

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
5. Dezember 2013 (05.12.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/178820 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation:
A61L 29/08 (2006.01) *A61L 29/16* (2006.01)
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/061352
- (22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juni 2013 (03.06.2013)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2012 010 800.1 1. Juni 2012 (01.06.2012) DE
- (72) Erfinder; und
- (71) Anmelder : RÜBBEN, Alexander [DE/MC]; 6 Lacets
Saint Leon, MC-98000 Monaco (MC).
- (74) Anwalt: SCHÖNEBORN, Holger; Schneiders &
Behrendt, Huestraße 23, 44787 Bochum (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP,

KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

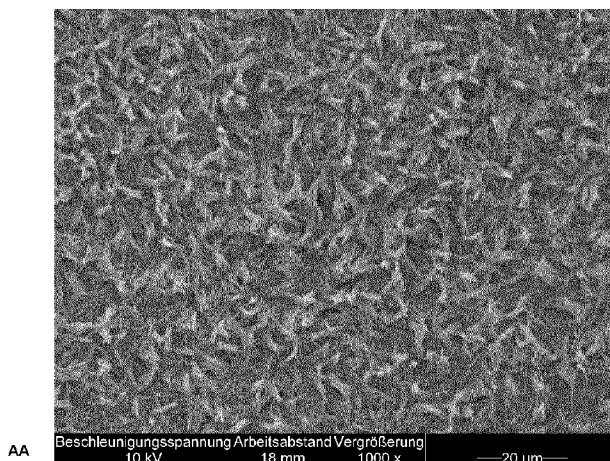
(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: COATING OF BALLOON CATHETERS

(54) Bezeichnung : BESCHICHTUNG VON BALLONKATHETERN



AA Acceleration voltage 10 kV; Working distance 18 mm; Magnification 1000 x

Wirkstoffs benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit einer

(57) Abstract: The invention relates to a method for coating the balloon of a balloon catheter, wherein the surface of the balloon is at least partially wetted with a first solution of an active ingredient, the part of the surface of the balloon wetted with the first solution of the active ingredient is wetted with a liquid containing water and/or at least one alcohol, and the part of the surface of the balloon wetted with the first solution and the liquid containing water and/or at least one alcohol is wetted with an additional solution that contains a polysaccharide. In this way, the balloon is provided with an active ingredient layer, which during the balloon dilatation is effectively applied to the vessel inner wall due to the embrittlement of the surface and causes a slowed, long lasting release of the active ingredient.

Figur 2 (57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Beschichtung des Ballons eines Ballonkatheters, wobei die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer ersten Lösung eines Wirkstoffs benetzt wird, der mit der ersten Lösung des

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit benetzt wird und der mit der ersten Lösung und der Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit einer weiteren Lösung benetzt wird, die ein Polysaccharid enthält. Auf diese Weise wird der Ballon mit einer Wirkstoffschicht versehen, die bei der Ballondilatation zum einen aufgrund der Versprödung der Oberfläche effektiv auf die Gefäßinnenwand appliziert wird und zum anderen eine verzögerte, lang anhaltende Wirkstofffreisetzung bewirkt.

Beschichtung von Ballonkathetern

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Beschichtung des Ballons eines
5 Ballonkatheters, wobei die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer
ersten Lösung eines Wirkstoffs benetzt wird und der mit der ersten Lösung eines
Wirkstoffs benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit einer Wasser und/oder
mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit benetzt wird. Darüber hinaus
betrifft die Erfindung den Ballon sowie den Ballonkatheter selbst.

10 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
15 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, so dass ein
ungestörter Blutfluss wieder möglich ist. Um eine erneute Gefäßverengung zu
verhindern, wird darüber hinaus zum Teil ein Stent implantiert, der das Gefäß
20 offenhalten soll. Nach Zusammenfallen des Ballons wird der Ballonkatheter
zurückgezogen und aus dem Gefäßsystem entfernt, während ein evtl.
implantierter Stent im Gefäßsystem verbleibt.

Im Rahmen der Angioplastie kann es, nachdem der Ballonkatheter wieder
entfernt wurde, zu einer erneuten Verengung des Gefäßes (Restenose)
25 kommen, die auf Zellproliferation zurückzuführen ist, d. h. Zellen wachsen in das
Gefäßlumen hinein und sorgen wiederum für eine Behinderung des Blutflusses.

