



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 10 540 T2** 2007.10.04

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 492 581 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 10 540.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/CZ03/00011**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 739 424.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/068289**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.02.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **21.08.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.01.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 31/06** (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
357573 P 15.02.2002 US

(73) Patentinhaber:
CV Therapeutics, Inc., Palo Alto, Calif., US

(74) Vertreter:
**Dr. Volker Vossius, Corinna Vossius, Tilman
Vossius, Dr. Georg Schnappauf, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR**

(72) Erfinder:
**RYPACEK, Frantisek, Heyrovsky Sq.2, 16206
Prague 6, CZ; LAPCIKOVA, Monika, Heyrovsky
Sq.2, 16206 Prague 6, CZ; MACHOVA, Ludka,
Heyrovsky Sq.2, 16206 Prague 6, CZ**

(54) Bezeichnung: **POLYMERBESCHICHTUNG FÜR MEDIZINISCHE VORRICHTUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG****1. Gebiet der Erfindung**

[0001] Die Erfindung betrifft eine Beschichtung für eine medizinische Vorrichtung, insbesondere eine implantierbare medizinische Vorrichtung, wie einen Stent, wobei mindestens eine Polymerschicht kovalent an die aktivierte Oberfläche der medizinischen Vorrichtung gebunden ist. Die Polymerbeschichtung kann ein oder mehrere biologisch wirksame Mittel enthalten. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Beschichtung einer medizinischen Vorrichtung und eine medizinische Vorrichtung mit einer solchen Beschichtung.

2. Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Viele chirurgische Eingriffe erfordern das Einbringen einer medizinischen Vorrichtung in den Körper. Obwohl es für eine Behandlung einer Vielzahl von medizinischen Zuständen notwendig und günstig ist, kann das Einbringen metallischer oder polymerischer Vorrichtungen in den Körper zahlreiche Komplikationen erzeugen. Manche dieser Komplikationen beinhalten ein erhöhtes Risiko für eine Infektion, ein Auslösen einer Reaktion gegenüber einem Fremdkörper, was zu Entzündung und fibröser Einkapselung führt, und/oder ein Auslösen einer Wundheilungsreaktion, was zu Hyperplasie und/oder Restenose führt. Diese und andere mögliche Komplikationen müssen bei Einbringen einer metallischen oder polymerischen Vorrichtung in den Körper berücksichtigt werden.

[0003] Ein Ansatz für eine Verminderung der möglichen gefährlichen Wirkungen eines solchen Einbringens war es, zu versuchen, die Biokompatibilität der Vorrichtung zu verbessern. Obwohl es mehrere Möglichkeiten gibt, die Biokompatibilität von Vorrichtungen zu verbessern, wird bei einem Verfahren, das begrenzt erfolgreich war, die Vorrichtung mit der Fähigkeit versehen, biologisch wirksame Mittel in die Nähe des Implantats zu bringen. Dadurch können manche der gefährlichen Wirkungen, die mit der Implantation von medizinischen Vorrichtungen assoziiert sein können, verringert werden. Beispielsweise können Antibiotika von der Vorrichtung freigesetzt werden, um die Möglichkeit einer Infektion zu minimieren, und antiproliferative Arzneimittel können freigesetzt werden, um eine Hyperplasie zu hemmen. Ein weiterer Vorteil einer lokalen Freisetzung von biologisch wirksamen Mitteln ist die Vermeidung toxischer Konzentrationen von Arzneimitteln, die manchmal notwendig sind, falls sie systemisch verabreicht werden, um therapeutische Konzentrationen an der Stelle, wo sie benötigt werden, zu erreichen.

[0004] Der Fachmann auf dem Gebiet medizinischer Vorrichtungen war gefordert, die mehreren strengen Kriterien für implantierbare medizinische Vorrichtungen zu erfüllen. Einige dieser Anforderungen sind: 1) das Erfordernis, in manchen Fällen, für eine Langzeitfreisetzung (Tage, Wochen oder Monate) von biologisch wirksamen Mitteln, 2) der Bedarf für eine biokompatible, nicht-entzündungsauslösende Oberfläche auf der Vorrichtung, 3) der Bedarf für eine signifikante Haltbarkeit, insbesondere bei Vorrichtungen, die eine Biegung und/oder Erweiterung bei einer Implantation oder Verwendung im Körper durchlaufen, 4) Aspekte hinsichtlich der Verarbeitbarkeit, um zu ermöglichen, dass die Vorrichtung in einer wirtschaftlich sinnvollen und reproduzierbaren Weise hergestellt werden kann, und 5) das Erfordernis, dass die fertige Vorrichtung durch Verwendung herkömmlicher Verfahren sterilisiert werden kann.

[0005] Mehrere implantierbare medizinische Vorrichtungen, die medizinische Mittel zuführen können, wurden beschrieben. Mehrere Patente sind auf Vorrichtungen gerichtet, bei denen biologisch abbaubare oder biologisch resorbierbare Polymere als arzneimittelhaltige und -freisetzende Beschichtungen verwendet werden, einschließlich Tang et al., US-PS 4,916,193 und MacGregor, US-PS 4,994,071. Andere Patente betreffen die Bildung eines Arzneimittel-enthaltenden Hydrogels auf der Oberfläche einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung. Diese beinhalten Amiden et al., US-PS 5,221,698 und Sahatijian, US-PS 5,304,121. Weitere Patente beschreiben Verfahren zur Herstellung beschichteter intravaskulärer Stents mittels Auftragung von Polymerlösungen mit dispergiertem therapeutischem Material auf die Oberfläche des Stents, gefolgt von einer Verdampfung des Lösungsmittels. Dieses Verfahren ist in Berg et al., US-PS 5,464,650, beschrieben.

[0006] Eine Reihe von Ansätzen wurde in einem Versuch beschrieben, die vorstehend aufgeführten Anforderungen zu erfüllen. Nachstehend werden Beispiele für solche Ansätze beschrieben.

[0007] McPherson et al., US-PS 6,013,855, beschreibt Verfahren zum Pfropfen von hydrophilen Polymeren auf Metall- und Glasoberflächen. Dieses Verfahren beinhaltet ein Exponieren der Oberfläche der Vorrichtung

gegenüber einem Silan-Kopplungsmittel und ein kovalentes Binden des Mittels an die Oberfläche der Vorrichtung. Die gebundene Silan-Schicht wird sodann gegenüber einem hydrophilen Polymer exponiert, so dass das hydrophile Polymer kovalent an die Silan-Schicht gebunden wird.

[0008] Pinchuk, US-PS 5,053,048, beschreibt eine Aushärtung einer Silanverbindung oder von Silanverbindungen auf einer Oberfläche, um eine hydrophile Matrix auszubilden. Ein antithrombogenes Mittel wird sodann an die Amingruppe auf der dreidimensionalen Aminosilanmatrix gekoppelt, um eine thromboresistente Beschichtung für die Oberfläche bereitzustellen.

[0009] Lee et al., US-PS 6,335,340, beschreibt Verfahren zur Beschichtung von Oxidoberflächen und Beschichtungen, die solche Oberflächen hydrophil machen. Eine funktionelle Gruppe (Z) wie SiCl_3 wurde mit der Oberfläche assoziiert. Eine hydrophobe kovalente Anbindung mit typischerweise einer Länge von etwa 5–20 Bindungen wird mit Z ausgebildet. Eine Biopolymer-widerstandsfähige Domäne wird sodann an die Anbindung angeheftet, um die hydrophile Oberfläche auszubilden.

[0010] Hostettler et al., US-PS 6,265,016, beschreibt eine chemische Behandlung von Plastik-, Gummi- oder Metalloberflächen für eine Befestigung Amin-enthaltender Gruppen. Eine „Verbindungsbeschichtung“ eines hydrophilen Polyurethans wird sodann kovalent an die Amingruppen gebunden, um ein schlüpfriges, hydrophiles Polyurethanhydrogel auszubilden.

[0011] Kamath et al., US-PS 6,335,029, beschreibt ein Aufbringen mindestens einer Verbundschicht eines biologisch wirksamen Mittels und eines Polymers auf ein Grundmaterial durch physikalische oder kovalente Verfahren. Mindestens eine Grenzschicht wird über die Verbundschicht gelegt und durch ein Niedrigenergie-Plasma polymerisationsverfahren darauf aufgetragen.

[0012] Shah et al., US-PS 6,248,127, beschreibt Beschichtungen für medizinische Vorrichtungen, bei denen eine Silanbeschichtung auf die Oberfläche des Substrats aufgebracht wird und ein Film mit einem Heparin-Biopolymer-Komplex auf der Oberfläche durch kovalente Bindungen erzeugt wird.

[0013] Jedoch müssen nach wie vor signifikante Probleme überwunden werden, um eine haltbare implantierbare medizinische Vorrichtung bereitzustellen, die in der Lage ist, eine therapeutisch wirksame Menge eines biologisch wirksamen Mittels für eine verlängerte Zeitspanne zuzuführen. Dies trifft insbesondere zu, wenn die Beschichtungszusammensetzung auf der Vorrichtung im Verlauf einer Biegung und/oder Ausdehnung der Vorrichtung während einer Implantation oder während einer Verwendung gehalten werden muss. Es ist erstrebenswert, über ein einfaches und leicht durchzuführendes Verfahren für eine Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit eines biologisch wirksamen Mittels von der Oberfläche der Vorrichtung zu verfügen.

[0014] Obwohl eine Vielzahl von Polymeren für eine Verwendung als Arzneimittelfreisetzende Beschichtungen beschrieben wurde, weist nur eine kleine Anzahl die physikalischen Eigenschaften auf, die sie für implantierbare medizinische Vorrichtungen, die eine Biegung und/oder Ausdehnung bei einer Implantation durchlaufen, geeignet machen. Viele Polymere, die gute Arzneimittel-Freisetzungsseigenschaften aufweisen, falls sie alleine als Arzneimittelzufuhrvehikel verwendet werden, stellen Beschichtungen bereit, die zu brüchig sind, als dass sie auf Vorrichtungen verwendet werden könnten, die eine Biegung und/oder Ausdehnung durchlaufen. Andere Polymere können bei einer Implantation eine entzündliche Reaktion hervorrufen. Diese oder andere Polymere zeigen gute Arzneimittel-Freisetzungsseigenschaften für ein Arzneimittel, jedoch sehr schlechte Eigenschaften für ein anderes Arzneimittel.

[0015] In vielerlei Hinsicht hängt der Erfolg einer Polymerbeschichtung von der Art des Kontakts zwischen mindestens der zu der Oberfläche benachbarten Polymerschicht und der darunter liegenden Oberfläche ab. Insbesondere können, falls das Polymer bricht oder sich von der Oberfläche abschält, das Polymer und ein jegliches biologisch wirksames Mittel, das darin enthalten ist, hinsichtlich der Leistung abnehmen. Falls die Polymerschicht ein biologisch wirksames Mittel für eine Freisetzung enthalten soll, kann der sich ergebende Verbundstoff aus Polymer und biologisch wirksamem Mittel gegenüber einer Dehnung, einer Quellung, einem Abbau und/oder Volumenänderungen aufgrund Wechselwirkungen der eingebauten Verbindung mit der wässrigen Umgebung des Körpers anfällig sein. Auch kann nach Eindringen von Wasser in die Polymerschicht eine Auflösung der Verbindung und ihre darauf folgende Freisetzung die Struktur und Porosität des Verbundstoffs verändern. Des Weiteren könnte aufgrund Eindringens von Wasser nach Auflösen des Arzneimittels die Polymerschicht gegenüber mechanischem Stress aufgrund osmotischer Kräfte ausgesetzt sein. Diese Wirkungen können zu einem Loslösen der Polymerschicht und deren Abschälen von der Oberfläche führen. Des Weiteren sind die Veränderungen hinsichtlich der Geometrie der Polymerschicht und des verfügbaren Oberflächenbe-

reichs mögliche Quellen für eine unvorhersehbare Freisetzungsrates der eingebauten Verbindungen. Aufgrund einer Kombination dieser Faktoren nimmt die Leistung des Systems ab.

[0016] Dementsprechend gibt es einen fortwährenden Bedarf für eine verbesserte Polymerbeschichtung von Implantaten, die eine stabile, biokompatible Polymerbeschichtung mit geringem Profil bereitstellt und die zugleich eine Langzeit-Freisetzung von biologisch wirksamen Mitteln über Zeiträume, die sich auf Wochen oder Monate erstrecken, ermöglicht. Somit besteht ein Bedarf für ein Verfahren zur Sicherstellung der hochgradig reproduzierbaren Abscheidung der Polymer-Beschichtungsschicht auf der Artikeloberfläche. In vielen Fällen muss die Polymerschicht dünn genug sein, so dass sie nicht die Flexibilität und Anpassung der Vorrichtung beschränkt. Auch muss die Polymerschicht gegenüber einer Beschädigung aufgrund Handhabung oder Deformation der Vorrichtung beständig sein.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0017] In einem Aspekt wird erfindungsgemäß eine Beschichtung für eine medizinische Vorrichtung mit einer Körperflüssigkeit-Kontaktierungsoberfläche für eine Kontaktierung von Blut, anderen Körperflüssigkeiten und dergleichen bereitgestellt, wobei die Beschichtung umfasst:

ein polymerisiertes Silan-Derivat, das kovalent an die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung gebunden ist, wobei das polymerisierte Silan-Derivat Hydroxy- oder Amino-funktionelle Gruppen enthält, (d.h. eine Oberflächen-aktivierende Schicht),

ein Lacton-Polymer, das kovalent an die funktionellen Gruppen des polymerisierten Silan-Derivats durch in situ-Ringöffnungspolymerisation gebunden ist, (d.h. eine Bindschicht), und gegebenenfalls

mindestens ein Polymer, das auf der gebundenen Lacton-Polymerschicht abgeschieden ist, (d.h. eine Behälterschicht).

