области также покрыт паклитакселом, так что происходит обеспечение сосуда паклитакселом (или вместо паклитаксела также любыми другими биологически активными веществами) также в области концов стента и, сверх того, на 1-3 мм в проксимальном и дистальном направлении. Также в этом случае особую важность имеет аморфная структура, так как только так поверхность слоя биологически активного вещества увеличивается таким образом, что оптимальное количество биологически активного вещества может прилипать к стенке клетки и попадать в стенку клетки, соответственно, в клетки.

Добавление действующего непосредственно на стенку клетки вазодилататора или легко мембранопроникающего носителя (например, диметилсульфоксид, пентаэтиритилтетранитрат, лецитин) можно еще в значительной степени повышать поступление в клетки в течение кумулированного времени контакта предпочтительно от 30 секунд до 300 секунд.

В дальнейшей, особенно предпочтительной форме выполнения элюирующего биологически активное вещество катетер-баллона, биологически активное вещество вместе с гидрофобной длинноцепочечной жирной кислотой, например, изопропилмиристатом, растворяют в пригодном растворителе и наносят на поверхность катетер-баллона. Для покрытия пригодны все нижеописываемые способы нанесения покрытия. Добавление жирной кислоты способствует переносу материала для покрытия от поверхности катетера на стенку сосуда, причем количества переносимой, элюирующей биологически активное вещество матрицы достаточно для наличия биологически активного вещества в достаточной концентрации, как также предотвращения немедленного смывания матрицы кровотоком.

Другая, особенно предпочтительная форма выполнения состоит в использовании высокоаффинной к стенке клетки смеси из полисахарида, каррагенана, фосфатидилхолина, одного из главных компонентов клеточных мембран, в качестве мембранопроникающего вещества и глицерина, которая на основании очень хорошего свойства прилипания позволяет происходить пролонгированному выделению биологически активного вещества в течение времени вплоть до 12 часов после дилатации сосуда. Все способы нанесения покрытия пригодны для этой формы выполнения, особенно предпочтительны описанные в данном контексте способ

пипетирования, способ с волочением нити и шаровой способ.

Описание фигур

На фигуре 1 представлен покрытый паклитакселом в полиэтиленгликоле катетер-баллон (80-кратное увеличение).

На фигуре 2 представлен покрытый паклитакселом в этаноле катетер-баллон (40-кратное увеличение).

На фигуре 3 представлен покрытый паклитакселом и поливинилпирролидоном катетер-баллон после расширения (80-кратное увеличение).

На фигуре 4 представлен размером 4*20 мм баллон с паклитакселом в хлороформе в низкой дозе после расширения (40-кратное увеличение).

На фигуре 5 представлено устройство для нанесения покрытия по шаровому способу, причем внутри устройства для нанесения покрытия находится раствор для покрытия, который через вращающийся шар попадает на покрываемую поверхность.

Примеры

Пример 1

Кодирующий гемоксигеназу HO-2 ген встраивают в вектор pH 9. Плазмиды при использовании простых диэфиров или простых тетраэфиров вводят в липидные пузырьки. Полученную эмульсию смешивают с биополимером и с паклитакселом или рапамицином. В качестве биополимеров используют гепарансульфаты или производные гепарина или гепарансульфатов, как, например, десульфатированный гепарин.

После добавления десульфатированного гепарина сначала на катетер-баллон в сжатой форме посредством способа окунания наносят маловязкую смесь. Для этого баллон вносят вертикально в раствор для окунания и снова в вертикальном положении извлекают из раствора так медленно (скорость <1 мм/с), что на поверхности катетера может образовываться равномерная и без пузырей пленка.

После короткого времени высушивания максимально 30 минут, для достижения обеспечения полного покрытия и для оптимальной нагрузки катетер-баллона специально дополнительно складки заполняют рапамицином посредством способа пипетирования. Для этого катетер-баллон с нанесенным покрытием помещают на ротационный электродвигатель под углом наклона 25° таким образом, что катетер-баллон не может перегибаться. Дозирующий шприц, который заканчивается в тупой канюле, устанавливают так, что он вдвигается от верхнего конца складки в складку и может выпускать определенное количество раствора для покрытия в складку.

После заполнения складки катетер-баллон, спустя время выдерживания вплоть до 30 секунд, поворачивают вокруг его продольной оси, так что можно заполнять ближайшую складку.

С помощью угла наклона можно использовать капиллярное действие и силу тяжести, чтобы заполнить складку полностью или частично в зависимости от желательной дозировки рапамицина.

Во время дилатации баллона во внутренней части сосуда липосомные комплексы вступают в контакт со стенкой клетки и сливаются с липофильной клеточной мембраной. В клетке эндосомы транспортируют липосомные комплексы в ядро клетки. Индуцируемая ДНК встраивается не в хромосомную ДНК клетки, а остается активной в ядре клетки в виде самостоятельной, так называемой эписомальной, плазмидной ДНК. Выполненный в виде промотора участок плазмидной ДНК инициирует синтез гемоксигеназы 1, которая затем продуцирует CO.