Um dies zu verhindern, werden mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter eingesetzt, mit denen ein Medikament auf die Gefäßinnenwand an der Stelle der Stenose aufgebracht wird, wobei das Medikament meist proliferationshemmend wirkt und ein erneutes Überwuchern und eine Restenose verhindert werden soll.

- 5 Typischerweise wird ein in einem Lösungsmittel gelöster Wirkstoff auf die Oberfläche des Ballons des Ballonkatheters aufgebracht, wobei das Lösungsmittel anschließend verdunstet. Der Wirkstoff befindet sich dann als Schicht auf der Oberfläche und kann während der Ballondilatation appliziert werden. Als problematisch hat sich dabei das Haften des Wirkstoffs auf dem
10 Ballon erwiesen.

- 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
15 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.

- In dem Dokument US 6,129,705 wird ein Ballonkatheter beschrieben, dessen
20 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.

- 25 Grundsätzlich ist es wünschenswert, wenn die Oberfläche des Ballons des Ballonkatheters eine homogene und reproduzierbare Medikamentenbeladung aufweist und sich gleichzeitig durch eine gleichmäßige Medikamentenabgabe an das umliegende Gewebe im Körper auszeichnet.

- Gemäß einem in der WO 2010/009904 A2 beschriebenen Verfahren soll die
30 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 sorgt im Vergleich zu
5 Oberflächenbeschichtungen, die nur durch Behandlung mit einer ersten Lösung erzielt wurden.

Als problematisch hat sich in der Vergangenheit jedoch herausgestellt, dass ein erheblicher Teil des Wirkstoffs beim Einbringen des Ballonkatheters in das Blutgefäß oder innerhalb eines verhältnismäßig kurzen Zeitraums danach vom
10 Blutstrom mitgerissen wird und damit für die beabsichtigte Wirkung nicht mehr zur Verfügung steht. Nach Entfernung des Ballonkatheters nimmt die Wirkstoffabgabe sehr rasch ab.

Es stellt sich daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Beschichtung des Ballons eines Ballonkatheters bzw. einen Ballon/Ballonkatheter zur Verfügung zu
15 stellen, mit dem eine verbesserte Langzeitwirkung erzielt werden kann.

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 eines Wirkstoffs benetzt wird, der mit der ersten Lösung des Wirkstoffs benetzte Teil der Oberfläche des
20 Ballons mit einer Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit benetzt wird und der mit der ersten Lösung und der Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit einer weiteren Lösung benetzt wird, die ein Polysaccharid enthält.

Beim Einsatz des erfindungsgemäßen Ballonkatheters wird dieser in das Blutgefäßsystem eingeführt und durch Aufblasen an die Innenwand des Gefäßes angepresst. Dabei wird ein Großteil der Beschichtung auf die Innenwand übertragen. Nach Ablassen des Drucks und Entfernung des Ballonkatheters aus dem Gefäßsystem dringt der innerhalb der Beschichtung
25 aufgebrauchte Wirkstoff nach und nach in das Gefäßgewebe ein, wobei auch
30 48 h nach Dilatation des Ballons noch Wirkstoffkonzentrationen im behandelten

Gefäßgewebe vorliegen, welche 10 bis 50 %, vorzugsweise mindestens 20 % der Konzentration entsprechen, die 2 h nach der Behandlung vorgelegen haben, wie bei Tierversuchen am Schwein nachgewiesen werden konnte.

5 Es hat sich überraschend herausgestellt, dass die Polysaccharidbeschichtung ähnlich einem Klebstoff auf der Innenwand des behandelten Gefäßes wirkt, d. h. der Wirkstoff haftet erheblich besser auf der Gefäßwand und wird weniger leicht vom Blutstrom mitgerissen. Entsprechend kann der Wirkstoff über einen langen Zeitraum seine Wirkung entfalten und aus der Polysaccharidbeschichtung nach und nach in das Gewebe des Gefäßes gelangen. Es konnte gezeigt werden,
10 dass selbst nach einigen Wochen noch signifikante Wirkstoffkonzentrationen nachweisbar sind.

