(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
7. Juni 2012 (07.06.2012)

WIPO | PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2012/072074 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61L 29/08 (2006.01) *A61L 29/16* (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2011/075300

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Dezember 2011 (05.12.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
20 2010 016 123.1
4. Dezember 2010 (04.12.2010) DE
10 2011 000 340.1
26. Januar 2011 (26.01.2011) DE
10 2011 051 059.1 14. Juni 2011 (14.06.2011) DE

(72) Erfinder; und
(71) Anmelder : **RÜBBEN, Alexander** [DE/MC]; 6 Lacets Saint Leon, MC-98000 Monaco (MC).

(74) Anwalt: **SCHÖNEBORN, Holger**; Schneiders & Behrendt, Huestr. 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, 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, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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, MD, 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, 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 AND COATING METHOD FOR THE BALLOON OF A BALLOON CATHETER, AND BALLOON CATHETER WITH COATED BALLOON

(54) **Bezeichnung** : BESCHICHTUNG UND BESCHICHTUNGSVERFAHREN FÜR DEN BALLON EINES BALLONKATHETERS SOWIE BALLONKATHETER MIT BESCHICHTETEM BALLON

(57) **Abstract**: The invention relates to an active-substance-containing coating for the balloon of a balloon catheter, to a balloon of a balloon catheter with the coating, and to a balloon catheter with such a balloon. The invention further relates to the use of the coating for a balloon of a balloon catheter, and to a method for coating an active-substance-coated balloon and for producing an agent for modifying the release of an active substance applied to a surface of the balloon of a balloon catheter. A coating for a balloon of a balloon catheter is proposed which comprises at least one lipophilic active substance and an agent for modifying the release of active substance to a vessel that surrounds the balloon, wherein the agent for modifying the release of active substance is a polysaccharide having a molecular mass of 10,000 Da to 100,000,000 Da.

(57) **Zusammenfassung**: Die Erfindung betrifft eine wirkstoffhaltige Beschichtung für den Ballon eines Ballonkatheters, einen Ballon eines Ballonkatheters mit der Beschichtung sowie einen Ballonkatheter mit einem solchen Ballon. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Beschichtung für einen Ballon eines Ballonkatheters und ein Verfahren zur Beschichtung eines wirkstoffbeschichteten Ballons und zur Erzeugung eines Mittels zur Modifizierung der Abgabe eines auf eine Oberfläche des Ballons eines Ballonkatheters aufgebrachten Wirkstoffs. Es wird eine Beschichtung für einen Ballon für einen Ballonkatheter vorgeschlagen, welche wenigstens einen lipophilen Wirkstoff und ein Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe an ein den Ballon umgebendes Gefäß umfaßt, wobei das Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe ein Polysaccharid mit einer Molekularmasse von 10.000 Da bis 100.000.000 Da ist.

WO 2012/072074 A1

BESCHICHTUNG UND BESCHICHTUNGSVERFAHREN FÜR DEN BALLON EINES BALLONKATHETERS SOWIE BALLONKATHETER MIT BESCHICHTETEM BALLON

TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG

Die Erfindung betrifft eine Beschichtung für den Ballon eines Ballonkatheters, einen Ballon eines Ballonkatheters mit der Beschichtung sowie einen Ballonkatheter mit einem solchen Ballon. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Beschichtung für einen Ballon eines Ballonkatheters und ein Verfahren zur Beschichtung eines wirkstoffbeschichteten Ballons und zur Erzeugung eines Mittels zur Modifizierung der Abgabe eines auf eine Oberfläche des Ballons eines Ballonkatheters aufgebrachten Wirkstoffs.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Die sogenannten "minimal invasiven Verfahren" in der Medizin bieten Kardiologen und Radiologen Möglichkeiten zur Behandlung oder Diagnose von Gefäßen, können aber das Risiko einer Verdickung der Gefäßwand mit konsekutiver Lumeneinengung durch eine Zellproliferation bergen. Um diesem Risiko zu begegnen, sind Wirkstoffbeschichtungen zur Medikamentenabgabe von der Oberfläche des Ballons eines Ballonkatheters bekannt.

