



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21)(22) Заявка: **2009131729/15**, 21.01.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.01.2007 DE 102007003184.1
06.02.2007 US 60/899,637(43) Дата публикации заявки: **27.02.2011** Бюл. № **6**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **24.08.2009**(86) Заявка РСТ:
DE 2008/000095 (21.01.2008)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/089730 (31.07.2008)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364**

(71) Заявитель(и):

ОЙРОКОР ГМБХ (DE)

(72) Автор(ы):

ОРЛОВСКИ Михель (DE)**(54) СПОСОБ НАГРУЗКИ СТРУКТУРИРОВАННЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ****(57) Формула изобретения**

1. Способ нагрузки дилатируемого катетер-баллона, включающий следующие стадии:

- I) получение подвергаемого дилатации катетер-баллона,
- II) приготовление раствора паклитаксела в диметилсульфоксиде,
- III) осуществление структурирования поверхности подвергаемого дилатации катетер-баллона,
- IV) смачивание поверхности подвергаемого дилатации катетер-баллона с помощью раствора паклитаксела в диметилсульфоксиде,
- V) добавление растворителя, который способен осаждать паклитаксел, на смоченную раствором паклитаксела в диметилсульфоксиде поверхность подвергаемого дилатации катетер-баллона,
- VI) высушивание смоченной поверхности подвергаемого дилатации катетер-баллона.

2. Способ по п.1, причем в случае дилатируемого катетер-баллона речь идет о складчатом баллоне.

3. Способ по п.1, причем покрытие наносят на дилатируемый катетер-баллон в

расширенном состоянии.

4. Способ по п.2, причем покрытие наносят на дилатируемый складчатый баллон в расширенном состоянии.

5. Способ по п.1, дополнительно включающий стадию VII):

VII) обратное складывание складчатого баллона до сжатого состояния.

6. Способ по п.1, причем раствор паклитаксела в диметилсульфоксиде содержит от 1 до 150 мг паклитаксела на 1 мл диметилсульфоксида.

7. Способ по п.6, причем раствор паклитаксела в диметилсульфоксиде содержит от 40 до 60 мг паклитаксела на 1 мл диметилсульфоксида.

8. Способ по п.1, причем используемый диметилсульфоксид имеет содержание воды менее чем 5 об.%.
9. Способ по п.1, причем используемый диметилсульфоксид может содержать другой растворитель в количестве вплоть до 10 об.%.
10. Способ по п.1, причем к раствору паклитаксела в диметилсульфоксиде добавляют еще, по меньшей мере, одно вещество-носитель.
11. Способ по п.10, причем, по меньшей мере, одно вещество-носитель выбирают из группы, состоящей из:

парилен С, парилен D, парилен N, парилен F, поливалеролактоны, поли-ε-декалактоны, полилактоновая кислота, полигликолевая кислота, полилактиды, полигликолиды, блоксополимеры из полилактидов и полигликолидов, поли-ε-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полигидроксibuтираты, полигидроксивалераты, сополимеры гидроксibuтиратов и валератов, поли(1,4-диоксан-2,3-дион)ы, поли(1,3-диоксан-2-он)ы, поли-пара-диоксаноны, полиангидриды, полиангидриды малеиновой кислоты, полигидроксиметакрилаты, фибрин, полицианоакрилаты, поликапролактондиметилакрилаты, поли-β-малеиновая кислота, поликапролактонбутилакрилаты, многоблочные сополимеры из олигокапролактондиолов и олигодиоксанондиолов, многоблочные сополимеры из простых полиэфиров и сложных полиэфиров, как из ПЭГ и полибутилентерефталата, полипивотолактоны, сополимеры гликолевой кислоты и триметилкарбоната, поликапролактонгликолиды, поли(γ-этилглутамат), поли(DTH-иминокарбонат), поли(DTE-со-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 этиленоксида и пропиленоксида, полиуретаны, мягкие полиуретаны, полиуретаны с аминокислотными звеньями в главной цепи, полимеры на основе простых и сложных эфиров, полиэтиленоксид, полиалкеноксалаты, сложные полиортоэфиры, а также их сополимеры, липиды, каррагенаны, фибриноген, крахмал, коллаген, базирующиеся на белках полимеры, полиаминокислоты, синтетические полиаминокислоты, зеин, полигидроксикарбоксилаты, пектиновая кислота, актиновая кислота, карбоксиметилсульфат, альбумин, гиалуроновая кислота, хитозан и его производные, гепарансульфат и его производные, гепарины, хондроитинсульфат, декстран, β-циклодекстрины, блоксополимеры из ПЭГ и полипропиленгликоля, гуммиарабик, гуар, желатин, коллаген, коллаген-N-гидроксисукцинимид, липиды, фосфолипиды, полиакриловая кислота, полиакрилаты, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, полиакриламид, полиакрилонитрилы, полиамиды, полиоксиамиды, полиэтиленамин, полиимиды, поликарбонаты, поликарбоуретаны, поливинилкетоны, поливинилгалогениды, поливинилиденгалогениды, простые поливиниловые эфиры, полиизобутилены, поливинилароматические соединения,