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
15 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
20 werden und eine langanhaltende Wirkstoffkonzentration bewirken. Es wird vermutet, dass bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zunächst die Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltende Flüssigkeit für eine Versprödung der Wirkstoffbeschichtung sorgt und sich die anschließend aufgetragenen Polysaccharid-Moleküle zwischen den Wirkstoffmolekülen
25 ablagern und so für eine homogene Verteilung des Wirkstoffs in der Polysaccharid-Matrix sorgen. Bei durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Ballonen wird der Wirkstoff vorteilhafterweise vom im letzten Schritt aufgetragenen Polysaccharid bedeckt.

30 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 langgestreckte, 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 Zufuhrumen handeln, das sich über die Länge des Ballonkatheters erstreckt.

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 selbstexpandierend 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.

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.

Im erfindungsgemäßen Verfahren wird die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer ersten Lösung eines Wirkstoffs benetzt. Anschließend wird der mit der ersten Lösung eines Wirkstoffs benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit einer Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit benetzt.

Durch das Benetzen der Oberfläche des Ballons mit der ersten Lösung eines Wirkstoffs wird auf der Oberfläche eine lackartige, transparente Wirkstoffschicht erzeugt, die als Basis für eine homogene und reproduzierbare Wirkstoffbeladung dient. Während des Benetzens kann das Ballonmaterial, insbesondere im Fall der Verwendung von Methylenchlorid, Lösungsmittel aufnehmen, das unter Normalbedingungen innerhalb weniger Stunden wieder abgegeben wird.

Die durch Behandlung mit der ersten Lösung erzeugte Beschichtung 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 bei Reibung ermöglicht als im Falle einer Beschichtung nur durch Benetzen der Oberfläche des Ballons mit der ersten Lösung des Wirkstoffs.

Auch das Polysaccharid in der weiteren 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 gut löst, die bereits aufgebrachte Wirkstoffschicht jedoch nicht wieder abträgt. Darüber hinaus sorgt der

organische Anteil in der Lösung für eine rasche Trocknung nach der Benetzung. Die Konzentration des Alkohols bzw. der Alkohole in der weiteren 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
5 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.

Die mittlere Molmasse des Polysaccharids beträgt zweckmäßigerweise 10.000 bis 100.000.000 Da. Als besonders zweckmäßig hat sich eine mittlere
10 Molmasse zwischen 20.000 und 80.000 Da herausgestellt. Bevorzugt sind verzweigte Polysaccharide. Der Polysaccharid-Gehalt der weiteren Lösung beträgt vorzugsweise 1 bis 15 Gew.-%, weiter bevorzugt 2 bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt 3 bis 8 Gew.-%.

Bei dem Polysaccharid handelt es sich bevorzugt um ein verzweigtes
15 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
20 finden sie als Blutplasma-Ersatzmittel oder als Träger in der Chromatographie.

Bei dem Dextran kann es sich insbesondere um ein natürliches Dextran handeln. Besonders bevorzugt ist Dextran 40 mit einer mittleren Molmasse von ca. 40.000 Da.

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

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
30 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.

- 5 Die erste Lösung kann hinsichtlich des Wirkstoffs gesättigt sein. Als Lösungsmittel 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.
- 10 Möglich ist auch die Verwendung von Lösungsmittelgemischen. Vorzugsweise handelt es sich um eine Lösung des Wirkstoffs in Methylenchlorid.

- Sämtliche Benetzungen der Oberfläche des Ballons mit einer Flüssigkeit (erste Lösung, Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltende Flüssigkeit oder ein Polysaccharid enthaltende weitere Lösung) können durch Eintauchen
- 15 des Ballons in die Flüssigkeit 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 bis zu 10 mm/s aus der ersten Lösung herausgezogen werden. Noch günstiger ist es, wenn das Herausziehen
- 20 mit einer Geschwindigkeit von weniger als 5 mm/s, vorzugsweise mit einer Geschwindigkeit zwischen 0,5 mm/s und 2 mm/s erfolgt. Durch das langsame Herausziehen wird ein langsames Trocknen der Oberfläche erreicht.