[0018] In einem weiteren Aspekt wird erfindungsgemäß ein Verfahren zur Beschichtung einer medizinischen Vorrichtung bereitgestellt, umfassend:

(a) Umsetzen der Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung mit einem auf Silan basierenden Aktivierungsreagenz zur Ausbildung eines polymerisierten Silan-Derivats, das kovalent an die Oberfläche der medizinischen Vorrichtung gebunden ist, wobei das polymerisierte Silan-Derivat Hydroxy- oder Amino-funktionelle Gruppen oder andere funktionelle Gruppen, die in Hydroxy- oder Aminogruppen transformiert werden können, enthält,

(b) Umsetzen der Vorrichtung von Schritt (a) mit mindestens einem Lacton-Monomer in Gegenwart eines Metallkatalysators zur Ausbildung eines Lacton-Polymers, das kovalent an das polymerisierte Silan-Derivat gebunden ist, durch in situ-Pfropfungs-Ringöffnungs-Polymerisation, die durch die funktionellen Gruppen des polymerisierten Silan-Derivats eingeleitet wird, und

(c) Behandeln der Vorrichtung aus Schritt (b) mit einer Polymerlösung und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels zur Abscheidung einer Schicht des Polymers, die an der kovalent gebundenen Lacton-Polymerschicht haftet.

[0019] In einem weiteren Aspekt wird erfindungsgemäß eine medizinische Vorrichtung mit einer Beschichtung über einer Körperflüssigkeit-Kontaktierungsoberfläche der medizinischen Vorrichtung für eine Kontaktierung von Blut, anderen Körperflüssigkeiten und dergleichen bereitgestellt, wobei die Beschichtung umfasst:

eine polymerisierte Oberflächen-aktivierende Schicht, die kovalent an die Körperflüssigkeit-Kontaktierungsoberfläche der medizinischen Vorrichtung gebunden ist, wobei die aktivierende Schicht Hydroxy- oder Amino-funktionelle Gruppen enthält,

ein Lacton-Polymer, das kovalent an die funktionellen Gruppen der polymerisierten Oberflächen-aktivierenden Schicht durch in situ-Ringöffnungspolymerisation gebunden ist, und mindestens ein Polymer, das auf der gebundenen Lacton-Polymerschicht abgeschieden ist.

[0020] Bevorzugte Ausführungsformen der verschiedenen erfindungsgemäßen Aspekte sind in den Ansprüchen 3–23, 25–38 und 40–46 definiert.

[0021] In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform enthält die Zusammensetzung der Bindschicht oder der Behälterschicht oder beides ein oder mehrere biologisch wirksame Mittel. Das/die biologisch wirksame(n) Mittel beträgt/betragen 0 bis 60 Gew.-% der Binde- oder Behälterschichten. Das biologisch wirksame Mittel wird aus der Zusammensetzung in eine wässrige Umgebung freigesetzt.

[0022] In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform ist die Oberflächen-aktivierende Schicht ein Siloxan-Polymer mit Hydroxy- oder Aminogruppen oder beidem auf dem Siloxan. Das Siloxan-Polymer ist

durch den Polyester der Bindschicht acyliert.

[0023] Die Bindschicht weist mindestens eine Schicht eines oder mehrerer Lacton-Polymere auf und die Behälterschicht kann mindestens eine Schicht eines oder mehrerer Lacton-Polymere aufweisen.

[0024] In der Bindschicht kann das Lacton-Polymer ein Lacton-Homopolymer wie Polyglycolid, Poly(L-lactid), Poly(D-lactid), Poly(ϵ -caprolacton), Poly(p-dioxanon), Poly(dioxepanon) oder ein Lacton-Copolymer wie Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(L-lactid-co-glycolid), Poly(D-lactid-co-glycolid), Poly(D,L-lactid-co-glycolid), Poly(lactid-co-caprolacton), Poly(lactid-co-dioxanon), Poly(D,L-lactid) oder Poly(lactid-co-dioxepanon) sein.

[0025] Das Polymer der Behälterschicht kann ein Polyester-Polymer wie ein Lacton-Homopolymer, ein statistisches Copolymer oder ein Block-Copolymer mit mindestens einem Polylacton-Block sein, während der andere Block oder die anderen Blöcke des Copolymers ein Polyether, eine Poly(aminosäure), ein Poly(acrylat), ein Poly(methacrylat) oder Polybutadien sein kann/können. In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform weist das Polymer der Behälterschicht ein Molekulargewicht von 103 bis 106 auf.

[0026] In verschiedenen bevorzugten Ausführungsformen ist die Bindschicht ein Polylactid und die Behälterschicht ist ein oder mehrere Polymere wie Poly(L-lactid), Poly(glycolid), Poly(lactid-co-glycolid) oder Poly(L-lactid-co-D-lactid) und die Molfraktion von L-Lactid-Struktureinheiten liegt in einem Bereich von 0,7 bis 1,0 oder 0 bis 0,3. Das biologisch wirksame Mittel ist zu 0,5–60% der Gesamtmasse des Polymers der Behälterschicht vorhanden.

[0027] In anderen bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsformen ist die Bindschicht ein Polylactid und die Behälterschicht ist ein Polymer, ausgewählt aus Poly(D,L-lactid) oder Poly(L-lactid-co-D-lactid), und die Molfraktion von L-Lactid-Struktureinheiten liegt in einem Bereich von 0,3 bis 0,7. Das biologisch wirksame Mittel ist zu 0,5–60% der Gesamtmasse der Behälterschicht vorhanden.

[0028] In einer noch weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform weist die Behälterschicht zwei oder mehrere Unterschichten mit dem gleichen oder verschiedenen Polymeren auf. Die Konzentration des (der) biologisch wirksamen Mittel(s) in einer inneren Behälter-Unterschicht kann zu der Konzentration des (der) biologisch wirksamen Mittel(s) in einer äußeren Behälter-Unterschicht unterschiedlich sein.

[0029] In einer weiteren bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist die Zusammensetzung der inneren Behälter-Unterschicht ein semikristallines Polymer oder ein semikristallines Gemisch von Polymeren und die äußere Behälter-Unterschicht umfasst mindestens ein amorphes Polymer. Das Polymer einer inneren Behälter-Unterschicht kann ein hydrophobes Polymer sein, das ein Lacton-Homopolymer, ein statistisches Lacton-Copolymer oder ein Lacton-Block-Copolymer ist, und das Polymer einer äußeren Behälter-Unterschicht ist ein amphiphiles Copolymer eines statistischen Copolymers oder eines Block-Copolymers von Lactonen und Ethylenoxid oder von beidem.

[0030] In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Silan-basierende Aktivierungsreagenz ein Organo-Trialkoxysilan-Derivat der allgemeinen Formel $R'-Si-(OR)_3$, worin R eine C_{1-4} -Alkylgruppe ist und R' eine Hydroxyalkyl-, Aminoalkyl- oder eine funktionelle Gruppe ist, die durch eine Modifikationsreaktion in eine Hydroxyalkyl- oder Aminoalkylgruppe transformiert werden kann.

[0031] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das Silan-basierende Aktivierungsreagenz in einer Lösungs- oder Dampfphase aufgebracht, um eine an die Oberfläche gebundene Aktivierungsschicht auszubilden. Eine Bildung einer Bindschicht durch Lacton-Polymerisation beinhaltet ein Eintauchen einer aktivierten Oberfläche in eine Lacton-Lösung oder eine Lacton-Schmelze bei einer Temperatur, die ausreicht, um das Lacton in dem geschmolzenen Zustand zu halten, während beide Umgebungen auch einen Polymerisationskatalysator enthalten, für eine Zeitspanne, die ausreicht, die in situ-Ringöffnungspolymerisation des Lactons auf der aktivierten Schicht für die Ausbildung der Bindschicht zu ermöglichen. Eine Ausbildung einer Behälterschicht beinhaltet die Abscheidung einer Lösungsmittellösung mit dem Polymer auf die Bindschicht, dadurch, dass eine Oberfläche mit der Aktivierungsschicht und Bindschicht mit einer Polymerlösung durch Eintauchen der Oberfläche in die Lösungsmittellösung oder durch Sprühen, Gießen, Schütten oder Verteilen der Lösung auf die Oberfläche in Kontakt gebracht wird, und das Verdampfen von überschüssigem Lösungsmittel. Die Lösungsmittellösung kann eine oder mehrere biologisch wirksame Verbindungen enthalten. In bestimmten Ausführungsformen ist das Lösungsmittel ein aprotisches Lösungsmittel wie ein Ether, ein Keton, ein aromatischer Kohlenwasserstoff und ein Gemisch dieser Lösungsmittel. Der Katalysator kann ein Katalysator mit geringer Toxizität sein, der für eine Ringöffnungspolymerisation von Lactonen durch einen Koordination-Inserti-

on-Mechanismus geeignet ist. Der Katalysator beinhaltet Zinn(II)-, Zink-, Calciumcarboxylate, Eisencarboxylate und Alkylaluminiumverbindungen.

[0032] In einer noch weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform ist das Polymer der Behälterschicht mit dem Polymer der Bindschicht kompatibel. Die Behälterschicht kann durch Abscheiden einer oder mehrerer sukzessiver Unterschichten an Polymer über die Bindschicht ausgebildet werden. Jede Unterschicht an Polymer kann die gleiche Zusammensetzung wie die vorherigen Behälter-Unterschicht aufweisen oder jede Unterschicht kann hinsichtlich der Polymerzusammensetzung unterschiedlich sein. Jede dieser sukzessiven Polymerschichten kann ein oder mehrere biologisch wirksame Mittel enthalten.

[0033] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die medizinische Vorrichtung beispielsweise ein Stent, vaskuläres Transplantat-Schlauch-Material, ein Blut-Sauerstoffgerät, ein intravaskulärer Ballon, ein Katheter, ein implantierbarer Impulsgenerator, eine Elektrode, eine elektrische Leitung, Nähte, eine Weich- oder Hart-Gewebeprothese oder ein künstliches Organ. Die Behälterschicht und die Bindschicht können eine oder mehrere Unterschichten mit einem oder mehreren Polylacton-Polymeren beinhalten. Die Polymere können ein Lacton-Copolymer sein, das Block-Copolymere mit mindestens einem Polylacton-Block enthalten kann.

[0034] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weist die Behälterschicht zwei oder mehrere Unterschichten mit den gleichen oder verschiedenen Polymeren auf. Die Konzentration des (der) biologisch wirksamen Mittel(s) in einer inneren Behälter-Unterschicht kann zu der Konzentration des biologisch wirksamen Mittels in einer äußeren Behälter-Unterschicht unterschiedlich sein.

[0035] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird mindestens eine Grenz- oder Hautschicht über der Behälterschicht bereitgestellt. Die Zusammensetzung der Grenz- oder Hautschicht kann von der Zusammensetzung der äußersten Behälterschicht-Unterschicht verschieden sein.

BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0036] [Fig. 1](#) zeigt eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäß beschichteten Oberfläche.

[0037] [Fig. 2](#) zeigt eine schematische Darstellung des Mechanismus und der Struktur, die bei der reaktiven Adsorption eines Alkoxysilan-Aktivierungsreagenzes auf Oberflächen mit Metalloxidgruppen beteiligt sind.

[0038] [Fig. 3](#) zeigt eine graphische Darstellung, die die Freisetzung eines biologisch wirksamen Mittels aus einer erfindungsgemäß beschichteten Metalloberfläche zeigt.

[0039] [Fig. 4](#) zeigt eine graphische Darstellung, die die Freisetzung eines biologisch wirksamen Mittels aus einer erfindungsgemäß beschichteten Metalloberfläche zeigt.

[0040] [Fig. 5](#) zeigt eine graphische Darstellung, die die Freisetzung von Dexamethason aus erfindungsgemäß beschichteten Metalloberflächen zeigt.

[0041] [Fig. 6](#) zeigt eine graphische Darstellung, die das Profil der Freisetzungsrates von CVT-313 aus erfindungsgemäßen beschichteten Koronarstents zeigt.

[0042] [Fig. 7](#) zeigt eine graphische Darstellung, die die Freisetzungsrates für die gleichen in [Fig. 6](#) gezeigten Daten in einer Quadratwurzel der Zeit-Skala zeigt.