Die WO 2008/061642 A2 zeigt Verfahren, bei denen die Oberfläche eines Ballons eines Ballonkatheters chemisch oder durch Aufrauhen strukturiert beziehungsweise profiliert wird, um eine Wirkstoffbeschichtung auf dem Ballon zu verbessern.

Die WO 2009/124570 A1 zeigt ein Verfahren, bei dem ein Wirkstoff durch Anweichen der Oberfläche eines Ballons eines Ballonkatheters in die Oberfläche des Ballons eingebettet wird.

Die WO 2010/009904 A2 zeigt ein Verfahren, bei dem eine Wirkstoffbeschichtung auf der Oberfläche eines Ballons eines Ballonkatheters versprödet wird.

Zur Handhabung lipophiler Wirkstoffe, wie z.B. Paclitaxel, sind Lösungsvermittler bekannt. wie z.B. Phosphatidylcholin, polyethoxyliertes Rizinusöl oder ein Gemisch von Cardiolipin, Phosphatidylcholin und Cholesterol, mit denen Wirkstoffe in durch Lösungsvermittler in nach außen hydrophile Mizellen eingeschlossen werden können. Die EP 2253 337 A1 zeigt Wirkstoffkapseln in Polymerbeschichtungen von Katheterballons. Die WO 2010/136604 A1 zeigt Wirkstoffmizellen und, als Alternative, mittels Tensidlösungsvermittlern suspendierte Wirkstoffpartikel, die in Polymerbeschichtungen eingebracht werden. Die WO 00/32267 A2 und die US 2002/0123505 A1 zeigen Polymerbeschichtungen als Wirkstoffträger.

Zur Handhabung lipophiler Wirkstoffe bei der Einbettung in die Oberfläche eines Ballons eines Ballonkatheters lehrt die WO 2004/028610 A2 eine niedermolekulare Matrixsubstanz aus Zuckern mit einem Molekulargewicht kleiner 5000 Da, und die WO 2000/121840 A2 zeigt eine Schellackbeschichtung mit Paclitaxel. Die EP 1669092 A1 zeigt mit abgebautem Dextran beschichteten kolloidalen Magnetit als Träger für einen antihyperplastischen Wirkstoff.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, modifizierte Wirkstoffbeschichtungen mit lipophilen Wirkstoffen der Ballons von Ballonkathetern, insbesondere mit einer verzögerten bzw. langfristigen Wirkstoffabgabe nach Aufblasen und Anpressen eines Ballons an das den Ballon umgebende Gefäßgewebe, insbesondere mit geringem Aufwand für Reproduzierbarkeit, Qualitätssicherung und/oder Herstellung, zu ermöglichen. Vorzugsweise soll ermöglicht werden, den Wirkstoff so abzugeben, daß 48 Stunden nach Dilatation des Ballons noch Wirkstoffkonzentrationen in dem Gefäßgewebe vorliegen, das den Ballon bei der Dilatation umgeben hat, welche noch 1/2 bis 1/10, vorzugsweise 1/3 bis 1/5 der Wirkstoffkonzentrationen entsprechen, die zwei Stunden nach Dilatation des Ballons in dem Gefäßgewebe vorlagen, das den Ballon bei der Dilatation umgeben

hat. Weiter bevorzugt soll ermöglicht werden, den Wirkstoff derart langfristig abzugeben, daß mehrere Tage nach Dilatation des Ballons noch signifikante Wirkstoffkonzentrationen in demjenigen Gefäßgewebe vorliegen, das den Ballon bei der Dilatation umgeben hat. Die Erfindung soll auch einen entsprechend verbesserten Ballon für einen Ballonkatheter, einen Ballonkatheter mit einem entsprechend verbesserten Ballon sowie ein Verfahren zur Erzeugung eines Mittels zur Modifizierung der Abgabe eines auf einer Oberfläche eines Ballons eines Ballonkatheters aufgebrachten Wirkstoffs angeben, mittels welchem die Wirkstoffabgabe im Hinblick auf die o.g. verzögerte bzw. langfristige Abgabe positiv beeinflußt werden kann.