сложные поливиниловые эфиры, поливинилпирролидоны, полиоксиметилены, политетраметиленоксид, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, полиуретаны, полиоксиуретаны, силикон-полиоксиуретаны, силикон-полиуретаны, силикон-поликарбонатуретаны, полиолефиновые эластомеры, полиизобутилены, карбоксиметилхитозаны, полиарилдиоксикетоны, полидиоксикетоны, полиэтилентерефталат, поливалераты, карбоксиметилцеллюлоза, целлюлоза, гидратцеллюлозное волокно, триацетатное волокно, целлюлозонитраты, целлюлозоацетаты, гидроксиэтилцеллюлоза, целлюлозобутираты, ацетатбутираты целлюлозы, этилвинилацетатные сополимеры, полисульфоны, эпоксидные смолы, ABS-смолы, тройные этилен-пропиленовые каучуки с диеновыми сомономерами, силиконы, полисилоксаны, полидиметилсилоксаны, поливинилгалогены и сополимеры, простые эфиры целлюлозы, целлюлозотриацетаты, хитозаны и сополимеры и/или смеси вышеуказанных полимеров.

12. Способ по п.1, причем структурирование поверхности дилатируемого катетер-баллона осуществляют механически, химически, электронным путем и/или посредством излучения.

13. Способ по п.12, причем механическое структурирование поверхности дилатируемого катетер-баллона осуществляют посредством пескоструйного способа или с помощью терки.

14. Способ по п.12, причем химическое структурирование поверхности дилатируемого катетер-баллона осуществляют с помощью кислотных, щелочных, протравливающих или окисляющих химикалиев.

15. Способ по п.12, причем электрическое структурирование поверхности дилатируемого катетер-баллона осуществляют с помощью нагреваемого на основании прохождения тока проводника.

16. Способ по п.12, причем структурирование поверхности дилатируемого катетер-баллона осуществляют посредством излучения за счет лазера или за счет сильно фокусируемого излучения.

17. Способ по п.1, причем смачивание поверхности дилатируемого катетер-баллона осуществляют полностью или частично посредством способа распыления, способа окунания, способа плазменного осаждения, способа намазывания или способа разбрызгивания.

18. Способ по п.1, причем стадии IV)-VI) повторяют многократно.

19. Способ по п.1, причем растворитель, который способен осаждать паклитаксел, обладает растворимостью в отношении паклитаксела в этом растворителе менее чем 1 мг паклитаксела на 1 мл растворителя.

20. Способ по п.1, причем в качестве растворителя используют воду, которая способна осаждать паклитаксел.

21. Способ по п.20, причем в случае воды речь идет о дистиллированной, обессоленной или деионизированной воде.

22. Способ по п.20, причем вода имеет значение рН от 3 до 5.

23. Способ по п.22, причем значение рН воды устанавливают с помощью муравьиной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, щавелевой кислоты, салициловой кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, глюконовой кислоты, молочной кислоты, яблочной кислоты, аскорбиновой кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, пировиноградной кислоты, фенилуксусной кислоты, бензойной кислоты, глутаровой кислоты, камфорсульфокислоты или хинной кислоты (хининовой кислоты).

24. Способ по п.1, причем растворитель, который способен осаждать паклитаксел, добавляют посредством способа распыления, способа разбрызгивания или способа

пипетирования.

25. Способ по п.1, причем высушивание смоченной поверхности дилатируемого катетер-баллона ускоряют с помощью вакуума.

