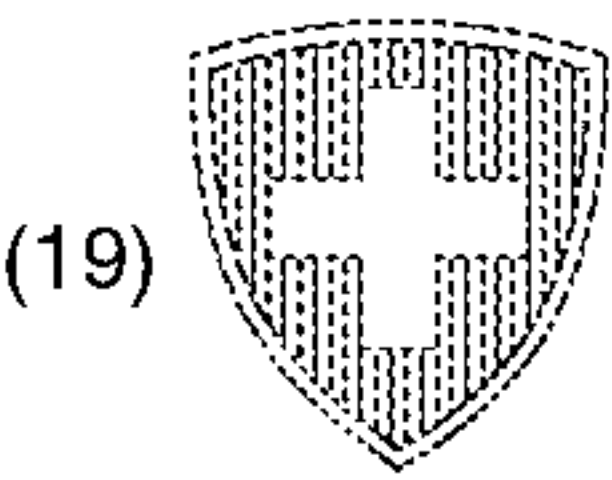




SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 714 779 B1**

(51) Int. Cl.: **A61L 29/16** (2006.01)
A61M 25/10 (2013.01)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer:	00701/19	(73) Inhaber:	Alexander Ruebben, 6 Lacets Saint Leon 98000 Monaco (MC)
(22) Anmeldedatum:	12.11.2018	(72) Erfinder:	Alexander Ruebben, 98000 Monaco (MC)
(43) Anmeldung veröffentlicht:	18.07.2019	(74) Vertreter:	Isler & Pedrazzini AG, Postfach 1772 8027 Zürich (CH)
(30) Priorität:	15.01.2018 DE 102018100748.5	(86) Internationale Anmeldung:	PCT/EP 2018/080963
(24) Patent erteilt:	31.03.2020	(87) Internationale Veröffentlichung:	WO 2019/137662
(45) Patentschrift veröffentlicht:	31.03.2020		

(54) **Polysaccharidbeschichtung.**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Beschichtung des Ballons eines Ballonkatheters, wobei die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer ersten Lösung, enthaltend ein Polysaccharid, benetzt wird und der mit der ersten Lösung benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit einer zweiten Lösung benetzt wird, die einen Wirkstoff enthält. Auf diese Weise wird der Ballon mit einer Wirkstoffschicht versehen, die bei der Ballondilatation effektiv auf die Gefässinnenwand appliziert wird und zum anderen eine verzögerte, lang anhaltende Wirkstofffreisetzung bewirkt.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Beschichtung des Ballons eines Ballonkatheters, wobei die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer ersten Lösung, enthaltend ein Polysaccharid, benetzt wird. Darüber hinaus betrifft die Erfindung den Ballon sowie den Ballonkatheter selbst.

[0002] Die sogenannten «minimalinvasiven Verfahren» nehmen in der Medizin einen immer grösseren Stellenwert ein. Zur Behandlung von Gefässverengungen wie Arteriosklerose wird häufig die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mittels Ballondilatation eingesetzt. Hierbei wird ein Ballonkatheter, der im distalen Bereich einen durch Fluidzufuhr expandierbaren Ballon aufweist, mit Hilfe eines Führungskatheters zur Stenose (Gefässverengung) gebracht. Hier erfolgt eine Aufweitung des Ballons, wodurch den Blutfluss hemmende Ablagerungen an oder in die Gefässwand gedrückt werden, sodass ein ungestörter Blutfluss wieder möglich ist. Nach erfolgter Behandlung und dem anschliessenden Zusammenfallen des Ballons wird der Ballonkatheter aus dem Gefässsystem zurückgezogen und entfernt.

[0003] In manchen Fällen kann es in der Folge einer zunächst erfolgreich durchgeführten Angioplastie zu einer erneuten Verengung in dem behandelten Gefässabschnitt kommen. Solch eine Restenose ist meist auf eine Zellproliferation im entsprechenden Gefässabschnitt zurückzuführen, d.h. Zellen des Blutgefässes wachsen in das Gefässlumen hinein und sorgen wiederum für eine Behinderung des Blutflusses. Um dies zu verhindern, werden zunehmend mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter eingesetzt. Entsprechende Medikamente wirken meist proliferationshemmend, insbesondere auf die Smooth Muscle Cells (SMC), und sollen so eine durch ein übermässiges Wachstum dieser Zellen bedingte Restenose verhindern. Das Medikament befindet sich auf der Aussenseite des Ballons und wird während der Ballondilatation vom Ballon auf beziehungsweise in die Gefässinnenwand übertragen.