Unter einem weiteren Aspekt soll ermöglicht werden, den Wirkstoff so abzugeben, daß Wochen nach Dilatation des Ballons noch Wirkstoffkonzentrationen in dem Gefäßgewebe vorliegen.

Unter einem Aspekt der Erfindung ermöglicht die modifizierte Wirkstoffbeschichtung eine günstige Pharmakokinetik, gemäß der in dem Gewebe, das einen Ballon bei dessen Expansion umgeben hat, langfristig erhöhte und wirksame Wirkstoffkonzentrationen vorliegen.

Die Erfindung sieht auch Maßnahmen vor, damit das Mittel zur Modifizierung mit dem eigentlichen Wirkstoff besonders gut vermischt ist und/oder eine besonders feine Verteilung aufweist.

Entsprechend solchen Maßnahmen ist ein Aspekt der Erfindung ein Verfahren zur Erzeugung einer bioaktiven Oberfläche auf dem Ballon eines Ballonkatheters und ein anderer Aspekt eine die bioaktiven Oberfläche bildende Beschichtung und sie enthaltende Produkte.

Die oben genannte Aufgabe wird gelöst von einer lösungsvermittlerfreien Beschichtung für einen Ballon eines Ballonkatheters, welche wenigstens einen lipophilen Wirkstoff und ein Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe an ein den Ballon umgebendes Gefäß umfaßt, wobei das Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe ein Polysaccharid (polymeres Kohlenhydrat) mit einer mittleren

Molekularmasse von 10.000 Da bis 100.000.000 Da, insbesondere 20.000 Da bis 500.000 Da ist. Das Polysaccharid ist bevorzugt ein verzweigtes Polysaccharid.

Eine lösungsvermittlerfreie Beschichtung ist dabei eine Beschichtung, die ohne Zusatz von Lösungsvermittlern hergestellt ist.

Das Polysaccharid kann ein natürliches Polysaccharid oder ein modifiziertes Polysaccharid oder ein Gemisch aus verschiedenen Polysacchariden und/oder modifizierten Polysacchariden sein. Bevorzugt wird ein verzweigtes ggf. modifiziertes Polysaccharid eingesetzt. Als modifiziertes Polysaccharid kann insbesondere Hydroxyethylstärke (HES) eingesetzt werden.

Bevorzugt wird ein natürliches Dextran als Polysaccharid verwendet. Natürliche Dextrane werden industriell im allgemeinen enzymatisch durch Bakterien oder durch Hefen aus Saccharose hergestellt und besitzen mittlere Molekularmassen zwischen 10.000 und 50.000.000 Da.

Bei einer bevorzugten Durchführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens, bei dem Dextran als Polysaccharid verwendet wird, hat das Dextran eine Molekularmasse zwischen 20.000 und 80.000 Da. Besonders bevorzugt wird dabei Dextran 40 verwendet, ein Dextran mit einer mittleren Molekularmasse von etwa 40.000 Da.

Es wird vermutet, daß nach einer Gefäßdilatation durch einen Ballon mit einer erfindungsgemäßen Beschichtung, insbesondere mit einer erfindungsgemäßen dextranhaltigen Beschichtung, selbst nach Entnahme des Ballons an der Gefäßwand eine Polysaccharid- bzw. Dextranmatrix mit dem Wirkstoff haftet und eine Abgabe des Wirkstoffs aus dieser Matrix an das Gewebe des Gefäßes erfolgt, wobei die Abgabe durch diese Matrix verzögert bzw. langfristig erfolgt. Dabei ermöglicht insbesondere die Verwendung von Dextran mit einer mittleren Molekularmasse von 20.000 Da bis 80.000 Da, vorteilhaft 40.000 Da bis 80.000 Da und besonders bevorzugt von Dextran 40, eine langfristige Wirkstoffabgabe. So konnte durch Tierversuche am Schwein nachgewiesen werden, daß mit der Erfindung eine langfristige Wirkstofffreigabe derart erzielt werden konnten, daß 48

Stunden nach Dilatation des Ballons in dem Gefäßgewebe, das bei der Dilatation den Ballon umgeben hat, noch Wirkstoffkonzentrationen vorlagen, welche 1/2 bis 1/10, insbesondere 1/3 bis 1/5 der Wirkstoffkonzentration entsprachen, die zwei Stunden nach Dilatation des Ballons vorlagen.