26. Способ по п.1, причем дилатируемый катетер-баллон состоит из материала или смеси материалов, причем материал или смесь материалов выбирают из следующей группы материалов:

парилен С, парилен D, парилен N, парилен F, поливалеролактоны, поли-ε-декалактоны, полилактоновая кислота, полигликолевая кислота, полилактиды, полигликолиды, блоксополимеры из полилактидов и полигликолидов, поли-ε-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полигидроксibuтираты, полигидроксивалераты, сополимеры гидроксibuтиратов и валератов, поли(1,4-диоксан-2,3-дион)ы, поли(1,3-диоксан-2-он)ы, поли-пара-диоксаноны, полиангидриды, полиангидриды малеиновой кислоты, полигидроксиметакрилаты, фибрин, полицианоакрилаты, поликапролактондиметилакрилаты, поли-β-малеиновая кислота, поликапролактонбутилакрилаты, многоблочные сополимеры из олигокапролактондиолов и олигодиксанондиолов, многоблочные сополимеры из простых полиэфиров и сложных полиэфиров, как из ПЭГ и полибутилентерефталата, полипивотолактоны, сополимеры гликолевой кислоты и триметилкарбоната, поликапролактонгликолиды, поли(γ-этилглутамат), поли(DTH-иминокарбонат), поли(DTE-со-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-карбоксифеноксипропан)], полигидроксипентановая кислота, полиангидриды, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, полиуретаны, мягкие полиуретаны, полиуретаны с аминокислотными звеньями в главной цепи, полимеры на основе простых и сложных эфиров, полиэтиленоксид, полиалкеноксалаты, сложные полиортоэфиры, а также их сополимеры, липиды, каррагенаны, фибриноген, крахмал, коллаген, базирующиеся на белках полимеры, полиаминокислоты, синтетические полиаминокислоты, зеин, полигидроксиалканоаты, пектиновая кислота, актиновая кислота, карбоксиметилсульфат, альбумин, гиалуроновая кислота, хитозан и его производные, гепарансульфат и его производные, гепарины, хондроитинсульфат, декстран, β-циклодекстрины, блоксополимеры из ПЭГ и полипропиленгликоля, гуммиарабик, гуар, желатин, коллаген, коллаген-N-гидроксисукцинимид, липиды, фосфолипиды, полиакриловая кислота, полиакрилаты, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, полиакриламид, полиакрилонитрилы, полиамиды, полиоксиамиды, полиэтиленамин, полиимиды, поликарбонаты, поликарбоуретаны, поливинилкетоны, поливинилгалогениды, поливинилиденгалогениды, простые поливиниловые эфиры, полиизобутилены, поливинилароматические соединения, сложные поливиниловые эфиры, поливинилпирролидоны, полиоксиметилены, политетраметиленоксид, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, полиуретаны, полиоксиуретаны, силикон-полиоксиуретаны, силикон-полиуретаны, силикон-поликарбонатуретаны, полиолефиновые эластомеры, полиизобутилены, фторсиликоны, карбоксиметилхитозаны, полиарилдиоксикетоны, полидиоксикетоны, полиэтилентерефталат, поливалераты, карбоксиметилцеллюлоза, целлюлоза, гидратцеллюлозное волокно, триацетатное волокно, целлюлозонитраты, целлюлозоацетаты, гидроксиэтилцеллюлоза, целлюлозобутираты, ацетатбутираты целлюлозы, этилвинилацетатные сополимеры, полисульфоны, эпоксидные смолы, ABS-смолы, тройные этилен-пропиленовые каучуки с диеновыми сомономерами, силиконы, полисилоксаны, полидиметилсилоксаны, поливинилгалогены и

сополимеры, простые эфиры целлюлозы, целлюлозотриацетаты, хитозаны и сополимеры и/или смесей вышеуказанных полимеров.