[0004] Typischerweise wird der Ballon des Ballonkatheters beschichtet, indem ein in einem Lösungsmittel gelöster Wirkstoff auf die Oberfläche des Ballons aufgebracht wird, wobei das Lösungsmittel nach Aufbringung der Lösung verdunstet. Der Wirkstoff befindet sich dann als Schicht auf der Oberfläche und kann während der Ballondilatation appliziert werden. Als problematisch hat sich bei dieser Beschichtungsmethode insbesondere das Haften des Wirkstoffs auf dem Ballon erwiesen.

[0005] Möglichkeiten zur Erzielung einer demgegenüber verbesserten Haftung des Wirkstoffs auf der Oberfläche werden beispielsweise in den Dokumenten US 5 102 402 und US 6 129 705 beschrieben. In dem Dokument US 5 102 402 ist ein mit Medikamenten beschichteter Ballonkatheter beschrieben. Dabei werden in einer ersten Variante mit einem Wirkstoff bzw. Medikament gefüllte Mikrokapseln von Falten in der Ballonoberfläche umschlossen und so mechanisch in der jeweiligen Position gehalten. In einer zweiten Variante sind die Mikrokapseln mit Hilfe eines Haftvermittlers auf die Ballonoberfläche geklebt.

[0006] In dem Dokument US 6 129 705 wird ein Ballonkatheter beschrieben, dessen Oberfläche eine Beschichtung aufweist, in die mit einem Wirkstoff gefüllte Mikrokapseln vollständig eingebettet sind. Allerdings handelt es sich bei dem Einfüllen des Wirkstoffs in Mikrokapseln und dem anschliessenden Befestigen bzw. Einbetten der Mikrokapseln auf der Ballonoberfläche um vergleichsweise aufwendige und damit kostenintensive Verfahren.

[0007] Grundsätzlich ist es wünschenswert, wenn die Oberfläche des Ballons des Ballonkatheters eine homogene und reproduzierbare Medikamentenbeladung aufweist und sich gleichzeitig durch eine gleichmässige und schnelle Medikamentenabgabe an das umliegende Gewebe im Körper auszeichnet.

[0008] Gemäss einem in der WO 2010/009 904 A2 beschriebenen Verfahren soll die Oberfläche des Ballons zunächst mit einer ersten Lösung des Wirkstoffs und anschliessend mit einer zweiten Lösung desselben Wirkstoffs behandelt werden. Auf diese Weise wird eine sprödere, kreideartige Oberfläche geschaffen, die bei Andrücken des Ballons an die Innenwand des zu behandelnden Gefässes für eine verbesserte Abgabe des Wirkstoffs im Vergleich zu Oberflächenbeschichtungen sorgt, die nur durch Behandlung mit einer ersten Lösung erzielt wurden.

[0009] Als wesentlich für den Behandlungserfolg hat sich in der Vergangenheit herausgestellt, dass die Übertragung des Wirkstoffs während der Expansion des Ballons schnell erfolgt, da der Ballon insbesondere in den koronaren Gefässen maximal 30 bis 60 Sekunden expandiert werden kann. Wird dieser Zeitraum überschritten, kann es zu ischämischen Zuständen und sogar lebensbedrohlichen Infarkten kommen. Bekannte medikamentenbeschichtete Ballone benötigen für eine ausreichende Wirkstoffabgabe jedoch häufig einen längeren Zeitraum. Dies führt entweder zu den genannten ischämischen Problemen oder zu einer unzureichenden Wirkstoffabgabe durch eine notwendige zeitliche Verkürzung der Ballonexpansion.

[0010] Ein weiteres Problem bekannter medikamentenbeschichteter Ballone liegt darin, dass die Wirkstoffkonzentration an der Behandlungsstelle nach Entfernung des Ballonkatheters sehr rasch abnimmt. Es ist also zu gewährleisten, dass der abgegebene Wirkstoff längere Zeit an der Gefässwand zur allmählichen Aufnahme verbleibt und nicht vom Blutstrom weggespült wird.

[0011] Es stellt sich daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Beschichtung des Ballons eines Ballonkatheters bzw. einen Ballon/Ballonkatheter zur Verfügung zu stellen, wobei die Beschichtung einerseits eine schnelle Wirkstoffübertragung vom Ballon auf die Gefässwand während der Expansion des Ballons ermöglicht und andererseits eine verbesserte Langzeitwirkung des Wirkstoffs nach Übertragung erzielt werden kann.