[0043] [Fig. 8](#) zeigt eine graphische Darstellung, die das Profil der Freisetzungsrates von CVT-313 aus erfindungsgemäß beschichteten Metalloberflächen zeigt.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0044] Wir stellten fest, dass die Anforderungen an Polymerbeschichtungen, die biologisch wirksame Verbindungen freisetzen, für implantierbare medizinische Vorrichtungen durch Verwendung von Polymerbeschichtungen auf Polyesterbasis erfüllt werden können. Die Polymerbeschichtung kann die Leistung der Vorrichtung durch Bereitstellung einer biokompatiblen Grenzschicht zwischen der Oberfläche und dem umgebenden Gewebe verbessern, während die biologische Reaktion des Organismus, nämlich die lokale Reaktion des umgebenden Gewebes, durch eine fortwährende Freisetzung eines geeigneten biologisch wirksamen Mittels oder geeigneter biologisch wirksamer Mittel moduliert werden kann. Wir stellten fest, dass eine Polymerschicht mit

geringem Profil, die nicht signifikant mechanische Eigenschaften der Vorrichtung beeinflusst und ein lang anhaltendes Matrixreservoir für ein in gesteuerter Weise freizusetzendes biologisch wirksames Mittel oder für in gesteuerter Weise freizusetzende biologisch wirksame Mittel bereitstellt, durch sukzessive Abscheidung von chemisch kompatiblen Polymeren auf die Oberfläche der implantierbaren Vorrichtung hergestellt werden kann. Zuerst wird ein aktivierendes Silan-Derivat, das eine Grenzschicht zu der Oberfläche bildet, kovalent an die Oberfläche gebunden, um die Oberfläche zu aktivieren und geeignete funktionelle Gruppen bereitzustellen. Sodann wird eine Polymer- (Binde-) Schicht kovalent an die aktivierende Schicht gebunden. Die kovalente Bindung der ersten Polymer-Bindeschicht stellt eine gute Adhäsion von jeglichen darauf folgenden Polymer-Schichten an die Oberfläche der Vorrichtung bereit. Dies ermöglicht einen dünnen, dauerhaften und kontinuierlichen Film mit einer Freisetzungsleistung, die in einer reproduzierbaren Weise angepasst werden kann. Dieses Verfahren ist für eine Verwendung mit biokompatiblen, medizinisch anwendbaren Polymeren anwendbar, was das Verfahren für eine Beschichtung von medizinischen Vorrichtungen geeignet macht.

[0045] Vor einer Beschreibung der spezifischen erfindungsgemäßen Ausführungsformen wird eine Reihe von Begriffen definiert.

[0046] Der Begriff „Alkylgruppe“ betrifft eine einwertige verzweigte oder unverzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1–20 Kohlenstoffatomen. Beispiele für diesen Begriff sind Gruppen wie Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, t-Butyl-, n-Pentyl-, 2-Methylbutyl-, n-Hexyl-, n-Decyl-, Tetradecylgruppen und dergleichen.

[0047] Der Begriff „substituierte Alkylgruppe“ betrifft: (1) eine wie vorstehend definierte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Substituenten, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkenyl-, Alkynyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclylthio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminothiocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocyclyl-, Heterocyclooxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Wenn nicht anderweitig durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter durch Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierte Amino-, Cyangruppen oder -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, substituiert sein; (2) eine wie vorstehend definierte Alkylgruppe, die durch 1 bis 5 Atome oder Gruppen unterbrochen ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Sauerstoff-, Schwefelatom und -NR_a-Gruppen, worin R_a aus Wasserstoffatom, Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclylgruppen ausgewählt ist. Alle Substituenten können gegebenenfalls weiter durch Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierte Amino-, Cyangruppen oder -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, substituiert sein; oder (3) eine wie vorstehend definierte Alkylgruppe, die sowohl 1 bis 5 wie vorstehend definierte Substituenten aufweist, als auch durch 1 bis 5 wie vorstehend definierte Atome oder Gruppen unterbrochen ist.

[0048] Der Begriff „Alkylengruppe“ betrifft einen zweiwertigen Rest einer verzweigten oder unverzweigten gesättigten Kohlenwasserstoffkette mit vorzugsweise 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele für diesen Begriff sind Gruppen wie Methylen- (-CH₂-), Ethylengruppen (-CH₂CH₂-), die Propylenisomere (z.B. -CH₂CH₂CH₂- und -CH(CH₃)CH₂-) und dergleichen.

[0049] Der Begriff „substituierte Alkylengruppe“ betrifft: (1) eine wie vorstehend definierte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclylthio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminothiocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocyclyl-, Heterocyclooxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Wenn nicht anders durch die Definition begrenzt, können alle Substituenten gegebenenfalls weiter durch Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierte Amino-, Cyangruppen oder -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, substituiert sein; (2) eine wie vorstehend definierte Alkylengruppe, die durch 1 bis 5 Atome oder Gruppen unterbrochen ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Sauerstoff-, Schwefelatom und -NR_a-Gruppen, worin R_a aus Wasserstoffatom, gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclylgruppen ausgewählt ist, oder Gruppen, ausgewählt aus Carbonyl-, Carboxyester-, Carboxamid- und Sulfonylgruppen; oder (3) eine wie vorstehend

definierte Alkylengruppe, die sowohl 1 bis 5 wie vorstehend definierte Substituenten aufweist, als auch durch 1 bis 20 wie vorstehend definierte Atome unterbrochen ist. Beispiele für substituierte Alkylengruppen beinhalten Chlormethylen- ($-\text{CH}(\text{Cl})-$), Aminoethylen- ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$), Methylaminoethylengruppen ($-\text{CH}(\text{NH-Me})\text{CH}_2-$), 2-Carboxypropylenisomere ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$), Ethoxyethyl- ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), Ethylmethylaminoethyl- ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1-Ethoxy-2-(2-ethoxy-ethoxy)ethangruppen ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) und dergleichen.

[0050] Der Begriff „Aralkylgruppe“ betrifft eine Arylgruppe, die kovalent an eine Alkylengruppe gebunden ist, wobei Aryl- und Alkylengruppen wie hier definiert sind. „Gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe“ betrifft eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe, die kovalent an eine gegebenenfalls substituierte Alkylengruppe gebunden ist. Beispiele für solche Aralkylgruppen sind Benzyl-, Phenylethyl-, 3-(4-Methoxyphenyl)propylgruppen und dergleichen.

[0051] Der Begriff „Alkoxygruppe“ betrifft die Gruppe R-O- , worin R eine gegebenenfalls substituierte Alkyl- oder gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe ist oder R die Gruppe $-\text{Y-Z}$ ist, worin Y eine gegebenenfalls substituierte Alkylengruppe ist und Z eine gegebenenfalls substituierte Alkenyl-, gegebenenfalls substituierte Alkynyl-, oder gegebenenfalls substituierte Cycloalkenylgruppe ist, worin Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl- und Cycloalkenylgruppen wie hier definiert sind. Bevorzugte Alkoxygruppen sind gegebenenfalls substituierte Alkyl-O-Gruppen und beinhalten beispielsweise Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Iso-Propoxy-, n-Butoxy-, tert-Butoxy-, sec-Butoxy-, n-Pentoxy-, n-Hexyloxy-, 1,2-Dimethylbutoxy-, Trifluormethoxygruppen und dergleichen.

[0052] Der Begriff „Alkenylgruppe“ betrifft einen einwertigen Rest einer verzweigten oder unverzweigten ungesättigten Kohlenwasserstoffgruppe mit vorzugsweise 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und noch mehr bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 6, vorzugsweise einer Doppelbindung (Vinylgruppe). Bevorzugte Alkenylgruppen beinhalten Ethenyl- oder Vinylgruppe ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-Propylen- oder Allylgruppe ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), Isopropylengruppe ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), Bicyclo[2.2.1]heptengruppe und dergleichen. Falls die Alkenylgruppe an ein Stickstoffatom gebunden ist, kann die Doppelbindung nicht alpha-ständig zu dem Stickstoffatom sein.

[0053] Der Begriff „substituierte Alkenylgruppe“ betrifft eine wie vorstehend definierte Alkenylgruppe mit 1 bis 5 und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclylthio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Amino-thiocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocyclyl-, Heterocyclooxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, $-\text{SO-Alkyl-}$, $-\text{SO-Aryl-}$, $-\text{SO-Heteroaryl-}$, $-\text{SO}_2\text{-Alkyl-}$, $-\text{SO}_2\text{-Aryl-}$ und $-\text{SO}_2\text{-Heteroarylgruppen}$. Alle Substituenten können gegebenenfalls weiter durch Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, CF_3 -, Amino-, substituierte Amino-, Cyangruppen oder $-\text{S}(\text{O})_n\text{R-Gruppen}$, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, substituiert sein.

[0054] Der Begriff „Alkynylgruppe“ betrifft einen einwertigen Rest einer ungesättigten Kohlenwasserstoffgruppe mit vorzugsweise 2 bis 20 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und noch mehr bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und mit mindestens einer und vorzugsweise 1 bis 6 Stellen einer acetylenischen Ungesättigtheit (Dreifachbindung). Bevorzugte Alkynylgruppen beinhalten Ethinylgruppe ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), Propargylgruppe (oder Prop-1-yn-3-yl-Gruppe, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) und dergleichen. Für den Fall, dass die Alkynylgruppe an ein Stickstoffatom gebunden ist, kann die Dreifachbindung nicht alpha-ständig zu dem Stickstoffatom sein.

[0055] Der Begriff „substituierte Alkynylgruppe“ betrifft eine wie vorstehend definierte Alkynylgruppe mit 1 bis 5 und vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclylthio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Amino-thiocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocyclyl-, Heterocyclooxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, $-\text{SO-Alkyl-}$, $-\text{SO-Aryl-}$, $-\text{SO-Heteroaryl-}$, $-\text{SO}_2\text{-Alkyl-}$, $-\text{SO}_2\text{-Aryl-}$ und $-\text{SO}_2\text{-Heteroarylgruppen}$. Alle Substituenten können gegebenenfalls weiter durch Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, CF_3 -, Amino-, substituierte Amino-, Cyangruppen oder $-\text{S}(\text{O})_n\text{R-Gruppen}$, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, substituiert sein.

[0056] Der Begriff „Arylgruppe“ betrifft eine aromatische carbocyclische Gruppe mit 6 bis 20 Kohlenstoffatomen und einem einzigen Ring (z.B. Phenylgruppe) oder mehreren Ringen (z.B. Biphenylgruppe) oder mehreren kondensierten (fusionierten) Ringen (z.B. Naphthyl- oder Anthrylgruppe). Bevorzugte Arylgruppen beinhalten Phenyl-, Naphthylgruppen und dergleichen.

[0057] Wenn nicht anders durch die Definition des Arylsubstituenten eingeschränkt, können solche Arylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclylthio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Amino-thiocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocyclyl-, Heterocyclooxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Alle Substituenten können gegebenenfalls weiter durch Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierte Amino-, Cyangruppen oder -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, substituiert sein.

[0058] Der Begriff „Aryloxygruppe“ betrifft die Gruppe Aryl-O-, worin die Arylgruppe wie vorstehend definiert ist und gegebenenfalls substituierte Arylgruppen wie ebenfalls vorstehend definiert beinhaltet. Der Begriff „Arylthiogruppe“ betrifft die Gruppe R-S-, worin R wie vorstehend für Arylgruppe definiert ist.

[0059] Der Begriff „Aminogruppe“ betrifft die Gruppe -NH₂.

[0060] Der Begriff „substituierte Aminogruppe“ betrifft die Gruppe -NRR, worin jede Gruppe R unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoffatom, Alkyl-, Cycloalkyl-, Carboxyalkyl- (beispielsweise Benzyloxycarbonyl-), Aryl-, Heteroaryl- und Heterocyclylgruppen, mit der Maßgabe, dass beide R-Gruppen nicht Wasserstoffatome sind, oder einer Gruppe -Y-Z, worin Y eine gegebenenfalls substituierte Alkylen-gruppe ist und Z eine Alkenyl-, Cycloalkenyl- oder Alkynylgruppe ist. Alle Substituenten können gegebenenfalls weiter durch Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierte Amino-, Cyangruppen oder -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, substituiert sein.

[0061] Der Begriff „Halogenatom“ oder „Halogengruppe“ betrifft Fluor-, Brom-, Chlor- oder Iodatome.

[0062] Der Begriff „Acylgruppe“ bezeichnet die Gruppe -C(O)R, worin R Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, gegebenenfalls substituierte Cycloalkyl-, gegebenenfalls substituierte Heterocyclyl-, gegebenenfalls substituierte Aryl- oder gegebenenfalls substituierte Heteroarylgruppe ist.

[0063] Der Begriff „Heteroarylgruppe“ betrifft eine aromatische Gruppe (d.h. ungesättigte Gruppe), die 1 bis 15 Kohlenstoffatome und 1 bis 4 Heteroatome, ausgewählt aus Sauerstoff-, Stickstoff- und Schwefelatom, innerhalb mindestens eines Ringes umfasst.

[0064] Wenn nicht durch die Definition des Heteroarylsubstituenten anderweitig begrenzt, können solche Heteroarylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 Substituenten substituiert sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkoxy-, Cycloalkyl-, Cycloalkenyl-, Acyl-, Acylamino-, Acyloxy-, Amino-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonylamino-, Azid-, Cyan-, Halogen-, Hydroxy-, Keto-, Thiocarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Arylthio-, Heteroarylthio-, Heterocyclylthio-, Thiol-, Alkylthio-, Aryl-, Aryloxy-, Heteroaryl-, Aminosulfonyl-, Aminocarbonylamino-, Amino-thiocarbonylamino-, Heteroaryloxy-, Heterocyclyl-, Heterocyclooxy-, Hydroxyamino-, Alkoxyamino-, Nitro-, -SO-Alkyl-, -SO-Aryl-, -SO-Heteroaryl-, -SO₂-Alkyl-, -SO₂-Aryl- und -SO₂-Heteroarylgruppen. Alle Substituenten können gegebenenfalls weiter durch Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, CF₃-, Amino-, substituierte Amino-, Cyangruppen oder -S(O)_nR-Gruppen, worin R eine Alkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe ist und n den Wert 0, 1 oder 2 aufweist, substituiert sein. Solche Heteroarylgruppen können einen einzigen Ring (z.B. Pyridyl- oder Furylgruppe) oder mehrere kondensierte Ringe (z.B. Indoliziny-, Benzothiazolyl- oder Benzothienylgruppe) aufweisen. Beispiele für Stickstoff-Heterocyclen und Heteroarylgruppen enthalten in nicht begrenzender Weise Pyrrol-, Imidazol-, Pyrazol-, Pyridin-, Pyrazin-, Pyrimidin-, Pyridazin-, Indolizin-, Isoindol-, Indol-, Indazol-, Purin-, Chinolizin-, Isochinolin-, Chinolin-, Phthalazin-, Naphthylpyridin-, Chinoxalin-, Chinazolin-, Cinnolin-, Pteridin-, Carbazol-, Carbolin-, Phenanthridin-, Acridin-, Phenanthrolin-, Isothiazol-, Phenazin-, Isoxazol-, Phenoxazin-, Phenothiazin-, Imidazolidin-, Imidazolin-gruppen und dergleichen, sowie N-Alkoxy-Stickstoff-enthaltende Heteroarylverbindungen.