27. Способ по п.1, причем в раствор паклитаксела в диметилсульфоксиде вводят еще одно другое биологически активное вещество, выбираемое из группы, состоящей из:

абдиксимаб, ацеметацин, ацетилвисмион В, акларубицин, адеметионин, адриамицин, азэцин, афромозон, акагерин, альдеслейкин, амидорон, аминоклутетемид, амсакрин, анакинра, анастрозол, анемонин, аноптерин, антимикотические средства, антитромботические средства, апоцимарин, аргатробан, аристолактам-All, аристороховая кислота, аскомицин, аспарагиназа, аспирин, аторвастатин, ауранофин, азатиоприн, азитромицин, баккатин, бафиломицин, базиликсимаб, бендамустин, бензокаин, берберин, бетулин, бетулиновая кислота, билобол, биспартенолидин, блеомицин, бомбрестатин, босвеллиновые кислоты и их производные, бруцеанола А, В и С, бриофиллин А, бусульфан, антитромбин, бивалирудин, кадхерины, камптотецин, капецитабин, о-карбамоилфеноксисукусная кислота, карбоплатин, кармустин, целекоксиб, цефарантин, церивастатин, СЕТР-ингибиторы, хлорамбуцил, хлороквинфосфат, циктоксин, ципрофлоксацин, цисплатин, кладрибин, кларитромицин, колхицин, конканамицин, коумадин, С-типы натрийуретических пептидов (СNP), кудраизофлавоноид А, куркумин, циклофосфамид, циклоспорин А, цитарабин, дакарбазин, даклизумаб, дактиномицин, дапсон, даунорубицин, диклофенак, 1,11-диметоксикантин-6-он, доцетаксел, доксорубицин, дунаимицин, эпирубицин, эпотилоны А и В, эритромицин, эстрамустин, этобозид, эверолимус, филграстим, флуробластин, флувастатин, флударабин, флударабин-5'-дигидрофосфат, фторурацил, фолимицин, фосфестрол, гемцитабин, галакинозид, гинкгол, гинкголовая кислота, гликозид 1а, 4-гидроксиоксициклофосфамид, идарубицин, ифостаид, жозамицин, лапахол, ломустин, ловастатин, мелфалан, мидекамицин, митоксантрон, нимустин, питавастатин, правастатин, прокарабазин, митомицин, метотрексат, меркаптопурин, тиогуанин, оксалиплатин, иринотекан, топотекан, гидроксикарбамид, милтефодин, пентостатин, пегаспараза, экземестан, летрозол, форместан, митоксантроны, микофенолятмофетил, β-лапахон, подофиллотоксин, 2-этилгидразид подофилловой кислоты, молграмостим (rhuGM-CSF), пегинтерферон α-2b, ланограстим (r-HuG-CSF), макрогол, селестин (цитокиновый антагонист), ингибиторы цитокинина, СОХ-2-ингибитор, ангиопептин, ингибирующие пролиферацию мышечных клеток моноклональные антитела, bFGF-антагонисты, пробуккол, простагландины, 1-гидрокси-11-метоксикантин-6-он, скополектин, доноры NO, пентаэритритилтетранитрат и синденоимины, S-нитрозопроизводные, тамоксифен, стауроспорин, β-эстрадиол, α-эстрадиол, эстриол, эстрон, этинилэстрадиол, медроксипрогестерон, эстрадиолципионаты, эстрадиолбензоаты, траниласт, камебакауриин и другие терпеноиды, используемые в раковой терапии, верапамил, ингибиторы тирозинкиназы (тирфостини), паклитаксел и его производные, 6-α-гидрокси паклитаксел, таксотеры, мофебутазон, лоназолак, лидокаин, кетопрофен, мефенаминокислота, пироксикам, мелоксикам, пеницилламин, гидроксихлороквин, натрийауротиомалат, оксацепрол, β-ситостерин, миртекаин, полидоканол, нонивамид, левоментол, эллиптицин, D-24851 (Калбиохем), колцеид, цитохалазин А-Е, инданоцин, нокадазолы, бацитрацин, антагонисты рецептора витронектина, азеластин, стимулятор гуанидилциклазы, тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 и -2, свободные нуклеиновые кислоты, инкорпорированные в вирусы-переносчики нуклеиновые кислоты, фрагменты ДНК и РНК, ингибитор-1 плазминогенного активатора, ингибитор-2 плазминогенного активатора, антисмысловые олигонуклеотиды, VEGF-ингибиторы, IGF-1, биологически активные вещества из