[0012] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch ein Verfahren zur Beschichtung des Ballons eines Ballonkatheters, wobei die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer ersten Lösung, enthaltend ein Polysaccharid, benetzt wird und anschliessend der mit der ersten Lösung benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit mindestens einer zweiten Lösung mit einem Wirkstoff benetzt wird. Die erfindungsgemässe erste Lösung mit einem Polysaccharid enthält zumeist keinen Wirkstoff, es sind jedoch Ausführungsformen denkbar, bei denen auch die erste Lösung einen Wirkstoff enthält.

[0013] Beim Einsatz des erfindungsgemässen Ballonkatheters wird dieser in das Blutgefässsystem eingeführt und zum Behandlungsort vorgeschoben, wo der Ballon des Ballonkatheters mittels eines Fluids expandiert wird. Durch die Expansion wird der Ballon mit seiner Aussenfläche an die Innenwand des Gefässes gepresst. Dabei wird ein Grossteil der Beschichtung des Ballons auf die Gefässinnenwand übertragen. Nach Ablassen des Drucks und Entfernung des Ballonkatheters aus dem Gefässsystem dringt der mit der Beschichtung aufgebrachte Wirkstoff nach und nach in das Gefässgewebe ein, wobei auch erhebliche Zeit nach der Dilatation des Ballons noch signifikante Wirkstoffkonzentrationen im behandelten Gefässgewebe vorliegen.

[0014] Es hat sich überraschend herausgestellt, dass die Polysaccharidbeschichtung ähnlich einem Klebstoff an der Innenwand des behandelten Gefässes wirkt, d.h. der Wirkstoff haftet erheblich besser auf der Gefässwand und wird weniger leicht vom Blutstrom mitgerissen, da er sich nach der Übertragung von der Ballonoberfläche auf die Gefässwand im Wesentlichen zwischen der Gefässwand und der Polysaccharidbeschichtung befindet. Die Polysaccharidbeschichtung wirkt gleich einem auf der Gefässwand aufliegenden Pflaster, das den Wirkstoff zwischen sich und der Gefässwand einschliesst und so ein Abspülen des Wirkstoffs durch den Blutstrom über einen längeren Zeitraum zu verhindern vermag. Entsprechend kann der Wirkstoff über einen langen Zeitraum seine Wirkung entfalten und geschützt durch die Polysaccharidbeschichtung nach und nach in das Gewebe des Gefässes gelangen. Es konnte gezeigt werden, dass selbst nach einigen Wochen noch signifikante Wirkstoffkonzentrationen nachweisbar sind.

[0015] Polysaccharide stellen eine hydrophile Beschichtung dar, die in einer wässrigen Umgebung wie Blut eine gewisse Quellung bzw. Aufweichung erfährt. Dies führt dazu, dass der Wirkstoff während der Ballondilatation gut auf die Innenwand des Gefässes übertragen wird. Das erfindungsgemässe Verfahren eignet sich insbesondere zum Aufbringen von lipophilen Beschichtungen auf den Ballon. Es hat sich nämlich herausgestellt, dass gerade die hydrophilen Polysaccharide gut geeignet sind, dafür zu sorgen, dass lipophile Wirkstoffe während der Ballondilatation effektiv auf die Innenwände der behandelten Gefässe übertragen werden und eine lang anhaltende Wirkstoffkonzentration bewirken. Bei den durch das erfindungsgemässe Verfahren hergestellten Ballonen wird das im ersten Schritt aufgebrachte Polysaccharid vorteilhafterweise zumindest teilweise vom Wirkstoff bedeckt.

[0016] Unter Ballon im Sinne der Erfindung wird das durch Zufuhr eines Fluids expandierbare Element eines Ballonkatheters verstanden, unabhängig davon, welche Form das expandierbare Element aufweist oder aus welchem Material es besteht. Ballonkatheter sind grundsätzlich hinlänglich im Stand der Technik bekannt und weisen eine lang gestreckte, von proximal nach distal verlaufende Kathetersonde sowie einen im distalen Bereich angeordneten Ballon auf. Es handelt sich um einen Katheter, der hinsichtlich seiner Dimensionen auf die Einführung in ein Körperlumen, insbesondere ein (Blut-)Gefässsystem, abgestimmt ist. Dabei können die exakten Dimensionen variieren, je nachdem, ob das Blutgefäss bspw. eine Koronararterie, ein intrakranielles Blutgefäss oder eine Unterschenkelarterie ist. Darüber hinaus verfügt der Ballonkatheter über Mittel zur Zuführung eines Fluids zum Ballon. Hierbei kann es sich um ein Zufuhrlumen handeln, das sich über die Länge des Ballonkatheters erstreckt.