Eine erfindungsgemäße Beschichtung kann durch zumindest teilweises Benetzen der Oberfläche eines mit einem lipophilen Wirkstoff beschichteten Ballons eines Ballonkatheters mit einer Lösung hergestellt werden. Diese Lösung besteht aus wenigstens einem Polysaccharid und wenigstens einem Lösungsmittel. Wird dann das Lösungsmittel von dem benetzten Ballon entfernt, so verbleibt auf dem Ballon eine Beschichtung gemäß der Erfindung.

Bei einer erfindungsgemäßen Beschichtung für einen Ballon eines Ballonkatheters mit einer Schicht eines lipophilen Wirkstoffs und wenigstens einem Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe an ein den Ballon umgebendes Gefäß, wobei das Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe ein Polysaccharid mit einer mittleren Molekularmasse von 10.000 Da bis 100.000.000 Da ist, liegt das Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe in Form einer Schicht vor, die direkt oder indirekt auf der dem Ballon abgewandten Seite der Wirkstoffschicht vorgesehen ist, was ebenfalls die oben genannte Aufgabe löst. Diese Beschichtung kann alle genannten Aspekte der lösungsvermittlerfreien Beschichtung aufweisen.

Bei einem erfindungsgemäßen Ballon eines Ballonkatheters kann der lipophile Wirkstoff vorteilhaft direkt auf der Oberfläche des Ballons angeordnet sein und das Polysaccharid den Wirkstoff und den Ballon bedecken. Der Ballon kann so unter Verwendung von herkömmlichen Standardballons mit Wirkstoffbeschichtung leicht insbesondere dadurch hergestellt werden,

- daß die wirkstoffbeschichtete Oberfläche des Ballons zumindest teilweise, vorzugsweise vollständig mit einer wenigstens ein oben genanntes Polysaccharid und wenigstens ein Lösungsmittel enthaltenden Lösung benetzt wird und
- daß das Lösungsmittel von dem Polysaccharid getrennt wird.

Zur Aufbringung des Wirkstoffs kann die Oberfläche des Ballons, insbesondere eine Polymeroberfläche, zumindest teilweise mit einer ersten Lösung eines

Wirkstoffes benetzt werden, insbesondere von Paclitaxel in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einer konventionellen Paclitaxel-Methylenchlorid-Lösung.

Anschließend kann zumindest der mit der ersten Lösung eines Wirkstoffes benetzte Teil der Oberfläche des Ballons erfindungsgemäß mit einer zweiten Lösung mit dem oben genannten Polysaccharid, vorzugsweise einer Dextranlösung benetzt werden, bei welcher ein Wasser-Alkoholgemisch als Lösungsmittel dient. Diese Lösung hat vorzugsweise einen Gehalt des Polysaccharids von 1 - 15 Gew.-%, weiter bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, weiter bevorzugt 3 - 8 Gew.-%, insbesondere 5 Gew.-%, wobei ein bevorzugtes Polysaccharid Dextran 40 ist. Das Wasser-Alkoholgemisch weist bevorzugt einen Alkoholgehalt von 25 - 50 Gew.-%, weiter bevorzugt 30 bis 45 Gew.-%, weiter bevorzugt 35 - 42 Gew.-%, insbesondere 39 Gew.-% auf, wobei der Alkoholgehalt vorzugsweise durch Ethanol gebildet ist.

Die mit der ersten Lösung eines Wirkstoffes benetzte Oberfläche des Ballons wird vorzugsweise schnell getrocknet, beispielsweise in 2 bis 7 Minuten.