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

- 25 Zudem kann die Oberfläche des Ballons vor dem Benetzen mit der ersten Lösung eines Wirkstoffs 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
- 30 Aufrauen strukturiert bzw. profiliert werden. Vorteilhafterweise werden durch das Vergrößern der Oberfläche des Ballons auf der Oberfläche Vertiefungen mit

einer Tiefe von 5 - 50 μm und einem Durchmesser von 5 - 50 μm erzeugt. Die Profilierung sorgt für eine Verbesserung der Aufnahmefähigkeit des Wirkstoffs sowie des Polysaccharids.

5 Weiterhin kann die Oberfläche des Ballons nach dem Benetzen mit der ersten Lösung des Wirkstoffs und vor dem Benetzen mit der Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit mit einer zusätzlichen Lösung desselben 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
10 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 bei Reibung im Vergleich zu der durch das Benetzen mit der ersten Lösung entstandenen lackartigen Oberfläche.

15 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.

Bei der zusätzlichen Lösung kann es sich zum Beispiel um eine Lösung des
20 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
25 zusätzliche Lösung benetzt werden, ebenso möglich sind jedoch andere Techniken wie Besprühen.

Die Oberfläche des Ballons kann zudem nach dem Benetzen mit der ersten Lösung, dem Benetzen mit der zusätzlichen Lösung, dem Benetzen mit der Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit und/oder
30 nach dem Benetzen mit der ein Polysaccharid enthaltenden weiteren Lösung 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.

- 5 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. 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 10 Methylprednisolon, Dexamethason oder Östradiol verwendet werden. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Paclitaxel bzw. Paclitaxelderivaten.

- Die Beschichtung des Ballons mit dem Wirkstoff erfolgt vorzugsweise ohne Einsatz von Lösungsvermittlern. Als solche sind z. B. bekannt: 20 Phosphatidylcholin, polyethoxyliertes Rizinusöl, Cardiolipin, Cholesterol sowie Gemische hieraus.

- Der erfindungsgemäße Ballon eines Ballonkatheters umfasst eine Oberfläche, die zumindest teilweise eine Beschichtung mit einem Wirkstoff aufweist. Die Beschichtung ist in dem gesamten beschichteten Bereich homogen und spröde 25 ausgestaltet, wobei sich auf der Außenseite der Beschichtung ein Überzug mit dem aufgetragenen Polysaccharid befindet. Das Polysaccharid bedeckt somit sowohl den Wirkstoff als auch den Ballon. Die Oberfläche kann insbesondere eine kreideartige, ggf. auch nicht-kristalline Struktur besitzen. Zudem kann die Oberfläche des Ballons sowohl vollständig als auch nur teilweise beschichtet 30 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 mit einem Wirkstoff erfindungsgemäß beschichtet sein. Der erfindungsgemäße Ballon lässt sich mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens herstellen. Er gewährleistet eine homogene und hohe Medikamentenabgabe an das umliegende Gewebe im Körper, die aufgrund der außen aufgetragenen Beschichtung mit einem Polysaccharid lange anhält.

Der erfindungsgemäße Ballonkatheter umfasst den zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen Ballon und weist dieselben Vorteile wie der erfindungsgemäße Ballon auf.

10 **Beispiel**

Ein herkömmlicher Ballon eines Ballonkatheters wird zunächst vorgereinigt. Der Ballon wird in expandiertem Zustand in eine Lösung von Paclitaxel in Methylenchlorid getaucht. Die Konzentration des Paclitaxel beträgt 200 mg/ml, die Eintauchzeit 10 s. Anschließend lässt man den langsam herausgezogenen Ballon für 30 s trocknen.

Im zweiten Schritt wird der Ballon im expandierten Zustand für 30 s in eine wässrige Ethanollösung (55 % (v/v)) getaucht. Anschließend lässt man für 120 s trocknen.

Im dritten Schritt wird der Ballon im expandierten Zustand für 10 s in eine Dextran-Lösung getaucht. Das Dextran ist in wässrigem Ethanol (55 % (v/v)) gelöst.

Sämtliche Schritte werden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Das Ergebnis ist in den beigefügten Figuren gezeigt.

Es zeigen:

12

Fig. 1: Eine elektronenmikroskopische Aufnahme der Beschichtung nach Eintauchen in die erste Lösung und

5

Fig. 2: eine elektronenmikroskopische Aufnahme der Beschichtung nach Eintauchen in die Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltende Flüssigkeit.