[0017] Darüber hinaus kann der erfindungsgemässe Ballonkatheter nicht nur der lokalen Wirkstoffeinbringung, sondern zusätzlich der Platzierung eines Stents (Endoprothese) im Körperlumen dienen. Stents sind röhrenartige Stützstrukturen, die in einem Körperlumen, bspw. einem Blutgefäss, implantiert werden, um dieses dauerhaft offen zu halten. Derartige Stents können selbst expandierend sein oder mit Hilfe eines Ballons expandiert werden. Hierzu wird der Stent auf dem Ballon aufgecrimpt und mit Hilfe des Ballonkatheters in das Körperlumen eingebracht. An der vorgesehenen Stelle wird sodann der Ballon durch Zufuhr eines Fluids expandiert, wodurch sich auch der Stent weitet und im Körperlumen verankert wird. Gleichzeitig wird bei Verwendung des erfindungsgemässen Ballons der Wirkstoff an die Wandung des Körperlumens abgegeben. Schliesslich wird der Ballon wieder zusammengezogen und aus dem Körperlumen entfernt, während der Stent im Körperlumen verbleibt.

[0018] Bei einer Weiterbildung der Erfindung kann die mit der zweiten Lösung aufgebrachte Wirkstoffschicht mit einer weiteren Flüssigkeit mit Wasser und/oder mindestens einem Alkohol benetzt werden. Die durch die Behandlung mit der zweiten (Wirkstoff enthaltenden) Lösung erzeugte Wirkstoffschicht wird durch die Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltende Flüssigkeit angegriffen und die Oberfläche wird poröser beziehungsweise versprödet partiell. Die gesamte Beschichtung wird spröder und optisch weniger transparent, also milchiger. Die so erzeugte Oberfläche hat eine kreideartige, unter Umständen auch nicht kristalline Konsistenz, die einen höheren Wirkstoffabtrag ermöglicht als im Falle einer Beschichtung nur durch Benetzen der ersten Schicht mit der zweiten Lösung des Wirkstoffs.

[0019] Bei der Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit handelt es sich insbesondere um eine einen Alkohol und/oder ein Keton enthaltende wässrige Lösung. Die Konzentration des Alkohols und/oder Ketons in der wässrigen Lösung beträgt typischerweise 10 bis 70% (v/v), bevorzugt 30 bis 65% (v/v), weiter bevorzugt 50 bis 60% (v/v) und ganz besonders bevorzugt ca. 55% (v/v). Verwendbar sind grundsätzlich mit Wasser mischbare Alkohole und Ketone, wobei auch eine Mischung aus mehreren Alkoholen und/oder Ketonen verwendet werden kann, für die dann die oben

genannten bevorzugten Konzentrationsangaben insgesamt gelten. Bevorzugt ist die Verwendung von Ethanol, Methanol, Aceton und/oder Isopropanol. Am meisten bevorzugt ist Ethanol. Weiterhin kann die wässrige Lösung ein azeotropes Lösungsmittelgemisch umfassen, insbesondere ein Alkohol-/Wasser-Gemisch, bevorzugt ein Ethanol-/Wasser-Gemisch. Denkbar wäre auch, in der Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit eine zusätzliche Menge Wirkstoff vorzusehen, um die Beladung des Ballons mit Wirkstoff zu erhöhen.

[0020] Im erfindungsgemässen Verfahren wird die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer ersten Lösung mit einem Polysaccharid benetzt. Diese erste Lösung kann neben dem gelösten Polysaccharid weitere Stoffe enthalten, es kann sich jedoch auch um eine reine Polysaccharidlösung handeln. Anschliessend wird der mit der ersten Lösung benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit einer zweiten Lösung mit einem Wirkstoff benetzt, wobei die zweite Lösung bevorzugt kein Polysaccharid enthält.

[0021] Durch das Benetzen der Oberfläche des Ballons mit der ersten Lösung mit einem Polysaccharid wird auf der Oberfläche eine Schicht erzeugt, die als Basis für eine homogene und reproduzierbare Wirkstoffbeladung dient und die eine rasche Wirkstoffübertragung während der Ballonexpansion und eine verlängerte Wirkstoffaufnahme nach der Behandlung ermöglicht.

[0022] Während des Benetzens kann das Ballonmaterial, insbesondere im Fall der Verwendung von Methylenchlorid, Lösungsmittel aufnehmen, das unter Normalbedingungen innerhalb weniger Stunden wieder abgegeben wird.