Пример 1a

Полное и равномерное покрытие складок возможно тем, что катетер-баллон монтируют на ротационном электродвигателе таким образом, что он закрепляется горизонтально и без перегибов или провисаний. Покрываемая складка находится сверху, так что она не может откинуться в сторону.

Теперь канюлю для нанесения покрытия устанавливают так, что она во время движения от проксимального конца к дистальному концу складки и наоборот охватывает ее таким образом, что поднимается только часть материала складки, которая во время движения канюли вдоль складки одновременно заполняется раствором для покрытия.

Таким образом достигают равномерного распределения раствора для покрытия от начала складки вплоть до конца складки.

Скорость, с которой канюля передвигается горизонтально вдоль складки, и глубину проникновения в складку устанавливают таким образом, что складка равномерно закрывается после стадии заполнения.

Высушивание таким образом покрытого катетер-баллона осуществляют посредством ротационного высушивания при комнатной температуре.

Пример 2

NO-Синтазу III получают рекомбинантным путем аналогично методике согласно Biochemistry 2002, 30, 41(30), 9286-9292, и MPMI, том 16, № 12, 2003, сс. 1094-11054.

Рекомбинантную NOS III растворяют в преобладающе водной среде. В водный раствор можно добавлять сорастворители в количестве вплоть до 15 об.%, предпочтительно, вплоть до 9 об.%. В качестве сорастворителей пригодны тетрагидрофуран (ТГФ), пропанол, изопропанол, этанол, метанол, диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), ацетон или этилацетат.

К водному раствору с 10 об.% ДМСО, далее, добавляют L-аргинин в избытке, а также 15 мг симвастатина на мл раствора.

К полученному раствору добавляют биологически разрушаемый полимер. Предпочтительными резорбируемыми полимерами являются полиметилметакрилат (PMMA), политетрафторэтилен (PTFE), полиуретаны, поливинилхлориды (PVC), поливинилпирролидоны, полиэтилен-гликоли, полидиметилсилоксаны (PDMS), сложные полиэфиры, найлоны, полиэтиленоксид и полилактиды. В особенности предпочтительны поливинилпирролидоны, полиэтиленгликоли, сложные полиэфиры, полилактиды, а также сополимеры диолов и сложных эфиров, соответственно, диолов и лактидов. В качестве диолов используют, например, этан-1,2-диол, пропан-1,3-диол или бутан-1,4-диол.

К водному раствору с ДМСО в настоящем случае добавляют поливинилпирролидон и фазудил, так что образуется 1%-ный полимерсодержащий вязкий раствор. Катетер-баллон с декатированным стентом полностью многократно покрывают этим раствором с помощью способа с волочением нити.

Катетер-баллон с надекатированным стентом через адаптер натягивают на ведущий вал ротационного электродвигателя и фиксируют так, что он находится в горизонтальном положении без прогибов.

Благодаря дозирующей игле и приваренной проволоке для волочения каплю раствора волокут по вращающемуся баллону вплоть до образования сплошного покрытия. Затем все еще вращающуюся систему катетер/стент для предварительного высушивания подвергают воздействию легкого теплого тока воздуха, так что образуется высоковязкая, более нетекучая поверхность. Затем осуществляют

высушивание при комнатной температуре.

Как стент, так и также покрытие могут быть резорбируемыми и после врастания в стенку клетки медленно разрушаются. В особенности в течение первых 10 дней после имплантации NOS III в достаточном количестве выделяет NO, что положительно влияет и регулирует процесс излечения стенки клетки, а также рост клетки.

Пример 3

На катетер-баллон наносят биостабильное покрытие из нитрата целлюлозы посредством способа с волочением капли.

Для этого катетер фиксируют на адаптере ротационного электродвигателя таким образом, что он фиксируется в горизонтальном положении без возможности перегиба или провисания. Выпускное приспособление фиксируется над баллоном так, чтобы удаленность пипетки, из которой поступает раствор для покрытия, была непосредственно настолько большой, чтобы выходящая капля получала контакт с поверхностью баллона, не отделяясь от кончика пипетки. Скорость, с которой поступает раствор для покрытия такого рода, что капля во время движения в продольном направлении катетер-баллона не может отрываться. Если таким образом вышележащая поверхность баллона полностью покрыта, баллон поворачивают настолько, что можно наносить покрытие на следующую область в том же продольном направлении. Процесс повторяют до тех пор, пока катетер-баллон не осуществит полный оборот.

На этом слое иммобилизируется фермент NOS III или HO-1 тем, что он после нанесения поперечно сшивается с помощью глутарового диальдегида. Однако, фермент сохраняет достаточную степень активности, чтобы после имплантации стента продуцировать CO, соответственно, NO.

На этот слой наносят чистый слой биологически активного вещества из паклитаксела.

Если необходимо, слой биологически активного вещества, паклитаксела, покрывают барьерным слоем из полилактидов, полигликолидов, полиангидридов, полифосфазенов, сложных полиортоэфиров, полисахаридов, полинуклеотидов, полипептидов, полиолефинов, винилхлоридных полимеров, фторсодержащих полимеров, тефлона, поливинилацетатов, поливиниловых спиртов, поливнилацеталей, полиакрилатов, полиметакрилатов, полистирола, полиамидов, полиимидов, полиацеталей, поликарбонатов, сложных полиэфиров, полиуретанов, полиизоцианатов, полисиликонов, а также сополимеров и смесей этих полимеров.