[0065] „Optional“ oder „gegebenenfalls“ bedeutet, dass das darauf folgend beschriebene Ereignis oder der darauf folgend beschriebene Umstand auftreten oder nicht auftreten kann und dass die Beschreibung Falle

enthält, bei denen das Ereignis oder der Umstand auftritt, und Fälle enthält, bei denen dies nicht der Fall ist.

[0066] Der Begriff „Homopolymer“ betrifft ein Polymer, das von einer Monomer-Spezies abgeleitet ist.

[0067] Der Begriff „Copolymer“ betrifft ein Polymer, das von mehr als einer Monomerspezies abgeleitet ist.

[0068] Der Begriff „statistisches Copolymer“ betrifft ein Copolymer, das aus Makromolekülen besteht, bei denen die sequenzielle Verteilung der monomerischen Einheiten bekannten statistischen Gesetzen gehorcht, z.B. folgt die sequenzielle Verteilung von Monomer-Einheiten der Markov-Statistik.

[0069] Der Begriff „Block-Copolymer“ betrifft ein Polymer, das aus Makromolekülen aufgebaut ist, die aus einer linearen Sequenz von Blöcken bestehen, wobei der Begriff „Block“ einen Teil eines Makromoleküls betrifft, der viele aufbauende Einheiten umfasst und mindestens ein Merkmal aufweist, das nicht in dem benachbarten Teil vorhanden ist.

[0070] Der Begriff „Polymer-Matrix“ betrifft alle Polymer-Schichten oder -Unterschichten auf der Oberfläche. Dies kann aktivierende Schichten, Bindschichten, Behälterschichten und/oder Grenzschichten umfassen.

[0071] Der Begriff „amphiphiles Copolymer“ betrifft ein Polymer mit sowohl hydrophilen (wasserlöslichen), als auch hydrophoben (wasserunlöslichen) Segmenten.

[0072] Der Begriff „Polyester“ betrifft ein Polymer mit Struktureinheiten, die durch Esterbindungen verbunden sind, umfassend Polyester, die von Dicarbonsäuren und Diolen oder von Hydroxyalkansäuren durch Polykondensation erhalten werden, und enthält Polylactone, die durch Ringöffnungspolymerisation von Lactonen erhalten werden wie Polyglycolide, Polylactide, Polycaprolacton und verwandte Copolymere.

[0073] Der Begriff „Oberfläche“ betrifft Oberflächen aus beispielsweise Edelstahl, Titan oder Tantal mit Oxidgruppen auf ihrer Oberfläche, sowie andere Oberflächen aus beispielsweise Polymeren oder Glas mit Hydroxygruppen oder anderen funktionellen Gruppen, die in Hydroxygruppen transformiert werden können, auf ihren Oberflächen. Die Oberfläche kann eine jegliche Form aufweisen und kann Teil einer jeglichen medizinischen Vorrichtung sein. Beispiele für solche Vorrichtungen beinhalten sowohl implantierbare, wie auch extrakorporale Vorrichtungen wie vaskuläres Transplantat-Schlauchmaterial, Blut-Sauerstoffapparate, intravaskuläre Ballons, Katheter, implantierbare Impulsgeneratoren, Elektroden, elektrische Leitungen, Stents, Nähte, Weich- oder Hartgewebeprothesen, künstliche Organe und dergleichen. Ferner gibt es möglicherweise viele Anwendungen für die beschichtete Oberfläche außerhalb des medizinischen Gebiets. Dementsprechend wird der Fachmann erkennen, dass die beschriebene Erfindung auf viele medizinische Vorrichtungen und in Gebieten außerhalb der Medizin, bei denen eine erfindungsgemäße Polymerbeschichtete Oberfläche hilfreich sein kann, angewendet werden kann.

[0074] Eine erfindungsgemäße Beschichtungszusammensetzung wird vorzugsweise für eine Beschichtung einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung verwendet, die eine Biegung oder Ausdehnung im Verlauf ihrer Implantation oder Verwendung in vivo durchläuft. Die Begriffe „Biegung“ und „Ausdehnung“ wie hier im Hinblick auf implantierbare Vorrichtungen verwendet, betreffen eine Vorrichtung oder einen Teil davon, der entweder im Verlauf der Einbringung oder sodann im Verlauf einer Verwendung in vivo gebogen (beispielsweise um mindestens etwa 30° oder mehr) und/oder ausgedehnt (z.B. um mehr als das anfängliche Ausmaß) wird.

[0075] Stents sollen mechanisch das Kollabieren und den erneuten Verschluss der Koronararterien verhindern. Die Beschichtungszusammensetzung kann auch verwendet werden, um Stents zu beschichten, die typischerweise aus Materialien wie Edelstahl oder Tantal gefertigt werden. Eine Vielzahl von Stentkonfigurationen sind bekannt, einschließlich in nicht begrenzender Weise Stents aus einer Formgedächtnislegierung, expansionsfähige Stents und in situ-gebildete Stents, z.B. entweder selbst-erweiternde Stents (wie die Wallstent-Varietät) oder Ballon-erweiterbare Stents (wie sie in einer Vielzahl von Gestaltungen verfügbar sind, beispielsweise Gianturco-Roubin, Palmaz-Shatz, Wiktor, Strecker, ACS Multi-Link, Cordis, AVE Micro Stent). Andere geeignete Metalle für solche Stents beinhalten Gold, Molybdän-Rhenium-Legierung, Platin-Iridium-Legierung und Kombinationen davon; vgl. beispielsweise US-PS 4,733,655, US-PS 4,800,882 und US-PS 4,886,062.

[0076] Die Polymerbeschichtung oder -beschichtungszusammensetzung auf der Oberfläche kann aus mehreren Schichten bestehen. Die Oberfläche in [Fig. 1](#) weist eine erste Schicht (als A in [Fig. 1](#) gezeigt) auf, die hier als die Oberflächen-aktivierende Schicht bezeichnet wird und aus Silanpolymer-Derivaten aufgebaut ist,

die kovalent an die Oberfläche gebunden sind. Eine zweite Schicht (als B in [Fig. 1](#) gezeigt), die hier als die Bindeschicht bezeichnet wird, ist aus einem Polylacton aufgebaut, das kovalent an die chemischen Gruppen gebunden ist, die durch das Silanpolymer in der Oberflächen-aktivierenden Schicht bereitgestellt werden. Eine dritte Schicht (als C(1) in [Fig. 1](#) gezeigt), die hier als die Behälterschicht bezeichnet wird, ist auf der Oberfläche der Bindeschicht abgeschieden. Die Behälterschicht kann gegebenenfalls aus einer oder mehreren Unterschichten des gleichen oder verschiedener Polymere aufgebaut sein. Die Bindeschicht und die Beschichtungsschicht können gegebenenfalls ein oder mehrere biologisch wirksame Verbindungen enthalten, die freisetzbar in der Polymer-Matrix dispergiert sind. Sobald die beschichtete Oberfläche in eine wässrige Umgebung, typischerweise Körperflüssigkeiten wie Blut, Lympheflüssigkeit oder extrazelluläre Flüssigkeiten, gegeben wird, werden die biologisch wirksamen Verbindungen in die wässrige Umgebung freigesetzt. Die Zusammensetzung der Bindeschicht und der Behälterschicht kann beispielsweise angepasst werden, um eine gesteuerte Freisetzung dieser Verbindungen in das umgebende wässrige Medium bereitzustellen und/oder um die Gewebereaktion gegenüber dem Vorhandensein der Vorrichtung zu modifizieren, beispielsweise, um die Oberfläche thromboresistent zu machen. Die beschichtete Oberfläche kann aus zwei oder mehreren Unterschichten mit unterschiedlichen Funktionen aufgebaut sein und gegebenenfalls kann die oberste Schicht als eine Grenz- oder Hautschicht fungieren (als C(2) in [Fig. 1](#) gezeigt).

[0077] Die Grenz- oder Hautschicht kann für eine Steuerung der Freisetzung von biologisch wirksamen Mitteln aus der Polymer-Matrix eingesetzt werden. Beispielsweise kann, falls eine einzige Polymer-Matrix-Behälterschicht auf der Oberfläche ausgebildet wird, eine Hautschicht des gleichen Polymers, das in der Behälterschicht verwendet wird, auf die Behälterschicht aufgetragen werden. Diese Hautschicht kann entweder frei von einem biologisch wirksamen Mittel sein oder sie kann eine viel geringere Beladung mit dem biologisch wirksamen Mittel aufweisen als die Behälterschicht und würde daher als Diffusionsbarriere für das biologisch wirksame Mittel fungieren.

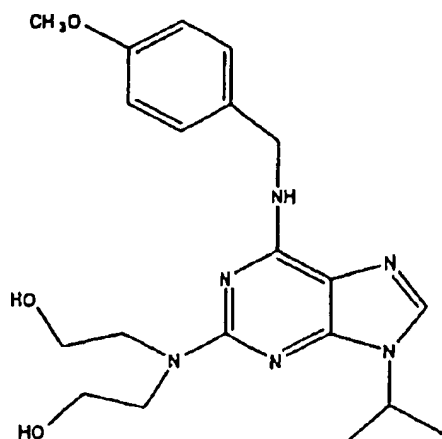
[0078] Die Hautschicht kann auch zu der Behälterschicht verschiedene Eigenschaften aufweisen wie Kristallinität oder Löslichkeit in Lösungsmitteln. Somit ist es möglich, eine Hautschicht unter Verwendung von Lösungsmitteln aufzutragen, die nicht die darunter liegende Behälterschicht lösen und/oder das eingebaute biologisch wirksame Mittel herauslösen.

[0079] Eine Hautschicht aus einem hydrophoben Polymer kann eine bessere Freisetzungssteuerung für hydrophile biologisch wirksame Mittel (oder Mittel mit einer großen Löslichkeit in Wasser) bereitstellen als eine hydrophile Haut. Ein hydrophiles Polymer in der Hautschicht würde eine Aufnahme von Wasser in die Behälterschicht erleichtern, die Hydratations-Konzentration der löslichen Fraktion erhöhen und somit die Freisetzung beschleunigen. Auf der anderen Seite könnte, falls die Beladung mit dem Mittel in der Behälterschicht hoch und in der Nähe der Perkulationsgrenze ist, eine einzige hydrophile Hautschicht nicht eine ausreichende Freisetzungssteuerung bereitstellen.

[0080] Die äußerste Haut- oder Grenzschicht kann mehr als eine Unterschicht umfassen. Die innerste Unterschicht der Hautschicht kann hydrophob sein. Es kann eine hydrophile Unterschicht auf der Außenseite der innersten Haut-Unterschicht geben, die eine biokompatible, nicht-adsorptive oder anderweitig biospezifische Grenzfläche zwischen der Vorrichtung und der Gewebeumgebung, in die die Vorrichtung eingefügt wird, bereitstellen würde.

[0081] Die erfindungsgemäß verwendbaren biologisch wirksamen (z.B. pharmazeutischen) Mittel beinhalten nahezu eine jegliche therapeutische Substanz, die wünschenswerte therapeutische Eigenschaften für eine Anwendung an der Implantationsstelle aufweist. Wie hier verwendet, betrifft „biologisch wirksames Mittel“ ein einziges biologisch wirksames Mittel oder mehrere biologisch wirksame Mittel. Es ist vorgesehen, dass ein oder mehrere biologisch wirksame Mittel freisetzbar mit den Polymeren auf der Oberfläche assoziiert sein können. Diese Mittel umfassen in nicht begrenzender Weise: Thrombininhibitoren, Antithrombotika, Thrombolytika (wie Faktor Xa-Inhibitoren), Fibrinolytika, Vasospasmus-Inhibitoren, Calciumkanalblocker-, Vasodilatoren, Antihypertensiva, antimikrobielle Mittel, Antibiotika, Inhibitoren von Oberflächen-Glycoprotein-Rezeptoren, Blutplättchenhemmer, Antimetabolika, Mikrotubulus-Inhibitoren, antisekretorische Mittel, Actininhibitoren, Remodelling-Inhibitoren, Antisense-Nukleotide, Antimetaboliten, antiproliferative Mittel (wie E2F-Antisense-Verbindungen, Rapamycin (Sirolimus), Tacrolimus, Taxol, Paclitaxol, Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitoren), Chemotherapeutika gegen Krebs, antiphlogistische Steroide oder nicht-steroidale Antiphlogistika, Immunsuppressiva, Wachstumshormon-Antagonisten (wie PDGF-Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitoren), Wachstumsfaktoren, Dopamin-Agonisten, Radiotherapeutika, Peptide, Proteine, Enzyme, extrazelluläre Matrix-Komponenten, ACE-Inhibitoren, Radikalfänger, Chelatoren, Antioxidanzien, Antipolymerasen, Ribozyme, antivirale Mittel, Mittel für die photodynamische Therapie und Mittel für die Genterapie.