[0023] Gemäss einer besonders vorteilhaften Ausführungsform wird vor der zumindest teilweisen Benetzung der Oberfläche des Ballons mit einer ein Polysaccharid enthaltenden ersten Lösung die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer einen Wirkstoff enthaltenden Primärlösung benetzt. Es ergibt sich somit die Reihenfolge der Beschichtung der Ballonoberfläche mit einer den Wirkstoff enthaltenden Primärlösung, der das Polysaccharid enthaltenden ersten Lösung und schliesslich der den Wirkstoff enthaltenden zweiten Lösung. In der Regel stimmen der Wirkstoff aus der Primärlösung und der Wirkstoff aus der zweiten Lösung überein. Sämtliche Ausführungen zur Zusammensetzung der zweiten Lösung gelten in gleicher Weise für die Primärlösung. Die Wirkstoffkonzentrationen können sich zwischen zweiter Lösung und Primärlösung allerdings unterscheiden; beispielsweise ist es möglich, dass die zweite Lösung eine höhere Wirkstoffkonzentration enthält als die Primärlösung, sodass die Hauptmenge an Wirkstoff über die zweite Lösung auf den Ballon gebracht wird.

[0024] Es hat sich überraschend herausgestellt, dass sich beim Aufbringen der den Wirkstoff enthaltenden Primärlösung auf die Oberfläche des Ballons Wirkstoffinseln ausbilden, d.h. lokale Anhäufungen von Wirkstoff. Diese bewirken eine verbesserte Anhaftung des Polysaccharids, wodurch wiederum die oben beschriebenen Effekte weiter verbessert werden. In gewissem Masse kann ein vergleichbarer Effekt erzielt werden, wenn die erste Lösung neben dem Polysaccharid auch Wirkstoff enthält. Die sich hierbei ausbildenden Wirkstoffinseln verbessern die Anhaftung des Polysaccharids.

[0025] Das Polysaccharid in der ersten Lösung liegt bevorzugt in einer alkoholischen Lösung vor. Diese kann neben einem oder mehreren Alkoholen insbesondere auch Wasser enthalten. Eine wässrig-alkoholische Lösung ist insofern von Vorteil, als sie das Polysaccharid einerseits gut löst, der organische Anteil in der Lösung andererseits für eine rasche Trocknung nach der Benetzung sorgt. Die Konzentration des Alkohols bzw. der Alkohole in der ersten Lösung beträgt typischerweise 10 bis 70% (v/v), bevorzugt 30 bis 65% (v/v), weiter bevorzugt 50 bis 60% (v/v) und besonders bevorzugt ca. 55% (v/v). Als Alkohol verwendbar sind solche Alkohole, die das Polysaccharid lösen. In der Regel sind derartige Alkohole auch mit Wasser mischbar. Bevorzugt sind Ethanol, Methanol und Isopropanol, besonders bevorzugt ist Ethanol.

[0026] Die mittlere molare Masse des Polysaccharids beträgt zweckmässigerweise 10 000 bis 100 000 000 Da. Als besonders zweckmässig hat sich eine mittlere molare Masse zwischen 20 000 und 80 000 Da herausgestellt. Bevorzugt sind verzweigte Polysaccharide. Darüber hinaus ist es vorteilhaft, wenn das Polysaccharid über lange Polysaccharidketten verfügt. Des Weiteren sollte das Polysaccharid wasserlöslich sein. Der Polysaccharidgehalt der ersten Lösung beträgt vorzugsweise 1 bis 15 Gew.-%, weiter bevorzugt 2 bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt 3 bis 8 Gew.-%.

[0027] Bei dem Polysaccharid handelt es sich bevorzugt um ein verzweigtes Polysaccharid. Geeignet sind auch Gemische aus mehreren Polysacchariden und modifizierte Polysaccharide. Bevorzugt sind Dextrane, insbesondere natürliche Dextrane. Bei Dextranen handelt es sich um hochmolekulare, verzweigte Polymere, die sich aus Glucoseeinheiten zusammensetzen. Sie werden u. a. von Bakterien der Gattung *Leuconostoc* hergestellt. Verwendung finden sie als Blutplasma-Ersatzmittel oder als Träger in der Chromatographie.

[0028] Beim Dextran kann es sich insbesondere um ein natürliches Dextran handeln. Besonders bevorzugt ist Dextran 40 mit einer mittleren Molmasse von ca. 40 000 Da.

[0029] Neben Dextranen können jedoch grundsätzlich auch andere Polysaccharide Verwendung finden. Ein Beispiel für ein verwendbares modifiziertes Polysaccharid ist Hydroxyethylstärke (HES).