Пример 4

Производное гемоглобина получают согласно примеру осуществления 1 или 2 Международной заявки WO-02/00230-A1. Полученный полимер гемоглобина используют в трех сериях опытов.

Одну часть полимеров гемоглобина насыщают с помощью CO. Другую часть насыщают с помощью NO и остаточную часть насыщают смесью из CO и NO. Затем к каждой части добавляют биологически активное вещество паклитаксел.

На катетер-баллон наносят биостабильное полимерное покрытие. В настоящем случае в качестве биостабильного полимера используют сложный поливиниловый эфир. На этот полимерный слой затем по способу нанесения покрытия распылением в атмосфере CO наносят насыщенные с помощью CO полимеры гемоглобина, высушивают и хранят в атмосфере CO.

Насыщенные с помощью NO полимеры гемоглобина используют для покрытия катетер-баллона вместе с декатированным хромкобальтовым стентом. Для этого

насыщенные с помощью NO полимеры гемоглобина в водном растворе смешивают вместе с полилактидом, добавляют паклитаксел и путем способа накатки наносят на баллон вместе со стентом, причем процесс накатки и высушивания повторяют три раза. Процесс нанесения покрытия осуществляют в атмосфере аргона в качестве инертного газа и покрытые катетер-баллоны вместе со стентами хранят затем в атмосфере аргона.

Катетер-баллон с надекатированным стентом фиксируют в горизонтальном положении. Выпускное приспособление для раствора для покрытия устанавливают таким образом, чтобы оно передвигалось вдоль продольного направления катетера и вертикально к нему. При этом вертикальное передвижение за счет постоянного оказания давления на шар контролируют таким образом, что оказываемое благодаря контакту с покрываемой поверхностью давление на шар выпускного приспособления всегда оказывается равномерно и, таким образом, всегда выделяется одинаковое количество раствора для покрытия. Тем самым обеспечивается нанесение за равное время одинакового количества раствора для покрытия на поверхность катетер-баллона, как также стента и промежуточных пространств стента.

Во время нанесения покрытия шар соответственно установленному давлению за счет контакта с поверхностью вдавливается настолько, что раствор выходит из отверстия вдоль шара. Благодаря одновременному равномерному движению катетера/стента в продольном направлении шар движется и за счет движения путем накатывания распределяет раствор для покрытия равномерно на поверхности.

Обкатку поверхности осуществляют при одновременно более незначительном вращательном движении катетера вокруг его продольной оси, так что всю поверхность катетера можно проходить без прерывания накатывающего движения шарообразного выпускного отверстия.

Насыщенные с помощью NO и CO полимеры гемоглобина в водном растворе смешивают с полигликолидом и паклитакселом и затем используют в виде высоковязкого раствора для распыления в случае целенаправленного покрытия складок катетер-баллона. Для этого баллон фиксируют горизонтально и дефлатируют настолько незначительно, что складки начинают раскрываться. С помощью сопла теперь раствор для покрытия в установленном выпускаемом количестве можно вносить вдоль складки в основание складки, в то время как катетер-баллон вращается вокруг своей продольной оси. Когда паста для покрытия прилипает в основание складки, катетер-баллон тотчас после заполнения каждой складки можно безопасно поворачивать, чтобы заполнять ближайшую складку.

После снятия небольшого избыточного давления складки снова могут возвращаться в свое исходное состояние. Процесс высушивания в этом примере не нужно осуществлять.

Пример 5

В случае одной формы выполнения настоящего изобретения, при дилатации CO или NO или смесь из CO и NO высвобождается из внутренней части кататер-баллона через множество микро- или нанопор и способствует, во-первых, при дилатации отделению находящегося на катетер-баллоне покрытия от поверхности баллона, как также поступлению находящегося в покрытии на поверхности баллона биологически активного вещества в стенку сосуда в качестве вазодилататора. На поверхности баллона находится предпочтительно полимерное покрытие, содержащее одно или несколько биологически активных веществ, которые противодействуют, соответственно, предотвращают повторную обтурацию или повторное сужение сосуда.

Пример 6a

На катетер-баллон полностью наносят покрытие с помощью спиртового раствора из иодсодержащего контрастного средства и паклитаксела (соответственно, другого биологически активного вещества, соответственно, комбинации биологически активных веществ) посредством способа с волочением нити.

Для этого готовят 2%-ный раствор контрастного средства, в котором растворяют столько паклитаксела, что получают 30%-ный раствор биологически активного вещества.

С помощью этого раствора полностью покрывают баллон и затем путем медленного вращения вокруг продольной оси высушивают, по меньшей мере, в течение трех часов при комнатной температуре. Этот процесс повторяют, по меньшей мере, однократно.

После полного высыхания на такого рода покрытый биологически активным веществом катетер-баллон можно наносить покрытие при использовании 1%-ного раствора поливинилацетата, например, вместе с верхним покрытием, таким же образом или с помощью другого пригодного способа, как, например, шаровой способ.