Durch das Benetzen der Oberfläche des Ballons mit der ersten Lösung eines lipophilen Wirkstoffes und Trocknen wird auf der Oberfläche eine lackartige, transparente Wirkstoffschicht erzeugt. Diese Benetzung hat sich als Basis für eine homogene und reproduzierbare Wirkstoffbeladung erwiesen und dient vorteilhaft dem Aufbringen der gesamten Wirkstoffbeladung.

Durch das Benetzen mit der zweiten Lösung, vorzugsweise einer wäßrigen Dextran-Alkohol-Lösung wird die gesamte Beschichtung spröder und optisch weniger transparent, also milchiger. Die so erzeugte Oberfläche hat eine kreideartige, Konsistenz. Es wird vermutet, dass bei der erfindungsgemäßen Beschichtungsausbildung in der zweiten Lösung der Alkohol die Versprödung des Wirkstoffes ermöglicht und sich insbesondere Dextran-Moleküle zwischen den Molekülen des Wirkstoffes, insbesondere Paclitaxel ablagern können, um eine homogene feine Verteilung des Wirkstoffs in der Polysaccharid-Wirkstoff-

Beschichtung und dadurch eine besonders lange Wirkstoffabgabe an das umliegende Gewebe im Körper zu erreichen.

Die Langzeitfreisetzung ergibt vorzugsweise über 1 – 3 Wochen, insbesondere 1 - 2 Wochen nach Dilatation eines Ballons eines Ballonkatheters mit einer erfindungsgemäßen Wirkstoffbeschichtung eine Abgabe wirksamer Dosen des Wirkstoffs an Gewebe, das bei der Dilatation den Ballon umgab.

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.

Die Erfindung betrifft auch einen Ballonkatheter mit einem erfindungsgemäßen Ballon sowie eine Verwendung der erfindungsgemäßen Beschichtung für einen Ballon eines Ballonkatheters.

Ballons, die mit einer erfindungsgemäßen Beschichtung versehen werden können bzw. einem erfindungsgemäßen Verfahren unterzogen werden können, sind z.B. in den Druckschriften WO 2008/061642 A2, WO 2009/124570 A1 und WO 2010/009904 A2 gezeigt.

Erfindungsgemäß kann ein Mittel zur Modifizierung der Abgabe eines auf eine Oberfläche eines Ballons eines Ballonkatheters aufgebrachten lipophilen Wirkstoffs, dadurch ausgebildet werden,

- daß die Oberfläche eines Ballons eines Ballonkatheters zumindest teilweise mit einer wenigstens ein oben genanntes Polysaccharid und wenigstens ein Lösungsmittel enthaltenden Lösung benetzt wird und
- daß das Lösungsmittel von dem Polysaccharid getrennt wird.

Das Polysaccharid kann dabei ein natürliches Polysaccharid wie vorzugsweise Dextran, insbesondere Dextran mit einer mittleren Molekularmasse zwischen 20.000 und 80.000 Da, vorteilhaft 40000 - 80000 Da, oder ein modifiziertes Polysaccharid wie Hydroxyethylstärke (HES), insbesondere HES mit einer mittleren

Molekularmasse zwischen 100.000 und 400.000 Da, sein oder es kann ein Gemisch aus verschiedenen dieser Kohlenhydrate verwendet werden.

Dabei kann der Wirkstoff auf der Oberfläche des Ballons eine Struktur mit Vertiefungen bilden, wobei die Benetzung mit der Lösung und die Trennung von Lösungsmittel und Polysaccharid derart erfolgen, daß das Polysaccharid zumindest partiell in die Vertiefungen eindringt.

Das Lösungsmittel kann von dem Polysaccharid durch Trocknung getrennt werden.

Das Lösungsmittel kann Wasser oder ein wäßriges Lösungsmittelgemisch sein. Ein solches Lösungsmittelgemisch enthält vorzugsweise eine leicht flüchtige organische Komponente, insbesondere einen Alkohol, insbesondere Ethanol. Die Trocknung kann mit einer organischen Komponente wie Ethanol im Vergleich zu reinem Wasser als Lösungsmittel beschleunigt werden. Die organische Komponente ist vorteilhaft ein Alkohol, ein Keton oder eine andere organische Verbindung, die einen höheren Dampfdruck als Wasser aufweist und mit Wasser mischbar ist. Als Beispiele können Methanol, Ethanol, Isopropanol und Aceton genannt werden. Eine polare protische Lösungsmittelkomponente wie vorzugsweise Wasser ist vorteilhaft für die Lösung.