[0030] Grundsätzlich kann sowohl die gesamte Ballonoberfläche als auch nur ein Teil der Ballonoberfläche, beispielsweise der beim Aufdehnen mit dem Gewebe in Kontakt kommende Bereich der Oberfläche, mit dem erfindungsgemässen Verfahren beschichtet werden. Insbesondere kann der Ballon einen zylinderförmigen Bereich und mindestens einen konusförmigen Bereich umfassen. In diesem Fall kann beispielsweise nur der zylinderförmige Bereich des Ballons mit einem Wirkstoff erfindungsgemäss beschichtet werden oder der zylinderförmige Bereich des Ballons und ein konusförmiger Bereich.

[0031] Die zweite Lösung kann hinsichtlich des Wirkstoffs gesättigt sein. Als Lösungsmittel für die zweite Lösung sowie die Primärlösung können beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform, Alkohol, insbesondere Ethanol, Methanol oder Isopropanol, Aceton, Diethylether, flüssige Kohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan oder Octan, Toluol, Tetrahydrofuran (THF) oder Essigester verwendet werden. Möglich ist auch die Verwendung von Lösungsmittelgemischen. Vorzugsweise handelt es sich um eine Lösung des Wirkstoffs in Methylenchlorid oder Chloroform.

[0032] Sämtliche Schritte zur Benetzung der Oberfläche des Ballons mit einer Flüssigkeit können durch Eintauchen des Ballons in die entsprechende Lösung erfolgen. Das Eintauchen dauert dabei in der Regel max. 1 min, typischerweise 10 bis 30 s. Der Ballon sollte sich dabei im zumindest teilweise expandierten Zustand befinden. Der Ballon sollte nach dem Eintauchen mit einer Geschwindigkeit von max. 10 mm/s aus der ersten Lösung herausgezogen werden. Noch günstiger ist es, wenn das Herausziehen mit einer Geschwindigkeit von weniger als 5 mm/s, vorzugsweise mit einer Geschwindigkeit zwischen 0,50 mm/s und 2 mm/s erfolgt. Durch das langsame Herausziehen wird ein langsames Trocknen der Oberfläche erreicht.

[0033] Alternativ zur Benetzung durch Eintauchen kann die Benetzung auch auf andere Weise erfolgen, bspw. durch Besprühen.

[0034] Zudem kann die Oberfläche des Ballons vor dem Benetzen mit der ersten Lösung gereinigt und/oder mit einer Strukturierung beziehungsweise Profilierung versehen werden. Die Oberfläche des Ballons kann beispielsweise mechanisch, thermisch oder chemisch strukturiert beziehungsweise profiliert werden. Insbesondere kann die Oberfläche durch Aufrauen strukturiert bzw. profiliert werden. Vorteilhafterweise werden durch das Vergrössern der Oberfläche des Ballons auf der Oberfläche Vertiefungen mit einer Tiefe von 5 bis 50 µm und einem Durchmesser von 5 bis 50 µm erzeugt. Die Profilierung sorgt für eine Verbesserung der Haftung der Polysaccharidlösung.

[0035] Weiterhin kann die Oberfläche des Ballons nach dem Benetzen mit der ersten Lösung mit einem Polysaccharid und vor und/oder nach dem Benetzen mit der zweiten, einen Wirkstoff enthaltenden Lösung mit einer zusätzlichen Lösung desselben oder eines anderen Wirkstoffs benetzt werden. Dadurch wird die Wirkstoffbeladung erhöht. Auch die Benetzung mit der zusätzlichen Lösung kann bereits dazu führen, dass die gesamte Beschichtung zumindest partiell versprödet. Zudem kann die gesamte Beschichtung optisch weniger transparent, also milchiger werden. Insgesamt bewirkt das Benetzen mit der zusätzlichen Lösung des Wirkstoffs eine höhere Wirkstoffabgabe.

[0036] Grundsätzlich ist es möglich, eine Benetzung des Ballons mit beliebig vielen zusätzlichen Lösungen durchzuführen, wobei nicht jede Lösung den Wirkstoff enthalten muss. Ggf. kann eine zusätzliche Lösung auch einen anderen Wirkstoff enthalten.

[0037] Bei der zusätzlichen Lösung kann es sich zum Beispiel um eine Lösung des Wirkstoffs in Methylenchlorid handeln. Vorteilhafterweise sollte die Konzentration der Lösung geringer sein als die der ersten Lösung, beispielsweise 100 mg/ml. Andere Lösungsmittel wie beispielsweise Chloroform oder Ethanol oder Lösungsmittelgemische können ebenfalls verwendet werden. Die Oberfläche des Ballons kann durch Eintauchen des Ballons in die zusätzliche Lösung benetzt werden, ebenso möglich sind jedoch andere Techniken wie Besprühen.