группы антибиотиков, цефадроксил, цефазолин, цефаклор, цефотиксин, тобрамицин, гентамицин, пенициллины, диклоксациллин, оксациллин, сульфонамиды, метронидазол, эноксопарин, гепарин, гирудин, РРАСК, протамин, проурокиназа, стрептокиназа, варфарин, урокиназа, вазодилататоры, дипирамидол, трапидил, нитропруссиды, антагонисты PDGF, триазолпиримидин, серамин, АСЕ-ингибиторы, каптоприл, цилазаприл, лизиноприл, эналаприл, лозартан, ингибиторы тиопротеазы, простациклин, вапипрост, α -, β - и γ -интерферон, антагонисты гистамина, блокаторы серотонина, ингибиторы апоптоза, регуляторы апоптоза, галофугинон, нифедипин, токоферол, траниласт, молсидомин, полифенолы чая, эпикатехингаллат, эпигаллокатехингаллат, лефлуномид, этанерцепт, сульфазалазин, этопозид, диклоксациллин, тетрациклин, триамцинолон, мутамицин, прокаинимид, ретиноловая кислота, квинидин, дизопиримид, флекаинид, пропафенон, сотолол, природные и синтетические полученные стероиды, инотодиол, маквирозид А, галакинозид, мансонин, стрелбозид, гидрокортизон, бетаметазон, дексаметазон, нестероидные вещества (NSAIDS), фенорпрофен, ибупрофен, индометацин, напроксен, фенилбутазон, противовирусные средства, ацикловир, ганцикловир, зидовудин, клотримазол, флуцитозин, гризеофулвин, кетоконазол, миконазол, нистатин, тербинафин, антипрозоальные средства, хлороквин, мефлоквин, квинин, природные терпеноиды, гиппокаэскулин, баррингтогенол-С21-ангелат, 14-дегидроагростистахин, агроскерин, агростистахин, 17-гидроксиагростистахин, оватодиолиды, 4,7-оксициклоанизомеловая кислота, бакхариноиды В1, В2, В3 и В7, тубеимозид, бруцеантинозиды С, жаданзиозиды N и P, изодезоксиэлефантопин, томенфантопин А и В, коронарин А, В, С и D, урсоловая кислота, гиптатовая кислота А, изоиридогерманал, маитенфолиол, эффузантин А, эксцизанин А и В, лонгикаурин В, скульпонеатин С, камебаунин, лейкаменин А и В, 13,18-дегидро-6-альфа-сенециоилоксихапаррин, таксамаирин А и В, регенилол, триптолид, цимарин, гидроксианооптерин, протоанемонин, хелибуруинхлорид, синококулин А и В, дигидронитидин, нитидинхлорид, 12-бета-гидроксипрегнадиен-3,20-дион, геленалин, индуцин, индицин-N-оксид, лазиокарпин, инотодиол, подофиллотоксин, жустицидин А и В, ларреатин, маллотерин, маллотохроманол, изобутирилмаллотохроманол, маквирозид А, мархантин А, маитансин, ликоридицин, маргетин, панкратистатин, лириоденин, биспертенолидин, оксоушинсунин, периплокозид А, урсоловая кислота, дезоксипсороспермин, психорубин, рицин А, сангвинарин, манвувейсовая кислота, метилсорбифолин, сфателиахромен, стизофиллин, мансонин, стрелбозид, дигидроузамбараензин, гидроксиузамбарин, стрихнопентамин, стрихнофиллин, узамбарин, узамбарензим, лириоденин, оксоушинсунин, дафноретин, ларицирезинол, метоксиларицирезинол, сирингарезинол, сиролimus (рапамицин), соматостатин, такролимус, рокситромицин, тролеандомицин, симвастатин, розувастатин, винбластин, винкристин, виндезин, тенипозид, винорелбин, тропфосфамид, тресульфамид, тремозоломид, тиотепа, третиноин, спирамицин, умбеллиферон, дезацетилвисмион А, висмион А и В, зеорин.

28. Дилатируемый катетер-баллон с нанесенным покрытием, получаемый согласно способу по любому из пп.1-27.

29. Дилатируемый катетер, включающий дилатируемый катетер-баллон с нанесенным покрытием по п.28.

30. Дилатируемый катетер по п.29, дополнительно включающий стент с нанесенным покрытием или без покрытия стент, надетый на дилатируемый катетер-баллон с нанесенным покрытием.