[0082] Ein bevorzugtes biologisch wirksames Mittel ist eine Verbindung der nachstehenden Formel:



[0083] Diese Verbindung, ein antiproliferatives Mittel, das allgemein als CVT-313 bekannt ist, wird als 2-((2-Hydroxyethyl)-[9-isopropyl-6-(4-methoxybenzylamino)-9H-purin-2-yl]-amino)-ethanol bezeichnet oder ist auch als 2-Diethanolamino-6-(4-methoxybenzylamino)-9-isopropylpurin bekannt. Sie ist in der US-PS 5,866,702 beschrieben.

[0084] Andere Verbindungen innerhalb des Umfangs von entweder WO 08/05335 oder WO 00/44750 beinhalten

2-[[6-(4-Chlorbenzylamino)-9-isopropyl-9H-purin-2-yl]-(2-hydroxyethyl)-amino]-ethanol, auch bekannt als 6-(4-Chlorbenzylamino)-[bis-(2-hydroxyethylamino)]-9-isopropylpurin;

N²-(2-Aminoethyl)-N⁶-(4-chlorbenzyl)-9-isopropyl-9H-purin-2,6-diamin, auch bekannt als 2-(2-Aminoethylamino)-6-(4-chlorbenzylamino)-9-isopropylpurin;

2-[(6-(2,5-Difluorbenzylamino)-9-isopropyl-9H-purin-2-yl]-(2-hydroxyethyl)-amino]-ethanol, auch bekannt als 6-[(2,5-Difluorphenyl)methylamino]-2-(bis-(2-hydroxyethylamino))-9-isopropylpurin;

2-[6-(2,5-Difluorbenzylamino)-9-isopropyl-9H-purin-2-ylamino]-3-methyl-butan-1-ol, auch bekannt als 6-[(2,5-Difluorphenyl)methylamino]-2-(1-hydroxymethyl-2-methylethylamino)-9-isopropylpurin;

2-[(6-(4-Bromphenylamino)-9-isopropyl-9H-purin-2-yl]-(2-hydroxyethyl)-amino]-ethanol, auch bekannt als 6-(4-Bromphenylamino)-2-[bis-(2-hydroxyethylamino))-9-isopropylpurin;

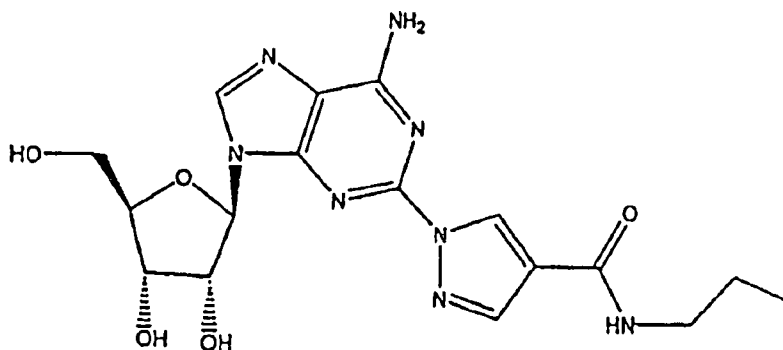
2-[(2-Hydroxyethyl)-[9-isopropyl-6-(chinolin-3-ylamino)-9H-purin-2-yl]-amino]-ethanol, auch bekannt als 6-(Chinolin-3-ylamino)-2-[bis-(2-hydroxyethylamino))-9-isopropylpurin;

N²-(2-Aminopropyl)-N⁶-(4-chlorbenzyl)-9-isopropyl-9H-purin-2,6-diamin, auch bekannt als 2-(2-Aminopropylamino)-6-(4-chlorbenzylamino)-9-isopropylpurin; und

3-[[2-(2-Aminoethylamino)-9-isopropyl-9H-purin-6-ylamino]-methyl]-benzoesäure.

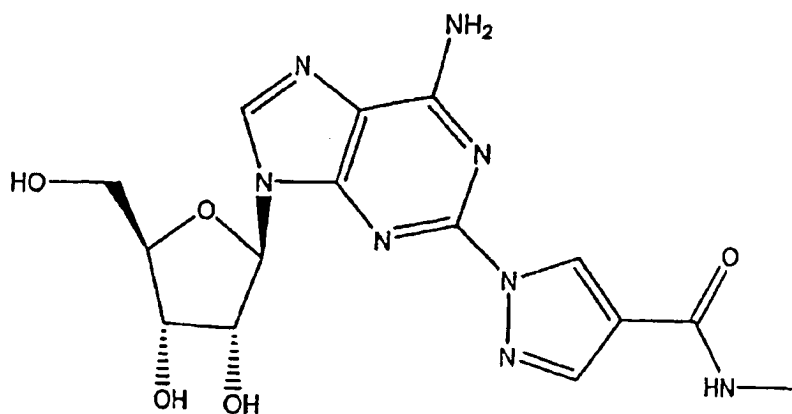
[0085] Andere bevorzugte biologisch wirksame Mittel sind Adenosin-A2a-Rezeptor-Agonisten, von denen bekannt ist, dass sie die Migration von Endothelzellen verstärken und ein Wachstum von Zellen der glatten Muskulatur verhindern. Beispiele für diese Verbindungen sind durch die nachstehenden Formeln angegeben und im Detail in den genannten Patenten und Patentanmeldungen beschrieben.

WO 00/78779



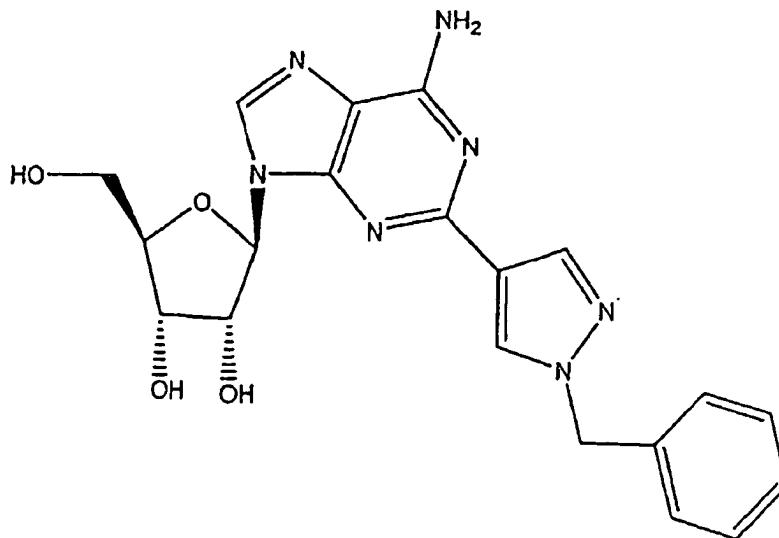
bekannt als (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-oxolan-2-yl]-6-aminopurin-2-yl}pyrazol-4-yl)-N-propylcarboxamid, auch bekannt als 2-(4-Propylaminocarbonylpyrazol-1-yl)adenosin;

WO 00/78779



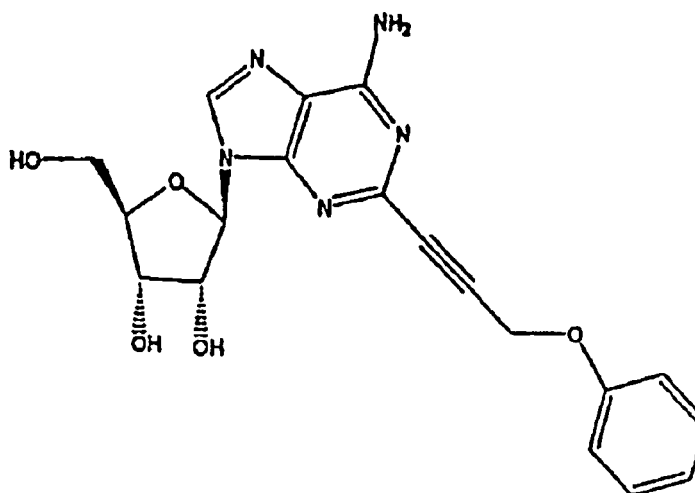
bekannt als (1-{9-[(4S,2R,3R,5R)-3,4-Dihydroxy-5-(hydroxymethyl)-oxolan-2-yl]-6-aminopurin-2-yl}pyrazol-4-yl)-N-methylcarboxamid, auch bekannt als 2-(4-Methylaminocarbonylpyrazol-1-yl)adenosin;

US 6,214,807



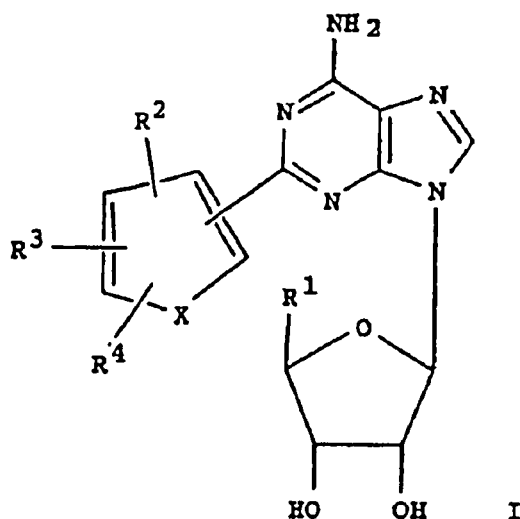
bekannt als (4S,2R,3R,5R)-2-{6-Amino-2-[1-benzylpyrazol-4-yl]purin-9-yl}-5-(hydroxymethyl)oxolan-3,4-diol;

US 6,180,615



bekannt als (4S,2R,3R,5R)-2-[6-Amino-2-(3-phenoxyprop-1-ynyl)purin-9-yl]-5-(hydroxymethyl)oxolan-3,4-diol; und

WO 00/78776



[0086] Die Substituenten für die vorstehende Struktur aus der WO 00/78776 weisen die nachstehenden Definitionen auf:

X ist eine S-, O- oder NR⁵-Gruppe,

R¹ ist eine -CH₂OH- oder -C(=O)NR⁷R⁸-Gruppe,

R², R³, R⁴ und R⁵ sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff-, Halogenatom, NO₂-, CF₃-, CN-, OR²⁰-, SR²⁰-, N(R²⁰)₂-, S(O)R²²-, SO₂R²²-, SO₂N(R²⁰)₂-, SO₂NR²⁰COR²²-, SO₂NR²⁰CO₂R²²-, SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂-, N(R²⁰)₂-, NR²⁰COR²²-, NR²⁰CO₂R²²-, NR²⁰CON(R²⁰)₂-, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³-, COR²⁰-, CO₂R²⁰-, CON(R²⁰)₂-, CONR²⁰SO₂R²²-, NR²⁰SO₂R²²-, OCONR²⁰SO₂R²²-, OC(O)R²⁰-, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰-, OCON(R²⁰)₂-, C₁₋₁₅-Alkyl-, C₂₋₁₅-Alkenyl-, C₂₋₁₅-Alkynyl-, Heterocyclyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen, worin die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, C₁₋₁₅-Alkoxy-, Aryl-, Heterocyclyl- und Heteroarylgruppen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, NO₂-, Heterocyclyl-, Aryl-, Heteroaryl-, CF₃-, CN-, OR²⁰-, SR²⁰-, N(R²⁰)₂-, S(O)R²²-, SO₂R²²-, SO₂N(R²⁰)₂-, SO₂NR²⁰COR²²-, SO₂NR²⁰CO₂R²²-, SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂-, N(R²⁰)₂-, NR²⁰COR²²-, NR²⁰CO₂R²²-, NR²⁰CON(R²⁰)₂-, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³-, COR²⁰-, CO₂R²⁰-, CON(R²⁰)₂-, CONR²⁰SO₂R²²-, NR²⁰SO₂R²²-, OCONR²⁰SO₂R²²-, OC(O)R²⁰-, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰- und OCON(R²⁰)₂-Gruppen, und worin jeder optionale Heteroaryl-, Aryl- und Heterocyclylsubstituent weiter gegebenenfalls mit Halogenatom, NO₂-, Alkyl-, CF₃-, Amino-, Mono- oder Dialkylamino-, Alkyl- oder Aryl- oder Heteroarylamid-, NCOR²²-, NR²⁰SO₂R²²-, COR²⁰-, CO₂R²⁰-, CON(R²⁰)₂-, NR²⁰CON(R²⁰)₂-, OC(O)R²⁰-, OC(O)N(R²⁰)₂-, SR²⁰-, S(O)R²²-, SO₂R²²-, SO₂N(R²⁰)₂-, CN- oder OR²⁰-Gruppe substituiert ist,