[0038] Die Oberfläche des Ballons kann zudem nach dem Benetzen mit der Primärlösung, dem Benetzen mit der ersten Lösung mit einem Polysaccharid, dem Benetzen mit der zweiten Lösung mit einem Wirkstoff und dem Benetzen mit der Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit getrocknet werden. Beispielsweise kann der Ballon eine Längsachse umfassen und während des Trocknens um seine Längsachse gedreht werden. Zur möglichst gleichmässigen Trocknung kann die Längsachse des Ballons unmittelbar nach dem Benetzen in eine horizontale Lage gebracht werden. Der Ballon kann dann in einem Luftstrom um seine Längsachse gedreht werden.

[0039] Bei dem verwendeten Wirkstoff handelt es sich insbesondere um ein Arzneimittel bzw. Medikament, das proliferationshemmend wirkt und das gefässverengende Überwuchern der durch den Ballon erweiterten Stelle verhindert. Die Erfindung eignet sich besonders für hydrophobe Wirkstoffe. Insbesondere kann der Wirkstoff ausgewählt sein aus: Tretinoin, Orphanrezeptoragonisten, Elafinderivate, Corticosteroide, Steroidhormone, Paclitaxel, Rapamycin, Tacrolimus, hydrophobe Proteine sowie zellproliferationsverändernde Substanzen. Es ist auch möglich, Gemische dieser Wirkstoffe zu verwenden. Darüber hinaus können auch Derivate der genannten Wirkstoffe verwendbar sein, wobei unter Derivaten insbesondere Salze, Ester und Amide verstanden werden. Als Steroidhormone können beispielsweise Methylprednisolon, Dexamethason oder Östradiol verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Paclitaxel, Rapamycin oder Tacrolimus bzw. entsprechenden Derivaten.

[0040] Die Beschichtung des Ballons mit dem Wirkstoff erfolgt vorzugsweise ohne Einsatz von Lösungsvermittlern. Als solche sind z.B. bekannt: Phosphatidylcholin, polyethoxyliertes Rizinusöl, Cardiolipin, Cholesterol sowie Gemische hieraus.

[0041] Der erfindungsgemässe Ballon eines Ballonkatheters umfasst eine Oberfläche, die zumindest teilweise eine Beschichtung mit einer ersten auf der Oberfläche unmittelbar aufliegenden Schicht mit einem Polysaccharid aufweist. Auf dieser ersten Schicht ist eine zweite Schicht mit einem Wirkstoff angeordnet. Die Beschichtung ist vorzugsweise in dem gesamten beschichteten Bereich homogen. Durch Benetzen der Wirkstoffschicht mit einer weiteren Flüssigkeit mit Wasser und/oder mindestens einem Alkohol ist diese Wirkstoffschicht spröde ausgestaltet. So kann die Oberfläche insbesondere eine kreideartige, ggf. auch nicht kristalline Struktur besitzen. Zudem kann die Oberfläche des Ballons sowohl vollständig als auch nur teilweise beschichtet sein. Insbesondere kann der Ballon einen zylinderförmigen Bereich und mindestens

einen konusförmigen Bereich umfassen. In diesem Fall können beispielsweise nur der zylinderförmige Bereich des Ballons oder der zylinderförmige Bereich und ein konusförmiger Bereich erfindungsgemäss beschichtet sein. Der erfindungsgemässe Ballon lässt sich mit Hilfe des erfindungsgemässen Verfahrens herstellen. Er gewährleistet eine rasche, homogene und hohe Medikamentenabgabe an das umliegende Gewebe im Körper, die aufgrund der aufgetragenen Schicht mit einem Polysaccharid lange an der Gefässwand anhaftet.

[0042] Der erfindungsgemässe Ballonkatheter umfasst den zuvor beschriebenen erfindungsgemässen Ballon und weist dieselben Vorteile wie der erfindungsgemässe Ballon auf. Der erfindungsgemässe Ballonkatheter weist typischerweise Lumen, vorzugsweise zumindest zwei Lumen, auf, wobei ein Lumen der Fluidzufuhr und Druckbeaufschlagung dient und mit dem Balloninneren in Verbindung steht, während das andere Lumen der Aufnahme eines Führungsdrahts dient, der zunächst zum Zielort im Blutgefäss vorangeschoben wird, um anschliessend den Ballonkatheter über den Führungsdraht an den Zielort zu bringen. In diesem Zusammenhang sind im Wesentlichen zwei unterschiedliche Systeme aus dem Stand der Technik bekannt, nämlich Over-The-Wire(OTW)- und Rapid Exchange(Rx)-Ballonkatheter. Der erfindungsgemässe Ballonkatheter kann sowohl als OTW- als auch als Rx-Ballonkatheter vorliegen. Während sich bei einem OTW-Katheter das Lumen für den Führungsdraht über die gesamte Länge des Katheters von proximal nach distal erstreckt, verfügt der Rx-Katheter über eine separate Zuführöffnung für den Führungsdraht (Rx-Port), an der der Führungsdraht deutlich distal des proximalen Endes des Katheters aus dem Katheter austritt. Entsprechend laufen die Lumen für die Fluidzufuhr und den Führungsdraht im Falle eines OTW-Ballonkatheters konzentrisch oder parallel zueinander vom proximalen Ende des Katheters bis zum Ballon, während dies bei einem Rx-Katheter nur zwischen Rx-Port und Ballon der Fall ist. Der Abschnitt zwischen Rx-Port und proximalem Ende hingegen weist nur ein Lumen für die Fluidzufuhr auf. Typischerweise verlaufen die Lumen in den Bereichen, in denen der Katheter zwei Lumen aufweist, konzentrisch, d.h. das engere innere Lumen für den Führungsdraht verläuft durch das weitere äussere Lumen für die Fluidzufuhr.