Die Lösung, mit der der Ballon benetzt wird, kann eine gesättigte Lösung sein.

Die Benetzung des Ballons geschieht vorzugsweise durch Eintauchen des zumindest teilweise aufgeblasenen Ballons in die Lösung.

Eine Trennung des Lösungsmittels durch Trocknung kann bevorzugt durch Verflüchtigenlassen an der Luft erfolgen. Maßnahmen wie Wärmezufuhr oder Erzeugen von Unterdruck sind dabei zur Ausbildung einer vorteilhaften Beschichtung nicht notwendig.

Der Ballon kann nach dem Entfernen des Lösungsmittels gefaltet oder zusammengerollt werden.

Als Wirkstoff können bei der Erfindung beispielsweise Tretinoin und/oder Tretinoinderivate und/oder Orphanrezeptoragonisten und/oder Elafinderivate und/oder Corticosteroide und/oder Steroidhormone und/oder Paclitaxel und/oder Sirolimus und/oder Paclitaxelderivate und/oder Rapamune und/oder Tacrolimus und/oder Proteine und/oder Peptide und/oder zellproliferationsverändernde Substanzen verwendet werden. Als Steroidhormone können insbesondere Methylprednisolon, Dexamethason oder Östradiol verwendet werden. Vorteilhaft werden allgemein zellproliferationsverändernde Substanzen als Wirkstoff verwendet.

BESCHREIBUNG BEVORZUGTER AUSFÜHRUNGSFORMEN

Beispiel 1:

Eine Dextranlösung mit 5 Gew.-% Dextran40 wurde hergestellt, wobei das Lösungsmittel ein Wasser-Ethanol-Gemisch mit 39 Gew.-% Ethanol war.

Es wurde ein mit einer Paclitaxelschicht versehener Ballon vom Typ ELUTAX 16350 der Aachen Resonance GmbH, D-52074 Aachen mit Abmessungen von 3,5 mm Durchmesser und 16 mm Länge und einer Paclitaxelbeschichtung mit einer Beladungskonzentration von 2 Microgramm/mm^2 verwendet. Der Ballon wurde in die Dextranlösung getaucht und mit einer Geschwindigkeit von 1 cm/Sekunde über seine Länge von 16 mm herausgezogen.

Nachdem der Ballon vollständig aus der Lösung herausgezogen war, wurde der Ballonkatheter an der Luft getrocknet.

Beispiel 2:

Im Tierversuch am Schwein wurde unter Betäubung an einem Tier jeweils in zwei vergleichbaren Gefäßen einmal eine Dilatation mit einem Ballon vom Typ ELUTAX 16350 und einmal eine Dilatation mit dem nach obigem Beispiel 1 erhaltenen Ballon vorgenommen. Das Tier wurde nach zwei Tagen getötet, worauf die den

Dilatationen unterzogenen Bereiche der Gefäße entnommen und kurz gespült wurden, um die Konzentration von Paclitaxel pro mg der entnommenen Gefäßproben 48 Stunden nach den Dilatationen zu bestimmen. 48 Stunden nach der jeweiligen Dilatation zeigte der mit dem Ballon des obigen Beispiels 1 dilatierte Gefäßbereich im Vergleich zu dem mit dem Ballon vom Typ ELUTAX 16350 dilatierten Gefäßbereich eine mehr als 100-fach höhere Paclitaxelkonzentration im Gewebe.

Dieses Ergebnis zeigt die Wirkung der Dextranschicht für die langfristige bzw. verzögerte Abgabe des Wirkstoffs Paclitaxel.

Patentansprüche

1. Lösungsvermittlerfreie Beschichtung für einen Ballon eines Ballonkatheters, welche wenigstens einen lipophilen Wirkstoff umfaßt, wobei
- die Beschichtung wenigstens ein Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe an ein den Ballon umgebendes Gefäß umfaßt und
- das Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe ein Polysaccharid mit einer mittleren Molekularmasse von 10.000 Da bis 100.000.000 Da ist.