R⁷ und R⁸ sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H-Atom und C₁₋₁₅-Alkylgruppe, die gegebenenfalls mit 1 bis 2 Substituenten substituiert ist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Halogenatom, NO₂-, Heterocyclyl-, Aryl-, Heteroaryl-, CF₃-, CN-, OR²⁰-, SR²⁰-, N(R²⁰)₂-, S(O)R²²-, SO₂R²²-, SO₂N(R²⁰)₂-, SO₂NR²⁰COR²²-, SO₂NR²⁰CO₂R²²-, SO₂NR²⁰CON(R²⁰)₂-, N(R²⁰)₂-, NR²⁰COR²²-, NR²⁰CO₂R²²-, NR²⁰CON(R²⁰)₂-, NR²⁰C(NR²⁰)NHR²³-, COR²⁰-, CO₂R²⁰-, CON(R²⁰)₂-, CONR²⁰SO₂R²²-, NR²⁰SO₂R²²-, OCONR²⁰SO₂R²²-, OC(O)R²⁰-, C(O)OCH₂OC(O)R²⁰- und OCON(R²⁰)₂-Gruppen, und jeder optionale Heteroaryl-, Aryl- und Heterocyclylsubstituent weiter gegebenenfalls mit Halogenatom, NO₂-, Alkyl-, CF₃-, Amino-, Monoalkylamino- oder Dialkylamino-, Alkylamid-, Arylamid- oder Heteroarylamid-, NCOR²²-, NR²⁰SO₂R²²-, COR²⁰-, CO₂R²⁰-, CON(R²⁰)₂-, NR²⁰CON(R²⁰)₂-, OC(O)R²⁰-, OC(O)N(R²⁰)₂-, SR²⁰-, S(O)R²²-, SO₂R²²-, SO₂N(R²⁰)₂-, CN- und OR²⁰-Gruppe substituiert ist,

R²⁰ ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus H-Atom, C₁₋₁₅-Alkyl-, C₂₋₁₅-Alkenyl-, C₂₋₁₅-Alkynyl-, Heterocyclyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heterocyclyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatom, Alkyl-, Mono- oder Dialkylamino-, Alkyl- oder Aryl- oder Heteroarylamid-, CN-, O-C₁₋₆-Alkyl-, CF₃-, Aryl- und Heteroarylgruppen, und

R²² ist ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C₁₋₁₅-Alkyl-, C₂₋₁₅-Alkenyl-, C₂₋₁₅-Alkynyl-, Heterocyclyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen, wobei die Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heterocyclyl-, Aryl- und Heteroarylgruppen jeweils gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten substituiert sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Halogenatom, Alkyl-, Mono- oder Dialkylamino-, Alkyl- oder Aryl- oder Heteroarylamid-, CN-, -O-C₁₋₆-Alkyl-, CF₃- und Heteroarylgruppen.

[0087] In einer bevorzugten Ausführungsform wird erfindungsgemäß die Bildung der Bindschicht in kovalenter Bindung, Pfropfung oder Anheftung an die Oberflächen-aktivierende Schicht bereitgestellt. Die gepfropfte Polymer-Bindschicht wird durch in situ-Ringöffnungspolymerisation von Lacton-Monomeren gebildet, die

durch geeignete funktionelle Gruppen auf dem Polymer der Oberflächen-aktivierenden Schicht und einem Katalysator, der zu der Polymerisationsreaktion hinzugefügt wird, eingeleitet wird.

[0088] Geeignete funktionelle Gruppen für ein Einleiten der Pfropfungspolymerisation von Lactonen („einleitende funktionelle Gruppen“) können auf Oberflächen durch die Reaktion einer Oberfläche mit ausgewählten Silan-Derivaten, hier als Silan-basierende aktivierende Reagenzien („SAR“ oder „SARs“) bezeichnet, erzeugt werden. SAR ist ein Silan-Derivat der allgemeinen Formel $(R^2)_3-SiR^1$, worin R^1 unabhängig ausgewählt ist aus substituierten Alkyl-, substituierten Alkenyl-, substituierten Alkynyl-, substituierten Aralkyl-, substituiertem Heteroaryl- und substituierten Alkoxygruppen, mit der Maßgabe, dass R^1 eine Hydroxy- oder Aminogruppe oder eine funktionelle Gruppe, die in eine Hydroxy- oder Aminogruppe transformiert werden kann, enthält, und worin R^2 unabhängig ausgewählt ist aus Halogenatom, gegebenenfalls substituierten Alkoxy-, gegebenenfalls substituierten Aryloxy-, gegebenenfalls substituierten Silyloxy- oder gegebenenfalls substituierten Alkylgruppen, mit der Maßgabe, dass alle drei R^2 -Substituenten nicht gleichzeitig substituierte Alkylgruppen sind.

[0089] Typische SARs können aus Alkoxysilan-Derivaten wie Tetraalkoxysilanen und Organo-Trialkoxysilan-Derivaten ausgewählt sein. Beispiele für Tetraalkoxysilane sind Alkoxysilane der Formel $Si(OR)_4$, worin R eine C_1 - bis C_4 -Alkylgruppe darstellt, wie Tetramethoxysilan, Tetraethoxysilan, Tetra-n-propoxysilan, Tetra-n-butoxysilan und Analoga. Typische Beispiele für Organo-Trialkoxysilane sind Verbindungen der allgemeinen Formel $R'-Si(OR)_3$, worin R C_1 - bis C_4 -Alkylgruppen darstellt und R' einen nicht-hydrolysierbaren organischen Substituenten darstellt.

[0090] Alkoxysilan-Derivate, die als SARs fungieren, können auch in situ durch die Umsetzung von Halogensilan-Derivaten mit Alkoholen erzeugt werden. Beispiele für geeignete Halogensilane, die dafür wirksam sind, umfassen Tetrachlorsilan, Trichloralkylsilane und Dichlordialkylsilane. Es ist offensichtlich, dass dabei das eigentliche SAR aus einem Gemisch von chemischen Spezies aufgebaut ist, die zusätzlich zu dem ursprünglich verwendeten Halogensilan Tetraalkoxysilane, Trialkoxysilane sowie Dialkoxydialkylsilane enthalten werden. Die Silikonindustrie bietet eine Reihe von verschiedenen Halogensilanen und Halogenalkylsilanen, sowie Tetraalkoxy- und Organo-Trialkoxysilan-Derivaten und viele Möglichkeiten bestehen für die organischen Substituenten; vgl. beispielsweise GELEST Katalog 2000: Silanes, Silicones and Metal-Organics. Gelest, Inc., Dr. Barry Arkles, Tullytown, PA, USA.

[0091] Mehrere strukturelle Merkmale von SARs sind erfindungsgemäß wichtig. Es ist bekannt, dass Alkoxygruppen von Alkoxysilanen leicht eine Hydrolyse bei Gegenwart von Wasser durchlaufen, um Silanolgruppen zu bilden. Eine darauf folgende Kondensation von Silanolgruppen erzeugt Siloxan aus Silanolen. Es ist auch bekannt, dass Silanolgruppen durch Kondensation Siloxanketten ausbilden. In analoger Weise wird die Hypothese vertreten, ohne an eine jegliche Theorie gebunden werden zu wollen, dass durch die Reaktion von Silanolgruppen mit Oberflächen-Hydroxygruppen von hydrierten Metalloxiden Siloxanbindungen zwischen dem Silikon und Metallatomen gebildet werden, wodurch die Silanmoleküle an die Oberfläche gebunden werden. Zur gleichen Zeit durchlaufen die anderen Alkoxysilanbindungen eine Hydrolyse-Kondensation-Reaktion zwischen Silanmolekülen, was zu einer Oligomerisierung und Polymerisation von Silan führt und ein zwei- oder dreidimensionales Siloxan-Netzwerk ausbildet. Eine schematische Darstellung des Mechanismus und der Struktur, die bei der reaktiven Adsorption von Alkoxysilan SARs auf Oberflächen mit Metalloxidgruppen beteiligt sind, findet sich in [Fig. 2](#). Eine Metalloxid-Oberfläche, die Metallatome M mit Hydroxysubstituenten OH umfasst, wird mit einem SAR der Formel $R'-Si(OR)_3$ umgesetzt. Nach Entfernen von Wasser aus der Reaktion ist das SAR kovalent an die Metalloberfläche gebunden. Zusätzlich stellt das SAR eine einleitende funktionelle Gruppe wie eine Alkanol- oder Hydroxyalkylgruppe für die Einleitung einer in situ-Polymerisation eines Polyesters bereit, um die Bindschicht auf der Metalloberfläche bereitzustellen.

[0092] Obwohl [Fig. 2](#) die Hydrolyse/Kondensation-Reaktion zeigt, die die Siloxan-aktivierende Schicht als eine zweidimensionale (monomolekulare) Schicht erzeugt, wird angenommen, dass die hydrolytische Polymerisation eines SAR oligomere Spezies von dreidimensionalen, cyclischen und vernetzten Aggregaten erzeugt, die mit der Metalloberfläche wechselwirken, um die Siloxan-aktivierende Schicht bereitzustellen. Daher wird angenommen, dass die vernetzte polymerisierte Struktur der Siloxanschicht mehrere Anheftungspunkte mit dem Metall aufweist, was dazu führt, dass die Siloxanschicht fest an die Metalloberfläche anhaftet.

[0093] Geeignete funktionelle Gruppen für R' sind Hydroxyalkylgruppen, die Alkoxide über die Reaktion mit einem Metallkatalysator bilden können. Auf diese Art und Weise kann die Siloxan-aktivierende Schicht mit freien Hydroxyalkylgruppen durch Verwendung von funktionellen Trialkoxysilanen als SAR hergestellt werden. Beispiele für geeignete Trialkoxysilane beinhalten Hydroxyalkylalkoxysilan-Derivate. Des Weiteren sind die Nachstehenden Beispiele für käuflich verfügbare Silan-basierende aktivierende Reagenzien, die eine Hydro-

xygruppe enthalten: N-(3-Triethoxysilylpropyl)-4-hydroxybutyramid, N-(3-Triethoxysilylpropyl)gluconamid, 3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]propyltrimethoxysilan und 3-[Bis(2-hydroxyethyl)amino]-propyltriethoxysilan.

[0094] Zusätzlich zu Alkanol- und Hydroxyalkylgruppen kann die Polymerisation von Lactonen in Gegenwart von geeigneten Metallkatalysatoren wirksam auch durch andere starke Nukleophile, insbesondere durch Amine, einschließlich primärer Alkylamine, sterisch nicht-geheimerter sekundärer Amine und Verbindungen mit einer nukleophilen Aminoalkylkette, eingeleitet werden. Unter bestimmten Bedingungen ist die Reaktion von Aminen mit Lactonen schnell genug, um eine Polymerisation von Lactonen in einer Lösung oder einer Schmelze einzuleiten. Die anfängliche Reaktion des Amins mit Lactonen wie Lactid, Glycolid oder ϵ -Caprolacton stellt Amide mit einer ω -Hydroxyalkylgruppe wie Lactoyllactylamid, Glycolylglycylamid oder 6-Hydroxycaproylamid bereit. Diese Amide können über ihre ω -Hydroxyalkylgruppen Alkoxide mit einem geeigneten Metallkatalysator ausbilden und in Gegenwart eines zusätzlichen Lactonmonomers (Monomer ist dahingehend definiert, dass es die cyclischen Dimere von Milchsäure und Glycolsäure, sowie andere cyclische Lactonmonomere beinhaltet) kann eine Polymerisation durch eine Fortsetzungsreaktion, die für eine Lacton-Ringöffnungspolymerisation typisch ist, fortschreiten. Geeignete Reaktionsbedingungen für das Einleiten der Lacton-Polymerisation durch Alkylamingruppen auf den Oberflächen sind gut verträglich mit denjenigen, die für eine Lacton-Polymerisation im Allgemeinen erforderlich sind. Diese Bedingungen beinhalten einen Ausschluss von Wasser und anderen protischen Verbindungen aus dem System, mit Ausnahme der durch die aktivierte Oberfläche präsentierten protischen Gruppen, entweder in Lösung oder in einer Schmelze. Typischerweise ist eine erhöhte Temperatur günstig, da sie die Reaktionsgeschwindigkeit von Amin- und Lactonspezies und die Bildung von Amidbindungen erhöht. Typische Temperaturen reichen von 20 bis 250°C, vorzugsweise 20 bis 120°C für Reaktionen in Lösung, wobei die obere Grenze dieses Bereichs von dem Lösungsmittel und der Zersetzungstemperatur des Lactons abhängt, während die Minimumtemperatur der Reaktion in der Masse oder in einer Lactonschmelze von der Schmelztemperatur des ausgewählten Lactonmonomers abhängen wird.

[0095] Somit kann die Lacton-Polymerisation wirksam durch die in der Oberflächen-aktivierenden Schicht vorhandenen Aminoalkylgruppen eingeleitet werden. Dies ermöglicht die Bildung von für Pfropfung zugänglichen funktionellen Gruppen an den Oberflächen durch Verwendung von Silan-basierenden Aktivierungsmitteln mit einer Aminogruppe. Typische Beispiele für käuflich verfügbare Reagenzien, die als SARs in dieser Weise verwendbar sein können, umfassen:

N-(3-Aminoethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilan,
 3-Aminopropyltrimethoxysilan,
 3-Aminopropyltriethoxysilan,
 Methyl-(2-(3-trimethoxysilylpropylamino)-3-propionat,
 3-(N-Styrylmethyl-3-aminoethylamino)-propyltrimethoxysilanhydrochlorid,
 4-Aminobutyltriethoxysilan,
 3-(3-Aminopropoxy)-3,3-dimethyl-1-propenyltrimethoxysilan,
 N-(6-Aminohexyl)aminopropyltrimethoxysilan,
 N-(3-Trimethoxysilylethyl)ethylendiamin,
 N-(2-(N-Vinylbenzylamino)ethyl)-3-aminopropyltrimethoxysilanhydrochlorid,
 1-Trimethoxysilyl-2-(aminomethyl)phenylethan,
 N-2-(Aminoethyl)-3-aminopropyltris-(2-ethoxy)silan,
 3-(N-Allylamino)propyltrimethoxysilan,
 3-(2-Aminoethylamino)propyltrimethoxysilan und
 3-(2-Aminoethylamino)propyltriethoxysilan.