[0043] Am proximalen Ende des Ballonkatheters ist zumeist ein sog. Katheterhub vorgesehen, d.h. ein Anschlussstück für die Vorrichtung zur Fluidzufuhr und Druckbeaufschlagung. Die Verbindung kann z.B. eine herkömmliche Luer- bzw. Luer-Lock-Verbindung sein. Unter proximal wird in Richtung Körperäusseres, d.h. zum behandelnden Arzt hin verstanden, unter distal die entgegengesetzte Richtung, d.h. in Richtung des zu behandelnden Blutgefässes. Die Einfuhr des Ballonkatheters in den menschlichen Körper erfolgt zumeist in der Leistengegend über die Arteria femoralis.

[0044] Entlang des Ballonkatheters können an verschiedenen Positionen röntgendichte Markierungen angebracht sein, die der Visualisierung des Katheters im Röntgenbild dienen. Insbesondere kann es sich dabei um Markierungen aus Platin oder einer Platinlegierung handeln.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Beschichtung des Ballons eines Ballonkatheters, wobei die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer ersten Lösung, enthaltend ein Polysaccharid, benetzt wird, dadurch gekennzeichnet, dass der mit der ersten Lösung benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit mindestens einer zweiten Lösung benetzt wird, die einen Wirkstoff enthält.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der mit dem Wirkstoff benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit einer weiteren Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit erneut benetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltende Flüssigkeit ein Keton enthält.
4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Alkohols und/oder Ketons in der Flüssigkeit 10 bis 70% v/v, bevorzugt 30 bis 65% v/v, weiter bevorzugt 50 bis 60% v/v, beträgt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeit Ethanol, Methanol, Aceton und/oder Isopropanol enthält.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die erste und/oder zweite Lösung einen oder mehrere Alkohole enthalten/enthält.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Alkohols in der ersten und/oder zweiten Lösung 10 bis 70% v/v, bevorzugt 30 bis 65% v/v, weiter bevorzugt 50 bis 60% v/v, in Wasser beträgt.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass die erste und/oder zweite Lösung Ethanol, Methanol und/oder Isopropanol enthalten/enthält.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass vor der zumindest teilweisen Benetzung der Oberfläche des Ballons mit einer ein Polysaccharid enthaltenden ersten Lösung die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer einen Wirkstoff enthaltenden Primärlösung benetzt wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere molare Masse des Polysaccharids 10 000 bis 100 000 000 Da beträgt.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere molare Masse des Polysaccharids 20 000 bis 80 000 Da beträgt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid wasserlöslich ist.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ein Dextran ist.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff hydrophob ist.
15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der verwendete Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe: Tretinoin, Orphanrezeptoragonisten, Elafinderivate, Corticosteroide, Steroidhormone, Paclitaxel, Rapamycin, Tacrolimus, hydrophobe Proteine und/oder zellproliferationsverändernde Substanzen.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche des Ballons nach dem Benetzen mit der ersten Lösung mit einem Polysaccharid und/oder nach dem Benetzen mit der zweiten Lösung mit einem Wirkstoff und/oder vor dem Benetzen mit der Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit mit einer zusätzlichen Lösung desselben oder eines anderen Wirkstoffs benetzt wird.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die erste, ein Polysaccharid enthaltende Lösung keinen Wirkstoff enthält.
18. Ballon eines Ballonkatheters, dessen Oberfläche zumindest teilweise eine Beschichtung mit einem Wirkstoff aufweist, erhalten durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17.
19. Ballonkatheter, umfassend einen Ballon nach Anspruch 18.