Пример 7a

Расширенный при нормальном давлении складчатый баллон на 5-10 секунд погружают в 1%-ный раствор для окунания паклитаксела в хлороформе и затем при вращении вокруг продольной оси высушивают настолько, чтобы улетучилась большая часть хлороформа. Перед полным высушиванием баллон снова дефлатируют в токе воздуха.

Пример 7b

Складчатый баллон фиксируют в горизонтальном положении на вращающейся оси, так чтобы заполняемая складка всегда находилась на верхней стороне. Таким образом, постепенно каждую складку заполняют при использовании от медо- до сиропоподобного вязкого (вязкости от 10^2 мПа·с до 10^5 мПа·с), содержащего биологически активное вещество раствора (например, из примера 17) с помощью медленно проходящей от начала складки до конца складки тефлоновой канюли в качестве расширения шприца-иглы.

Для этого тефлоновую канюлю вводят вплоть до середины образованного складкой полого пространства и во время передвижения горизонтально фиксированного катетера в его продольном направлении выпускают определенное количество высоковязкого раствора в полое пространство складки (способ нанесения покрытия разбрызгиванием). Количество загружаемого материала ограничивают таким образом, что складка после заполнения не приподнимается от корпуса баллона, и изменяют соответственно разной массе баллона и производителю.

Пример 7c

Нагруженный биологически активным веществом согласно примеру 7a и снова дефлатированный баллон, как и частично нагруженный биологически активным веществом согласно примеру 7b складчатый баллон, на второй стадии можно покрывать, посредством способа нанесения покрытия распылением, с помощью наружного полимерного слоя в качестве барьера. Для этого концентрацию полимерного раствора для распыления нужно поддерживать настолько незначительной, чтобы не препятствовать полученному после высушивания полимерного слоя равномерному раскрытию. Например, в этом случае уже пригоден 0,5%-ный раствор поливинилпирролидона.

Пример 8

Катетер-баллон покрывают чистым слоем биологически активного вещества паклитаксела. Теперь для защиты биологически активного вещества от преждевременного отделения катетер-баллон снабжают защитной оболочкой, которую используют в случае саморасширяющихся нитинольных стентов. Защитная оболочка удаляется in vivo непосредственно перед дилатацией.

Пример 9

Используют раствор десульфатированного гепарина в смеси метанола с этанолом и подкисляют уксусной кислотой, так что достигают значения pH от 3 до 5. К этому раствору добавляют паклитаксел. На катетер-баллон наносят покрытие с помощью этого раствора и затем осуществляют небольшую сшивку высушенного покрытия на баллоне с помощью глутарового альдегида.

Пример 10

Обычный катетер-баллон, предпочтительно, на первой стадии покрывают антиадгезивом, как, например, графит или стеарат, и после этого, предпочтительно, посредством способа нанесения покрытия разбрызгиванием покрывают вязкой смесью масла или жира и биологически активного вещества, как, например, рапамицин или паклитаксел. Если необходимо, затем можно осуществлять незначительное отверждение путем автополимеризации, инициируемой молекулами кислорода или путем облучения и/или с помощью радикального инициатора. Благодаря этому на поверхности катетер-баллона получают очень гладкую поверхность, которая, как правило, не требует никакой дальнейшей защиты от преждевременного отделения. Катетер-баллон в имеющейся форме можно проталкивать вплоть до суженного участка сосуда и там может осуществляться перенос покрытия на стенку сосуда посредством дилатации баллона, причем антиадгезив непосредственно на поверхности баллона способствует отделению маслянистого покрытия.

Пример 11

Магнитные частицы размером в области от нанометров до микрометров с содержащим железо ядром согласно известным способам снабжают содержащей карбоксильные группы наружной оболочкой. К этим магнитным частицам в смеси растворителей метанола и этанола добавляют паклитаксел и затем спиртовой раствор используют для покрытия катетер-баллона.

Этот раствор для покрытия на основании своей незначительной вязкости можно наносить по способу нанесения покрытия распылением. Предпочтительно, для покрытия раствором складок баллона особенно пригоден способ нанесения покрытия на складки распылением. Если осуществляют дозирование через несколько сопл одновременно, так что складка опрыскивается по всей длине, то при работе в теплом медленном токе воздуха уже происходит предварительное высушивание, так что за самое короткое время можно покрывать все складки баллона. За этим высушиванием следует еще ротационное высушивание.

При дилатации катетер-баллона с нанесенным покрытием налагают наружное магнитное поле, которое фиксирует магнитные частицы на стенотическом месте и благодаря этому благоприятствует проникновению в гладкомышечные клетки.

Пример 12

Магнитные ферритные частицы снабжают органической оболочкой, которая содержит биологически активное вещество паклитаксел. Магнитные частицы наносят на катетер-баллон, во внутренней части которого создают магнитное поле для фиксации магнитных частиц.

При дилатации катетер-баллона магнитное поле перемагничивается и, таким образом, приводит к отталкиванию магнитных частиц от поверхности баллона и к усиленному поступлению в гладкомышечные клетки.