2. Beschichtung für einen Ballon eines Ballonkatheters, umfassend:
- eine Schicht eines lipophilen Wirkstoffs und
- wenigstens ein Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe an ein den Ballon umgebendes Gefäß,
- wobei das Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe ein Polysaccharid mit einer mittleren Molekularmasse von 10.000 Da bis 100.000.000 Da ist,
dadurch gekennzeichnet, daß
- das Mittel zur Modifizierung der Wirkstoffabgabe in Form einer Schicht vorliegt, die auf der dem Ballon abgewandten Seite der Schicht des lipophilen Wirkstoffs aufgebracht ist.

3. Beschichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid ein natürliches Polysaccharid, insbesondere ein natürliches Dextran, oder ein modifiziertes Polysaccharid oder ein Gemisch aus verschiedenen dieser Polysaccharide ist.

4. Beschichtung nach Anspruch 3, wobei das Polysaccharid ein natürliches Dextran ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Dextran eine mittlere Molekularmasse zwischen 20.000 und 80.000 Da hat.

5. Ballon für einen Ballonkatheter, umfassend eine Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4.

6. Ballon nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff auf einer Oberfläche des Ballons angeordnet ist und das Polysaccharid den Wirkstoff bedeckt.

7. Ballonkatheter, umfassend einen Ballon nach einem der Ansprüche 5 oder 5.

8. Verwendung einer Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 für einen Ballon eines Ballonkatheters.

9. Verfahren zur Beschichtung eines auf einer Oberfläche mit einem lipophilen Wirkstoff beschichteten Ballons eines Ballonkatheters,
dadurch gekennzeichnet,
- daß die wirkstoffbeschichtete Oberfläche des Ballons zumindest teilweise, vorzugsweise vollständig mit einer wenigstens ein Polysaccharid mit einer mittleren Molekularmasse von 10.000 Da bis 100.000.000 Da und wenigstens ein Lösungsmittel enthaltenden Lösung benetzt wird und
- daß das Lösungsmittel von dem Polysaccharid getrennt wird.

10. Verfahren zur Erzeugung eines Mittels zur Modifizierung der Abgabe eines auf einer Oberfläche eines Ballons eines Ballonkatheters aufgebrachten lipophilen Wirkstoffs,
dadurch gekennzeichnet,
- daß die Oberfläche des Ballons zumindest teilweise mit einer wenigstens ein Polysaccharid mit einer mittleren Molekularmasse von 10.000 Da bis 100.000.000 Da und ein Lösungsmittel enthaltenden Lösung benetzt wird und
- daß das Lösungsmittel unter Ausbildung einer Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 von dem Polysaccharid getrennt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, wobei der Wirkstoff auf der Oberfläche des Ballons eine Struktur mit Vertiefungen bildet, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennung von Lösungsmittel und Polysaccharid derart erfolgt, daß das Polysaccharid zumindest partiell in die Vertiefungen eindringt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysaccharid ein natürliches Polysaccharid, insbesondere ein natürliches Dextran, oder ein modifiziertes Polysaccharid oder ein Gemisch dieser Polysaccharide ist.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das Polysaccharid ein natürliches Dextran ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Dextran eine mittlere Molekularmasse zwischen 20.000 und 80.000 Da hat.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel von dem Polysaccharid durch Trocknung getrennt wird.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein wäßriges Lösungsmittelgemisch ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2011/075300

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, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/065481 A1 (CHUDZIK STEPHEN J [US] ET AL) 22 March 2007 (2007-03-22) paragraph [0014] paragraph [0022] - paragraph [0023] paragraph [0162] paragraph [0196] paragraph [0209] paragraph [0231] paragraph [0255] paragraph [0257] ----- -/--	1-10, 12-15

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
15 May 2012	22/05/2012

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Zalfen, Alina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2011/075300