[0096] Zusätzlich zu einer Verwendung von Alkoxysilan- und Aminosilan-Derivaten für eine Derivatisierung einer Oberfläche kann das gleiche Ergebnis durch Verwendung von reaktiven Alkoxysilan-Zwischenverbindungen mit einer funktionalisierten Alkylgruppe erreicht werden, die zu einer Hydroxyalkyl- oder Aminoalkylgruppe über eine darauf folgende Modifikationsreaktion mit Nukleophilen umgewandelt werden kann. Typische Beispiele für geeignete Silylierungsreaktanten, die dafür geeignet sind, umfassen:

(3-Isocyanatpropyl)triethoxysilan,
 (3-Thioisocyanatpropyl)triethoxysilan,
 (3-Glycidyloxypropyl)trimethoxysilan,
 (3-Glycidyloxypropyl)triethoxysilan,
 (3-Brompropyl)trimethoxysilan,
 (Chlorpropyl)trimethoxysilan und analoge Verbindungen.

[0097] Die Isocyanat-, Thiocyanat-, Glycidyl- oder Halogenalkylgruppen, die in diesen Reagenzien vorhanden sind, können für ein Einbringen von Hydroxyalkyl- und/oder Amingruppen durch deren Reaktion mit Diolen,

Aminoalkoholen, Aminen und/oder Diaminen verwendet werden. In analoger Weise können Alkenylalkoxysilane mit einer ungesättigten Bindung in ihrer Alkenylkette wie Allyltrialkoxysilane, (6-Hexen-1-yl)trialkoxysilane, (7-Octen-1-yl)trialkoxysilane und Analoga durch die Umsetzung mit Sulphanylalkanolen und Sulphanylaminen modifiziert werden. Diese und andere analoge Reaktionen sind bekannt und stimmen mit dem erfindungsge-
mäßigen Umfang überein.

[0098] Die Nachstehenden sind käuflich verfügbare Reagenzien, die eine funktionelle Gruppe enthalten, die zu einer Hydroxygruppe oder einer Aminogruppe über eine chemische Transformation aktiviert werden kann, und die als Silan-basierende aktivierende Reagenzien verwendbar sein können:

3-Chlorpropyltrimethoxysilan,
3-Mercaptopropyltrimethoxysilan;
3-Glycidoxypropyltrimethoxysilan,
Vinyltris(2-methoxyethoxy)silan,
Vinyltrimethoxysilan,
Vinyltriethoxysilan,
Allyltriethoxysilan,
2-(3,4-Epoxy-cyclohexyl)ethyltrimethoxysilan,
3-Chlorpropyltriethoxysilan,
2-Cyanoethyltriethoxysilan,
3-Cyanopropyltrimethoxysilan,
Vinyltriphenoxysilan,
Chlormethyltriethoxysilan,
2-Cyanoethyltrimethoxysilan,
3-Acetoxypropyltrimethoxysilan,
3-Thiocyanatopropyltriethoxysilan,
3-Isocyanatopropyltrimethoxysilan,
(p-Chlormethyl)phenyltrimethoxysilan,
Tetraallyloxysilan,
Triethoxysilylpropylethylcarbammat,
Allyltrimethoxysilan,
3-Brompropyltrimethoxysilan,
3-Mercaptopropyltriethoxysilan,
4-((Chlormethyl)phenethyl)trimethoxysilan,
2-Carbethoxyethyltriethoxysilan,
Allyltris(trimethylsiloxy)silan,
Diethylphosphatoethyltriethoxysilan,
3-Iodpropyltrimethoxysilan,
8-Bromooctyltrimethoxysilan,
Diethyl(triethoxysilylpropyl)malonat,
1-Methyl-4-(1-methyl-(2-triethoxysilyl)ethyl)-cyclohexen,
3-Butenyltriethoxysilan,
4-(Trimethoxysilyl)-1-buten,
(2-(3-Cyclohexenyl)ethyl)triethoxysilan,
4-(Trimethoxysilyl)butan-1,2-epoxid,
2-(3,4-Epoxy-cyclohexyl)ethyltriethoxysilan,
Triallyloxyvinylsilan,
5-(Bicycloheptenyl)triethoxysilan,
Acetoxymethyltriethoxysilan,
Acetoxymethyltrimethoxysilan,
(p-Chlormethyl)phenyl-tri-N-propoxysilan,
3-(Triethoxysilyl)-2-methylpropylbernsteinsäureanhydrid,
2-(Triethoxysilyl)ethyl-5-(chloracetoxyl)bicycloheptan,
2-(Chlormethyl)allyltrimethoxysilan,
2-Carboethoxytriethoxysilan,
11-Cyanoundecyltrimethoxysilan,
5,6-Epoxyhexyltriethoxysilan,
Mercaptomethyltrimethoxysilan,
3-(N-Cyclohexylamino)propyltrimethoxysilan,
Triethoxysilylpropylmaleamidsäure,
3-Brompropyltriethoxysilan,

3-Trifluoracetoxypentyltrimethoxysilan,
 Vinyltrichlorsilan,
 Allyltrichlorsilan,
 (3-Acetoxypentyl)trichlorsilan,
 3-Chlorpropyltrichlorsilan,
 3-Cyanopropyltrichlorsilan,
 2-(Carbomethoxy)ethyltrichlorsilan,
 Acetoxyethyltrichlorsilan,
 3-Brompropyltrichlorsilan,
 7-Octenyltrichlorsilan,
 [2-(3-Cyclohexenyl)ethyl]trichlorsilan,
 (p-Chlormethyl)phenyltrichlorsilan,
 2-Chlorethylsilan,
 Bicycloheptenyl-2-trichlorsilan,
 3-(Trichlorsilyl)cyclopenten,
 (3-Cyanobutyl)trichlorsilan,
 3-Cyclohexenyltrichlorsilan,
 (Chlormethyl)phenethyltrichlorsilan,
 5-Hexenyltrichlorsilan,
 2-(Chlormethyl)allyltrichlorsilan,
 1-Bromundecyltrichlorsilan,
 p-(t-Butyl)phenethyltrichlorsilan,
 2-(Chlormethyl)propyltrichlorsilan,
 8-Nonenyltrichlorsilan,
 10-Undecenyltrichlorsilan,
 (4-Cyclooctenyl)trichlorsilan,
 14-Tetradec-1-enyltrichlorsilan,
 2-Bromethyltrichlorsilan,
 Methacryloxypropyltris(methoxyethoxy)silan,
 Methacryloxypropyltris(trimethylsiloxy)silan,
 3-Methacryloxypropyltris(vinyldimethylsiloxy)silan,
 (3-Acryloxypropyl)trimethoxysilan, und
 Methacryloxypropyltriethoxysilan.

[0099] Die Modifikationsreaktionen von reaktiven Silan-Zwischenverbindungen können einfach in Verbindung mit der Silylierung der Oberflächen durchgeführt werden. Dementsprechend erfolgt die Silylierungsreaktion mit dem SAR, das eine reaktive Silan-Zwischenverbindung aufweist, in Gegenwart von Nukleophilen wie Diolen, Aminoalkoholen oder Aminen. Ansonsten kann die Silylierungsreaktion in einem Schritt erfolgen und sodann kann die Modifikation mit Nukleophil-Reaktanten auf die silylierten Oberflächen angewendet werden.

[0100] Für eine Behandlung von Oberflächen kann das SAR in Lösungs- oder Dampfphase aufgebracht werden. Eine Vielzahl von Lösungsmitteln und Lösungsmittelzusammensetzungen können verwendet werden. Diesbezüglich sind zahlreiche Literaturstellen verfügbar, die die Verwendung von Silan-Derivaten in Sol-Gel-Verfahren und als Adhäsionsbeschleuniger bei Korrosionsschutz lehren. Für eine Zusammenfassung wird beispielsweise auf Iler, R.K. The Chemistry of Silica, Wiley, New York, 1979; Brinker, C.J., Scherer, G.W., Sol-Gel Science: the Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing, Academic Press, New York, 1990; Jang, J., Kim, E.K. Corrosion Protection of Epoxy-Coated Steel Using Different Silane Coupling Agents, J. Applied Polym. Sci. (1999), 71:585, verwiesen.

[0101] Es wird erwartet, dass das Siloxan-Polymer an eine Metalloberfläche über eine Siloxanbindung an das Sauerstoffatom des Metalloxids gebunden wird. Daher wird angenommen, dass das Vorhandensein von Metalloxid auf der Oberfläche wichtig ist. Die meisten metallischen Artikel weisen aufgrund ihres Kontakts mit der Luft bereits eine Schicht an Metalloxid auf ihrer Oberfläche auf, die ausreichend sein würde, um das Verfahren erfindungsgemäß durchzuführen. Jedoch erfolgt eine Behandlung der Metalloberfläche durch ein Oxidierungsmittel vor einer Anwendung von SAR, beispielsweise die Behandlung der Metalloberfläche durch ein Oxidationsmittel als Teil eines Reinigungsprozesses, in Übereinstimmung mit der Erfindung.

[0102] Die Polymerisation von Alkoxysilan beinhaltet die Hydrolyse von Alkoxiden als einen der Reaktionsschritte. Daher wird angenommen, dass das Vorhandensein von Wassermolekülen in dem Reaktionsmedium wichtig ist. Dementsprechend kann SAR in einer Lösung aufgebracht werden, die Wasser entweder als Folge

einer gewollten Zugabe oder als Verunreinigung enthält, was häufig bei käuflichen Güten vieler Lösungsmittel der Fall ist. Wasser kann auch dem System dadurch zugefügt werden, dass es auf der zu behandelnden Metalloberfläche durch Exposition der oxidierten Oberfläche gegenüber Wasserdampf adsorbiert wird. In manchen Fällen wird die Menge an Wasser, die aus der Luft, die mit Metall in Kontakt steht, adsorbiert wird, ausreichend sein.

[0103] Die Polymerisation von Alkoxysilanen bezieht Kondensationsreaktionen ein, die Silanole, Alkoxide und Metalloxide einschließen, während derer Wasser- und/oder Alkoholmoleküle freigesetzt werden. Daher können Bedingungen, die die Entfernung der Abgangsverbindungen verstärken, eingesetzt werden. Solche Bedingungen beinhalten eine Behandlung von silaniserten Oberflächen bei einer erhöhten Temperatur oder das Anlegen von Vakuum.

[0104] Nach der Silylierung der Oberfläche wird eine Bindepolymerschicht auf die Oberfläche aufgetragen. Um das Polymer der Binde-schicht aufzutragen, wird eine Bindungs- oder Pfropfungsreaktion dadurch durchgeführt, dass die SAR-aktivierte Oberfläche gegenüber einer Lactonlösung und dem Katalysator in einem geeigneten aprotischen Lösungsmittel oder gegenüber einem Gemisch aus Katalysator und einem Lacton im Ganzen ausgesetzt wird. Bei der Einleitungsreaktion der Pfropfungspolymerisation bildet das erste Lacton-Monomer eine kovalente Bindung mit den funktionellen Gruppen des an die Oberfläche gebundenen SAR. In darauf folgenden Schritten setzt sich die Polylacton-Kette durch eine schrittweise Anfügung von Lacton-Monomeren fort. Die sich ergebenden Polymermoleküle verbleiben somit kovalent an die Oberfläche über ihre anfängliche Struktureinheit gebunden. Die chemischen Mechanismen, die bei der in dieser Ausführungsform verwendeten Polymerisationspfropfung anzutreffen sind, sind analog zu denjenigen, die bei der Ringöffnungspolymerisation von Lactonen in der Masse oder in einer Lösung anzutreffen sind. Das Gebiet der Lacton-Polymerisation entweder in der Masse oder in Lösung ist in zahlreichen Literaturstellen beschrieben und Grundsätze dieser Reaktionen sind bekannt. Beispiele für die am häufigsten verwendeten Polymerisationsreaktionen finden sich in Dubois, P. et al., Aluminium Alkoxides: A Family of Versatile Initiators for the Ring-Opening Polymerization of Lactones and Lactides, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.* (1991) 42/43:103-116; Inoue, S., Coordination Ring-Opening Polymerization, *Prog. Polymer. Sci.* (1988) 13:63-81; Jonte, J.M. et al., Polylactones. 4. Cationic Polymerization of Lactones by Means of Alkylsulfonates, *J. Macromol. Sci.-Chem.* (1986) A23:495-514; Kricheldorf, H.R. et al., Anionic and Pseudoanionic Polymerization of Lactones – a Comparison, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.* (1990), 32:285-298; Kricheldorf, H.R. et al., Poly(Lactones). 9. Polymerization Mechanism of Metal Alkoxide Initiated Polymerizations of Lactide and Various Lactones, *Macromolecules* (1988) 21:286-293; und Lofgren, A. et al., *J. M. S. – Rev. Macromol. Chem. Phys.* (1995) C35:379-418.