Пример 13

Паклитаксел растворяют диметилсульфоксиде, который содержит примерно 10 об.% воды. В этот раствор добавляют оксалат калия, хлорид натрия, глутаминовую кислоту и щавелевую кислоту и катетер-баллон несколько раз намазывают этим раствором при применении способа нанесения покрытия на складки путем волочения и после процесса намазывания высушивают. Затем катетер-баллон с нанесенным покрытием снабжают биологически разрушаемым слоем из лактама.

Пример 14

Используют смесь из стеарата натрия, валерата калия, малоновой кислоты и паклитаксела в этиленгликоле, этаноле, воде, заполняют в пипетку и посредством пипетки наносят путем разбрызгивания под складки складчатого баллона. После высушивания получают порошковатое покрытие промежуточного пространства между складками, которое легко отделяется при дилатации баллона.

Пример 15

Паклитаксел смешивают с сульфатом магния, хлоридом калия, хлоридом лития и ацетатом натрия и путем добавки спиртового растворителя и для разбавления возможно контрастного средства перерабатывают в пасту, которой затем заполняют шприц и вносят путем разбрызгивания под складки складчатого баллона и там она может высыхать на воздухе вплоть до образования хрупкого покрытия. При нанесении покрытия кончик сопла для разбрызгивания движется вдоль складки и наносит слой пасты в складку вдоль направления длины складки.

Пример 16

Используют жидкотекучий спиртовой раствор паклитаксела, который является такого рода маловязким, что этот раствор на основании капиллярных сил сам может поступать в складки складчатого баллона. С помощью капилляра, который устанавливают у конца складки, спиртовой раствор паклитаксела можно выливать в складку вплоть до полного заполнения внутреннего пространства складок на основании капиллярных сил. Содержимое складок оставляют высыхать, баллон поворачивают и заполняют ближайшую складку. Каждую складку заполняют только один раз.

Пример 17

Готовят смесь из 70% льняного масла и 30% оливкового масла. Эту смесь растворяют в хлороформе при соотношении компонентов смеси 1:1 и после добавления паклитаксела (25% масс.) наносят на равномерно вращающийся катетер-баллон по шаровому способу. После испарения хлороформа с помощью небольшого тока воздуха катетер-баллон помещают в сушильный шкаф при температуре 70°C, так что получают уже прилипающее к поверхности, однако, гибкое, высоковязкое и вместе с тем не препятствующее расширению баллона покрытие.

Пример 18

На катетер-баллон из полиамида декатируют кобальтохромовый стент. Теперь с помощью шприца на стент наносят раствор паклитаксела в диметилсульфоксиде. Раствор является настолько маловязким, что он проникает между близколежащими распорками стента и заполняет промежуточные пространства между поверхностью баллона и стороной стента, а также между отдельными распорками стента. Растворитель испаряется и чистое биологически активное вещество отлагается в виде

твердого вещества на катетер-баллоне под стентом, в промежуточных пространствах стента и на стенте, а также поверхности баллона. Катетер-баллон у обоих концов стента примерно на 2-3 мм дальше конца стента покрывается биологически активным веществом.

Пример 19

Готовят раствор рапамицина в этаноле и этот раствор многократно наносят путем распыления на катетер-баллон без стента и катетер-баллон промежуточно высушивают тем, что растворитель оставляют испаряться.

После трехкратного повторения нанесения покрытия распылением катетер-баллон последний раз высушивают и на баллон декатируют металлический стент без покрытия.

Пример 20

Коммерчески доступный катетер-баллон покрывают количеством 3 мкг паклитаксела на $мм^2$ поверхности баллона. Нанесение покрытия осуществляют по способу пипетирования при использовании раствора паклитаксела в диметилсульфоксиде. Диметилсульфоксидный раствор, далее, может содержать вплоть до 1 мг на мл солей, как, например, ацетат натрия, и предпочтительно, кислые, а также нейтральные аминокислоты. На катетер-баллон с нанесенным покрытием затем декатируют не имеющий покрытия металлический стент из кобальта-хрома.

Пример 21

Катетер-баллон с декатированным, не имеющим покрытия металлическим стентом покрывают раствором паклитаксела в диметилсульфоксиде с помощью способа с волочением капли. Процесс нанесения покрытия повторяют от трех до четырех раз вплоть до заметного заполнения биологически активным веществом промежуточных пространств между поверхностью баллона и стороной стента, как также промежуточных пространств между отдельными распорками стента.

Если желательно, теперь можно еще наносить защитный слой, например, из полилактида, на слой биологически активного вещества паклитаксела.

Пример 22

Коммерчески доступный катетер-баллон покрывают дисперсией паклитаксела в этилацетате с 5 об.% уксусной кислоты, так что получают количество 2-3 мкг паклитаксела на $мм^2$ поверхности баллона. На поверхность баллона с нанесенным покрытием декатируют биорезорбируемый стент из полигидроксибутирата.

Пример 23

На покрытый в складках паклитакселом посредством капиллярного способа катетер-баллон, обладающий количеством 1-2 мкг паклитаксела на $мм^2$ складки, декатируют титановый стент, который покрыт полимерной системой-носителем из полиэфиросульфона, содержащей биологически активное вещество паклитаксел предпочтительно в цитостатической дозе. Титановый стент предварительно покрывают посредством способа пипетирования раствором паклитаксела и полиэфиросульфона в дихлорметане. На титановом стенте находятся примерно 0,5 мкг паклитаксела на $мм^2$ поверхности стента.