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/136604 A1 (DSM IP ASSETS BV [NL]; LEBOUILLE JEROME [BE]; DIAS AYLVIN [NL]) 2 December 2010 (2010-12-02)	1-10, 12-15
Y	page 2, lines 8-15 page 3, lines 11-19 page 4, line 30 - page 5, line 6 page 5, lines 20-34 page 8, lines 14-19 page 16, lines 3-7 page 16, line 32 - page 17, line 4 page 18, lines 13-16 page 19, lines 2-10	11

Y	DE 10 2007 003184 A1 (ORLOWSKI MICHAEL [DE]) 24 July 2008 (2008-07-24) paragraph [0030] - paragraph [0031]	11

A	US 2008/021385 A1 (BARRY JAMES J [US] ET AL) 24 January 2008 (2008-01-24) paragraph [0009] paragraph [0032] paragraph [0035] - paragraph [0037] paragraph [0041] - paragraph [0042] paragraph [0044]	1-15

A	US 2010/209471 A1 (WEBER JAN [NL]) 19 August 2010 (2010-08-19) paragraph [0007] paragraph [0023] paragraph [0034] paragraph [0040] paragraph [0045]	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/DE2011/075300

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007065481 A1	22-03-2007	NONE	
WO 2010136604 A1	02-12-2010	NONE	
DE 102007003184 A1	24-07-2008	BR PI0806821 A2	13-09-2011
		DE 102007003184 A1	24-07-2008
		EP 2125060 A2	02-12-2009
		US 2010145266 A1	10-06-2010
		WO 2008089730 A2	31-07-2008
US 2008021385 A1	24-01-2008	US 2008021385 A1	24-01-2008
		US 2011196340 A1	11-08-2011
US 2010209471 A1	19-08-2010	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2011/075300

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, COMPENDEX, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2007/065481 A1 (CHUDZIK STEPHEN J [US] ET AL) 22. März 2007 (2007-03-22) Absatz [0014] Absatz [0022] - Absatz [0023] Absatz [0162] Absatz [0196] Absatz [0209] Absatz [0231] Absatz [0255] Absatz [0257] ----- -/--	1-10, 12-15

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] 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	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
15. Mai 2012	22/05/2012

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Zalfen, Alina

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2011/075300

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2010/136604 A1 (DSM IP ASSETS BV [NL]; LEBOUILLE JEROME [BE]; DIAS AYLVIN [NL]) 2. Dezember 2010 (2010-12-02)	1-10, 12-15
Y	Seite 2, Zeilen 8-15 Seite 3, Zeilen 11-19 Seite 4, Zeile 30 - Seite 5, Zeile 6 Seite 5, Zeilen 20-34 Seite 8, Zeilen 14-19 Seite 16, Zeilen 3-7 Seite 16, Zeile 32 - Seite 17, Zeile 4 Seite 18, Zeilen 13-16 Seite 19, Zeilen 2-10	11

Y	DE 10 2007 003184 A1 (ORLOWSKI MICHAEL [DE]) 24. Juli 2008 (2008-07-24) Absatz [0030] - Absatz [0031]	11

A	US 2008/021385 A1 (BARRY JAMES J [US] ET AL) 24. Januar 2008 (2008-01-24) Absatz [0009] Absatz [0032] Absatz [0035] - Absatz [0037] Absatz [0041] - Absatz [0042] Absatz [0044]	1-15

A	US 2010/209471 A1 (WEBER JAN [NL]) 19. August 2010 (2010-08-19) Absatz [0007] Absatz [0023] Absatz [0034] Absatz [0040] Absatz [0045]	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2011/075300

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2007065481 A1	22-03-2007	KEINE	
WO 2010136604 A1	02-12-2010	KEINE	
DE 102007003184 A1	24-07-2008	BR PI0806821 A2	13-09-2011
		DE 102007003184 A1	24-07-2008
		EP 2125060 A2	02-12-2009
		US 2010145266 A1	10-06-2010
		WO 2008089730 A2	31-07-2008
US 2008021385 A1	24-01-2008	US 2008021385 A1	24-01-2008
		US 2011196340 A1	11-08-2011
US 2010209471 A1	19-08-2010	KEINE	