10 In Figur 1 ist die Oberfläche eines Ballonkatheters nach Eintauchen in die erste, den Wirkstoff enthaltende Lösung dargestellt. Es handelt sich um eine elektronenmikroskopische Aufnahme. Man erkennt eine lackartige Oberfläche.

In Figur 2 ist dieselbe Oberfläche nach Eintauchen in eine wässrige Ethanollösung (55 % (v/v)) dargestellt. Die Oberfläche ist erkennbar spröder, was für eine verbesserte Wirkstoffabgabe an die Gefäßwand sorgt.

15

Patentansprüche

1. Verfahren zur Beschichtung des Ballons eines Ballonkatheters, wobei

- die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer ersten Lösung
5 eines Wirkstoffs benetzt wird und

- der mit der ersten Lösung des Wirkstoffs benetzte Teil der Oberfläche
des Ballons mit einer Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden
Flüssigkeit benetzt wird,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t,
10 dass der mit der ersten Lösung und der Wasser und/oder mindestens einen
Alkohol enthaltenden Flüssigkeit benetzte Teil der Oberfläche des Ballons mit
einer weiteren Lösung benetzt wird, die ein Polysaccharid enthält.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die
Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltende Flüssigkeit einen
15 Alkohol und/oder ein Keton enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 2, 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.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass
20 die Flüssigkeit Ethanol, Methanol, Aceton und/oder Isopropanol enthält.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die weitere Lösung einen oder mehrere Alkohole enthält.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration des Alkohols in der weiteren Lösung 10 bis 70 % (v/v), bevorzugt
5 30 bis 65 % (v/v), weiter bevorzugt 50 bis 60 % (v/v) in Wasser beträgt.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die weitere Lösung Ethanol, Methanol und/oder Isopropanol enthält.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Molmasse des Polysaccharids 10.000 bis
10 100.000.000 Da beträgt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Molmasse des Polysaccharids 20.000 bis 80.000 Da beträgt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Polysaccharid ein Dextran ist.

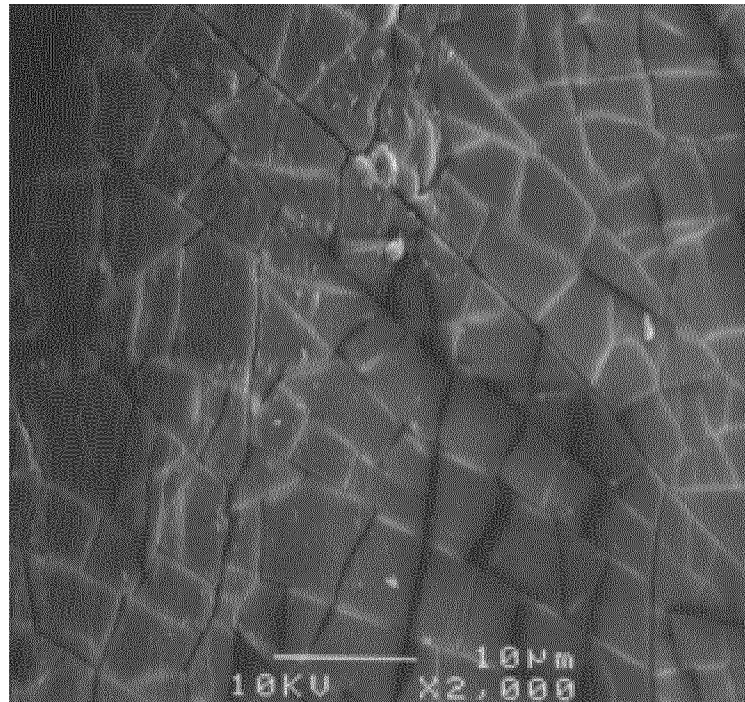
15 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der verwendete Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe: Tretinoin, Orphanrezeptoragonisten, Elafinderivate, Corticosteroide, Steroidhormone, Paclitaxel, Rapamycin, Tacrolimus, hydrophobe Proteine und/oder zellproliferationsverändernde Substanzen.