Пример 24

Получают катетер-баллон, покрытый рапамицином, введенным в блок-сополимер из полилактида и полигликолида. На этот катетер-баллон декатируют теперь биорезорбируемый стент из полилактида, который снабжен покрытием из полилактида, содержащим паклитаксел в количестве примерно 1,0 мкг паклитаксела на $мм^2$ поверхности стента.

Пример 25

Не подвергнутый дилатации складчатый баллон полностью покрывают, посредством описанного способа пипетирования, биологически активным веществом и вспомогательным веществом в качестве носителя. Для этого 150 мг сиролимуса растворяют в 4,5 мл ацетона и смешивают с раствором из 100 мкл изопропилмиристата в 450 мкл этанола. После нанесения раствора складчатый баллон высушивают в течение ночи.

Пример 26

С нанесенным покрытием согласно примеру 25 складчатый баллон вводят в заполненный PBS (забуференный фосфатом физиологический раствор) силиконовый шланг и в нем расширяют в течение 60 секунд при нормальном давлении. Затем оставшееся на катетер-баллоне количество сиролимуса, растворенную в PBS-буфере долю и прилипшее к внутренней стенке шланга количество биологически активного вещества после экстракции ацетонитрилом определяют путем измерения с помощью HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография):

Определение содержания сиролимуса после расширения складчатого баллона посредством HPLC-измерения [в %]

на складчатом баллоне в PBS-буфере на внутренней стенке шланга 35,2% 17,3% 47,5%.

Пример 27

Нанесение покрытия на катетер по способу нанесения покрытия в складки путем волочения нити

При осуществляемом вращении катетера баллон подвергают воздействию слегка пониженного давления, так чтобы складки при вращательном движении баллона вокруг собственной продольной оси не откидывались. Затем баллон предварительно смачивают раствором для смачивания. Непосредственно после этого осуществляют процесс нанесения покрытия. Благодаря дозирующей игле и приваренной проволоке для волочения каплю раствора волокут по баллону вплоть до испарения растворителя настолько, чтобы образовалось твердое покрытие.

По окончании установленных нанесений покрытий катетер дополнительно вращают еще в течение пары секунд. Затем катетер снимают с машины и высушивают при комнатной температуре.

Пример 28

Ковалентное гемосовместимое покрытие стентов

Не подвергнутые расширению очищенные стенты из медицинской высококачественной стали LVM 316 погружают на 5 минут в 2%-ный раствор 3-аминопропилтриэтоксисилана в смеси этанола и воды (50:50 об./об.) и затем высушивают. После этого стенты в течение ночи промывают деминерализованной водой.

3 мг Десульфатировнного и повторно ацетилированного гепарина растворяют в 30 мл 0,1 М MES-буфера (2-(N-морфолино)этан-сульфокислота), pH=4,75, и смешивают с 30 мг N-циклогексил-N'-(2-морфолиноэтил)карбодиимидметил-п-толуолсульфоната. В этом растворе стенты перемешивают в течение ночи при температуре 4°C. Затем обильно промывают водой и 4 М раствором NaCl.

Пример 29

Очищенные, соответственно, ковалентно покрытые стенты декатируют на катетер-баллоны и вместе покрывают содержащим биологически активное веществом раствором для распыления по способу с волочением нити.

Приготовление раствора для распыления: 44 мг таксола растворяют в 6 г хлороформа.

Пример 30

Покрытие гемосовместимо оснащенных стентов нагруженной биологически активным веществом матрицей посредством шарового способа

Раствор для покрытия: раствор полилактид RG502/таксол из 145,2 мг полилактида и 48,4 мг таксола дополняют до 22 г хлороформом.

Пример 31

Покрытие всей системы стент + баллон нагруженной биологически активным веществом матрицей в качестве базисного покрытия и биологически активным веществом в качестве верхнего покрытия

Базисное покрытие: 19,8 мг льняного масла и 6,6 мг таксола дополняют до 3 г хлороформом.

Верхнее покрытие: 8,8 мг таксола дополняют до 2 г хлороформом.

На катетер-баллон с надекатированным стентом наносят базисное покрытие посредством способа нанесения покрытия с волочением капли. Как только это базисное покрытие за счет испарения растворителя на поверхности системы становится высоковязкой пленкой, можно наносить распылением второй чистый слой биологически активного вещества.

Пример 32

Покрытие катетер-баллона с помощью аффинной к клеточной мембране, содержащей биологически активное вещество матрицы

Катетер-баллон через адаптер помещают на ведущий вал вращающего мотора и фиксируют так, чтобы он находился в горизонтальном положении без прогибаний. После того как на баллон оказывают слегка пониженное давление, баллон при установленном числе покрытий баллона покрывают раствором.

Раствор для покрытия: каррагенан, фосфатидилхолин и глицерин (1:2:2) растворяют в смеси этанола и воды (1:1 об./об.).

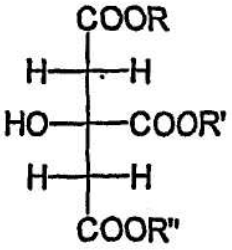
Способ с волочением нити:

За счет дозирующей иглы и приваренной проволоки для волочения каплю раствора волокут по вращающемуся баллону вплоть до испарения растворителя настолько, что образуется твердое покрытие. Затем катетер снимают с машины и высушивают при комнатной температуре и дальнейшем вращении в течение ночи.

Формула изобретения

1. Применение эфира лимонной кислоты и цитостатического, цитотоксического, антипролиферативного, антиангиогенного, антирестенотического (анти-рестенозные), антинеопластического, антимиграционного или атромбогенного активного вещества для покрытия катетер-баллона.

2. Применение по п.1, в котором эфир лимонной кислоты представляет собой ацетилтрибутилцитрат, или ацетилтриэтилцитрат, или соединение следующей структуры:



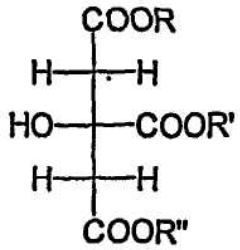
где R, R′ и R″, независимо друг от друга, означают атом водорода или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, замещенный по меньшей мере одной функциональной группой или незамещенный алкильный остаток, арилалкильный остаток или циклоалкильный остаток.

3. Применение по п.1, в котором эфиром лимонной кислоты является представитель из группы, состоящей из триэтилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, трибутилцитрата и ацетилтрибутилцитрата.

4. Применение по п.1, в котором по меньшей мере одно цитостатическое, цитотоксическое, антипролиферативное, антиангиогенное, антирестенотическое (антирестенозное), антинеопластическое, антимиграционное или атромбогенное активное вещество представляет собой паклитаксел.

5. Катетер-баллон с покрытием из эфира лимонной кислоты и по меньшей мере из одного цитостатического, цитотоксического, антипролиферативного, антиангиогенного, антирестенотического (анти-рестенозные), антинеопластического, антимиграционного или атромбогенного активного вещества.

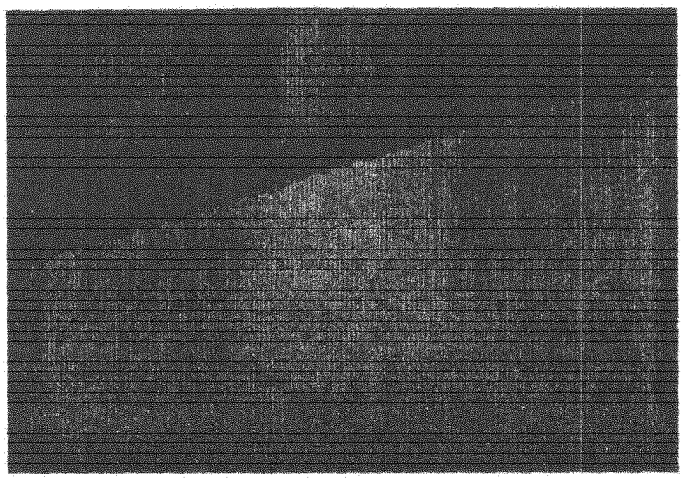
6. Катетер-баллон по п.5, в котором эфир лимонной кислоты представляет собой ацетилтрибутилцитрат, или ацетилтриэтилцитрат, или соединение следующей структуры:



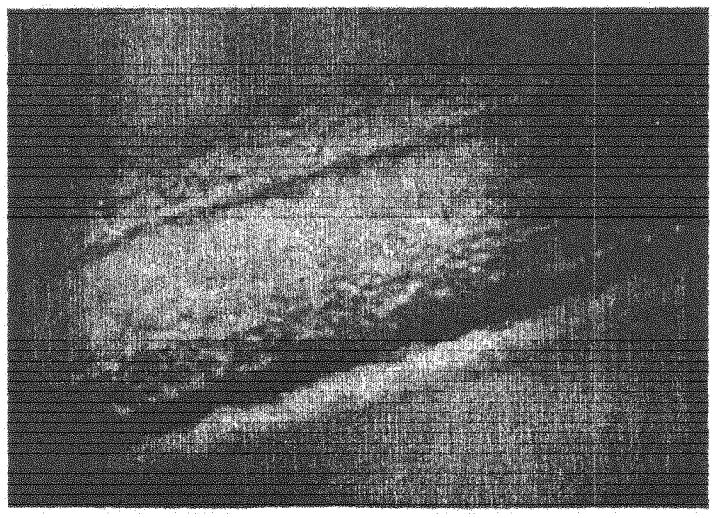
где R, R′ и R″, независимо друг от друга, означают атом водорода или линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, замещенный по меньшей мере одной функциональной группой или незамещенный алкильный остаток, арилалкильный остаток или циклоалкильный остаток.

7. Катетер-баллон по п.5, в котором эфиром лимонной кислоты является представитель из группы, состоящей из триэтилцитрата, ацетилтриэтилцитрата, трибутилцитрата и ацетилтрибутилцитрата.