20 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche des Ballons nach dem Benetzen mit der ersten Lösung des Wirkstoffs und vor dem Benetzen mit der Wasser und/oder mindestens einen Alkohol enthaltenden Flüssigkeit mit einer zusätzlichen Lösung desselben oder eines anderen Wirkstoffs benetzt wird.

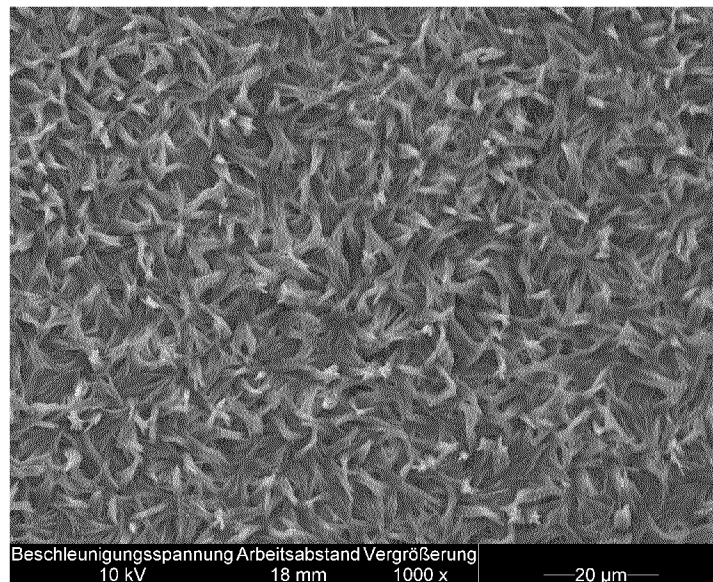
13. Ballon eines Ballonkatheters, dessen Oberfläche zumindest teilweise eine Beschichtung mit einem Wirkstoff aufweist, erhältlich durch ein Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12.

14. Ballonkatheter umfassend einen Ballon nach Anspruch 13.

5 15. Ballonkatheter nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff auf der Oberfläche des Ballons angeordnet ist und das Polysaccharid den Wirkstoff bedeckt.



Figur 1



Figur 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/061352

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61L29/08 A61L29/16
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 10 2007 003184 A1 (ORLOWSKI MICHAEL [DE]) 24 July 2008 (2008-07-24) claims 1,20	1-15
X	DE 10 2008 034826 A1 (RUEBBEN ALEXANDER [DE]) 28 January 2010 (2010-01-28) page 2, paragraph 6-11 page 3, paragraph 13 claims 1,2,15	1-9, 11-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 September 2013

Date of mailing of the international search report

26/09/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, Georg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/061352

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102007003184 A1	24-07-2008	BR PI0806821 A2	13-09-2011
		DE 102007003184 A1	24-07-2008
		EP 2125060 A2	02-12-2009
		RU 2009131729 A	27-02-2011
		US 2010145266 A1	10-06-2010
		WO 2008089730 A2	31-07-2008

DE 102008034826 A1	28-01-2010	DE 102008034826 A1	28-01-2010
		EP 2303347 A2	06-04-2011
		JP 2011528593 A	24-11-2011
		US 2011190696 A1	04-08-2011
		WO 2010009904 A2	28-01-2010

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 INV. A61L29/08 A61L29/16
 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61L

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 10 2007 003184 A1 (ORLOWSKI MICHAEL [DE]) 24. Juli 2008 (2008-07-24) Ansprüche 1,20	1-15
X	DE 10 2008 034826 A1 (RUEBBEN ALEXANDER [DE]) 28. Januar 2010 (2010-01-28) Seite 2, Absatz 6-11 Seite 3, Absatz 13 Ansprüche 1,2,15	1-9, 11-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. September 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/09/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, Georg

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/061352

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 102007003184 A1	24-07-2008	BR PI0806821 A2	13-09-2011
		DE 102007003184 A1	24-07-2008
		EP 2125060 A2	02-12-2009
		RU 2009131729 A	27-02-2011
		US 2010145266 A1	10-06-2010
		WO 2008089730 A2	31-07-2008

DE 102008034826 A1	28-01-2010	DE 102008034826 A1	28-01-2010
		EP 2303347 A2	06-04-2011
		JP 2011528593 A	24-11-2011
		US 2011190696 A1	04-08-2011
		WO 2010009904 A2	28-01-2010