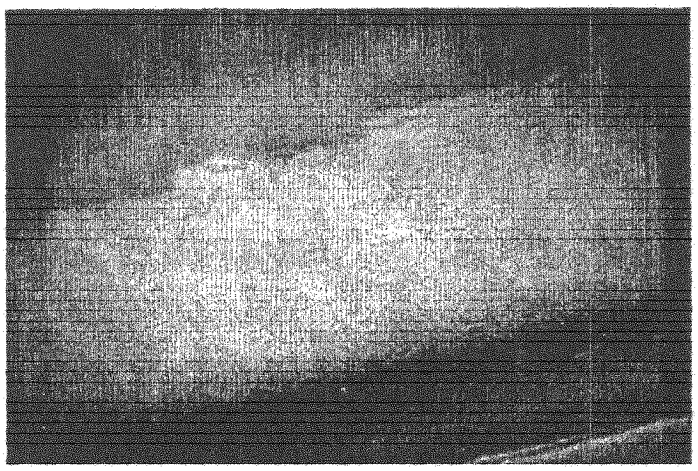
8. Катетер-баллон по п.5, в котором по меньшей мере одно цитостатическое, цитотоксическое, антипролиферативное, антиангиогенное, антирестенотическое (антирестенозное), антинеопластическое, антимиграционное или атромбогенное активное вещество представляет собой паклитаксел.



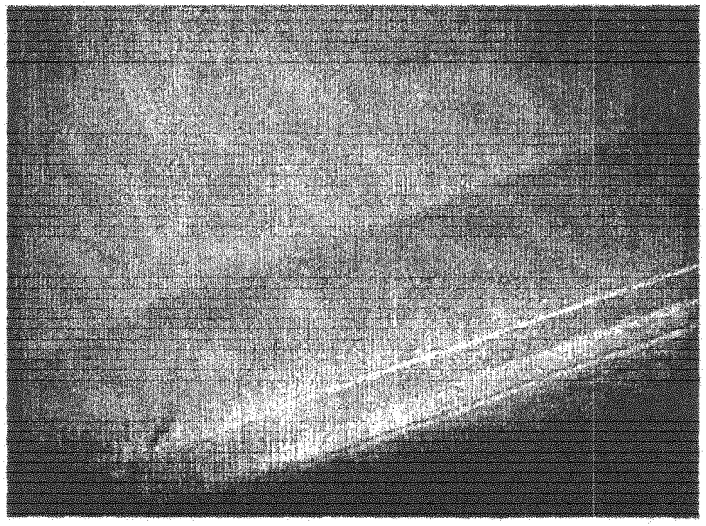
ФИГ.1



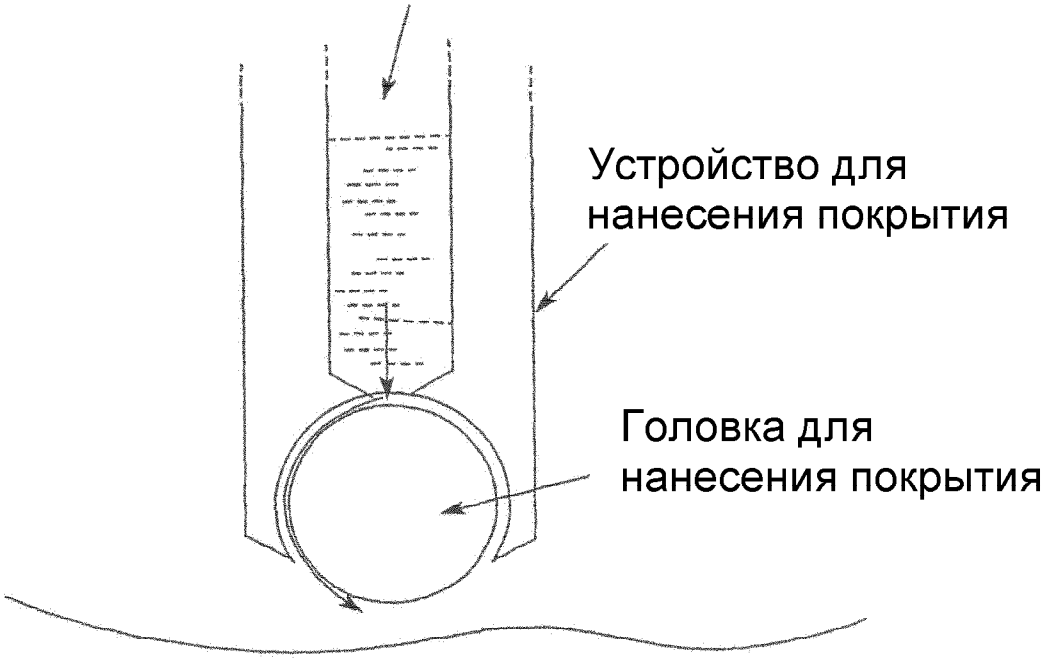
ФИГ.2



ФИГ.3



ФИГ.4


Раствор для покрытия
Устройство для нанесения покрытия
Головка для нанесения покрытия
Поверхность катетер-баллона

ФИГ.5