[0105] Es ist bekannt, dass typische Einleitungsspezies bei der Lacton-Polymerisation Metalloxide sind, die zu dem Reaktionsgemisch zugefügt werden können oder in situ aus dem Metallkatalysator und Alkanolen oder anderen Hydroxy-enthaltenden Verbindungen gebildet werden. Gemäß einer erfindungsgemäßen bevorzugten Ausführungsform sollen nur die funktionellen Gruppen der Oberflächen-aktivierenden Schicht, die an die Oberfläche gebunden sind, bei der Einleitung einer Lacton-Polymerisation einbezogen werden. Somit werden während der Einleitung der Pfropfungspolymerisation die Hydroxy- und/oder Amingruppen in dem Siloxanpolymer durch Lacton-Monomer acyliert und sodann wird die Polyesterkette durch die fortwährende Kettenaddition von Monomer in Verankerung durch ihre anfängliche Acylbindung an die Siloxan-funktionellen Gruppen wachsen. Dieses Polymerisationsverfahren wird nachstehend als Pfropfungspolymerisation bezeichnet.

[0106] Dementsprechend ist es im Gegensatz zu der gewöhnlichen Lacton-Polymerisation in der Masse oder in Lösung erfindungsgemäß bevorzugt, dass die Zugabe von freien Spezies, die als einleitende Spezies einer Lacton-Polymerisation fungieren können, in das Polymerisationsmedium vermieden wird. Das zufällige Auftreten dieser Verbindungen oder von protischen Verunreinigungen, was zu der Bildung von freien einleitenden Spezies in dem Medium führen kann, könnte das Wachstum von freien Polylacton-Polymeren in der Masse (oder in einer Lösung) auslösen, die nicht an die Oberfläche gebunden sind. Solche freien Polymerketten werden hinsichtlich der Bildung der Binde-schicht nicht wirksam sein, da sie leicht durch ein Polymerlösungsmittel ausgewaschen werden würden.

[0107] Geeignete Monomere bei der Pfropfungspolymerisation sind Lactone. Typische Beispiele für Lactone umfassen 4- bis 7-gliedrige Lactone wie die Familien von Verbindungen, die Oxetan-2-on und 4-Alkyloxetan-2-on, Dihydrofuran-2-on und 5-Alkyldihydrofuran-2-on, Tetrahydropyran-2-on und 6-Alkyltetrahydropyran-2-on, Oxepan-2-on und 7-Alkyloxepan-2-on, 1,4-Dioxan-2,5-dion, 3,6-Alkyl-1,4-dioxan-2,5-dion, 1,3-Dioxepan-2-on, 1,3-Dioxan-2-on, 1,3-Dioxolan-2-on, 1,5-Dioxepan-2-on, 1,4-Dioxepan-2-on, 1,3-Dioxepan-4-on und deren substituierte Analoga umfassen, worin die Alkylgruppe eine C1-C10-Alkylgruppe oder eine substituierte Alkylgruppe ist. In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform umfasst das Lacton-Mono-

mer Lactid (3,6-Dimethyl-1,4-dioxan-2,5-dion) in seinen verschiedenen enantiomeren Formen (L-Lactid, D-Lactid, Meso-Lactid und deren Gemische), Glycolid (1,4-Dioxan-2,5-dion) und ϵ -Caprolacton.

[0108] Im Fall der Bindschicht können Kombinationen von Lacton-Monomeren verwendet werden, um für die Pffropfungsco-polymerisation zu sorgen. Diese Copolymere können bei unterschiedlichen Verhältnissen der Co-Monomere verfügbar gemacht werden. Sowohl die Homopolymere als auch die Copolymere können in unterschiedlichen Molekulargewichtsbereichen verwendet werden. Vorzugsweise enthält das Lacton-Copolymer eines aus Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(L-lactid-co-glycolid), Poly(D-lactid-co-glycolid), Poly(D,L-lactid-co-glycolid), Poly(lactid-co-caprolacton), Poly(lactid-co-dioxanon) und Poly(lactid-co-dioxepanon).

[0109] Die Pffropfung von Lacton-Molekülen auf die funktionellen Gruppen an der Oberfläche kann durch Anwenden des Koordination-Insertion-Mechanismus der Lacton-Polymerisation erfolgen. Dieses Verfahren ist besonders geeignet, da es keine stark sauren oder alkalischen Bedingungen oder Reaktanten verwendet. Daher werden die Oberflächen-Siloxan-Bindungen der aktivierenden Polysiloxanschicht beibehalten.

[0110] Bei dem Koordination-Insertion-Mechanismus beginnt der Polymerisationsvorgang durch die Reaktion von Hydroxyalkylgruppen, die an der Oberfläche angebracht sind, mit einem Metallkatalysator, was zu der Bildung von Metallalkoxiden mit einer kovalenten oder Koordinations-Metall-Sauerstoff-Bindung und energetisch begünstigten freien p- oder d-Orbitalen führt. Die Koordination des Metallatoms des Alkoxids mit dem Sauerstoff des Lacton-Moleküls führt zur Schwächung der Acylbindung des Lactonrings, der sich sodann öffnet und zwischen dem Metall und dem Oxyalkylrest eingebaut wird, wodurch die Metall-Alkoxid-Gruppierung fortgesetzt wird. Durch Wiederholung dieses Schritts mit anderen Lacton-Molekülen setzt sich die Polymerkette fort. Geeignete Metallkatalysatoren bei diesem Mechanismus sind Metallcarboxylate, alkylmetallische und halogenmetallische Verbindungen. Typische Beispiele für geeignete Katalysatoren umfassen Zinn(II)-, Antimon-, Zink-, Eisen- oder Calciumcarboxylate, Organoaluminium- und Organozinnverbindungen, Zinn-, Zink-, Titan-, Zirkon-, Ytterbiumhalogenide usw. Im Allgemeinen sind die Klassen an Katalysatoren, die verwendet werden können, dem Fachmann für die Polymerisation von Lactonen in der Masse oder in Lösung allgemein bekannt. Bei Anwendungen in Bezug auf medizinische Vorrichtungen sind nicht-toxische und gering-toxische Katalysatoren wie Zinn(II)-, Zink-, Calcium- und Eisencarboxylate und Alkylaluminiumverbindungen bevorzugt. Beispiele für die bevorzugten Katalysatoren umfassen Zinn(II)-2-Ethylhexanoat, Zinn(II)-Lactat, Zink(II)-2-Ethylhexanoat, Zink(II)-Lactat, Triethylaluminium- und Diethylaluminiumchlorid.

[0111] Typische Beispiele für aprotische Lösungsmittel für eine Durchführung der Pffropfungsreaktion in Lösung umfassen Ether (wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Di(ethylenglycol), Diethylether), Ketone (wie Ethylmethylketon, Diisobutylketon) und aromatische Kohlenwasserstoffe (wie Toluol, Xylol) und Gemische dieser Lösungsmittel. Der Fachmann kann einfach andere Lösungsmittel identifizieren, die für die Pffropfungsreaktion verwendbar wären. Die Konzentration des Lactons in der Lösung sollte derart sein, dass es einen ausreichenden Überschuss der Molmenge an Lacton gegenüber der Molmenge an einleitenden funktionellen Gruppen an der aktivierten Oberfläche, die gepffropft werden soll, gibt. Diese Bedingungen werden einfach für einen großen Bereich von Lactonkonzentrationen erreicht. Die bevorzugte Konzentration an Lacton ist derart, dass die Molmenge an Lacton höher ist als die Menge an Oberflächen-funktionellen Gruppen. Mehr bevorzugt sollte die Molmenge an Lacton mindestens zehnfach höher sein als die Menge an Oberflächen-funktionellen Gruppen. In der Praxis werden diese Bedingungen gut mit einer Gewichtskonzentration an Lacton in der Lösung von 0,1 bis 50%, typischerweise 0,1 bis 10% (w/w) erreicht.

[0112] Die Pffropfungsreaktion kann mit einer großen Breite an Katalysatorkonzentration erfolgen. Es stellte sich heraus, dass die wirksamste Molmenge des Katalysators die Molmenge ist, die gleich ist zu oder höher ist als die Molmenge an funktionellen einleitenden Gruppen auf der zu pffropfenden Oberfläche. Das Molverhältnis von Katalysator zu Lacton ist nicht besonders begrenzt. Die Auswahl eines geeigneten Molverhältnisses wird durch praktische Gründe und durch den verwendeten Katalysator-Typ bestimmt, wobei eine mögliche Toxizität mancher Katalysatoren, was eine Minimierung der Katalysatoren auf der einen Seite, und die Tatsache, dass die Polymerisationsgeschwindigkeit mit einem steigenden Katalysator/Lacton-Verhältnis auf der anderen Seite steigt, berücksichtigt werden. Ein bevorzugtes Katalysatorzu-Lacton-Molverhältnis beträgt 1/10 bis 1/1000.

[0113] Des Weiteren kann die Pffropfungsreaktion bei Abwesenheit von Lösungsmittel (d.h. in dem Gemisch, das durch ein Lacton in der Masse und einen Katalysator gebildet wird) erfolgen. In dieser erfindungsgemäßen Ausführungsform ist die Reaktionstemperatur vorzugsweise derart, dass das Lacton in einem flüssigen Zustand gehalten wird, z.B. über der Schmelztemperatur des Lactons. Die Reaktion in der Lactonschmelze erfolgt für eine Zeitspanne, die notwendig ist, um eine Bindschicht einer gewünschten Stärke auszubilden. Nach

Durchführen der Reaktion für eine bestimmte Zeit wird die Oberfläche von der Schmelze entfernt, der Lacton-Rückstand wird von der Oberfläche durch ein geeignetes Lösungsmittel abgewaschen und die gefropfte Oberfläche wird getrocknet.

[0114] Die Polylacton-gefropften Oberflächen weisen neuartige Eigenschaften auf, was ihre Oberflächenenergie, Benetzbarkeit, ihr Adsorptionsvermögen und ihre Wechselwirkungen in biologischen Umgebungen beeinflusst. Solche Wechselwirkungen umfassen Proteinadsorption, Thrombogenese, Blutplättchenadhäsion und -aktivierung und modifizierte Gewebereaktionen.

[0115] Die kovalent gefropfte Polymer-Bindeschicht ist fest an die Oberfläche gebunden. Als ein Ergebnis dieser kovalenten Bindung ist die gefropfte Polymerschicht gegenüber einer Entfernung durch Behandlung mit Lösungsmitteln widerstandsfähig. Jedoch können thermodynamisch gute Lösungsmittel in die gefropfte Polymerschicht penetrieren, was bewirkt, dass die Polymerketten sich ausdehnen und somit Verbindungen aus Lösungen adsorbieren oder akkumulieren können. Die adsorbierten oder akkumulierten Verbindungen können entweder biologisch wirksame Mittel oder Moleküle eines anderen Polymers sein, die eine ähnliche oder eine kompatible chemische Struktur aufweisen oder die mit dem gefropften Polymer mischbar sind. Diese Merkmale der gefropften Polylacton-Schicht können entweder für einen direkten Einbau von biologisch wirksamen Mitteln, die aus der Schicht freizusetzen sind, oder für eine Planung und Aufbringung von anderen darauf folgenden, gut adhärennten Polymerschichten mit hoher Kapazität, die die Mittel enthalten, eingesetzt werden.

[0116] Wenn die auf die Oberfläche gefropfte Polylacton-Bindeschicht in einer Lösung des biologisch wirksamen Mittels in einem Lösungsmittel, das für ein bestimmtes Polylacton geeignet ist, getränkt wird, quillt das Lösungsmittel das gefropfte Polymer und macht es möglich, dass das biologisch wirksame Mittel in die Polymerschicht eindringt. Nach Abstreifen des Lösungsmittels durch Verdampfen, was spontan oder unterstützt durch das Anlegen eines Vakuums geschehen kann, wird das biologisch wirksame Mittel, das weniger flüchtig als das Lösungsmittel ist, in das Polymer eingebettet, dessen Ketten sich kondensiert haben, wodurch sie in eine kompakte Matrix bei Entfernung von Lösungsmittel gepackt werden. Später verhindern, wenn die Oberfläche in eine Umgebung gegeben wird, die für das Polymer kein gutes Lösungsmittel ist, wie die wässrige Umgebung von Gewebeflüssigkeiten, die kondensierten Polymerketten, dass die Moleküle des Mittels rasch gelöst werden oder in das wässrige Medium diffundieren. Diese Wirkung verlängert die Zeitspanne, innerhalb derer das Mittel freigesetzt wird.

[0117] Gemäß einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform wird die auf die Oberfläche gefropfte Polylacton-Bindeschicht in einer Lösung durchtränkt, die aus einem guten Lösungsmittel für das Polylacton, einem biologisch wirksamen Mittel und einem Polymer, das mit dem gefropften Polymer chemisch kompatibel oder mischbar ist, gebildet wird. Das aus der Lösung auf die Oberfläche der gefropften Bindeschicht abgeschiedene Polymer bildet die Behälterschicht auf der Oberfläche. Wenn die Oberfläche in der Lösung durchtränkt wird, quillt das Lösungsmittel die gefropfte Polymer-Bindeschicht und die Polymerelemente, die die Behälterschicht bilden sollen, dringen in die gequollene gefropfte Bindeschicht ein und verwickeln sich mit den gefropften Ketten. Des Weiteren kann das biologisch wirksame Mittel in Lösung in der Bindeschicht eingebettet werden. In der Praxis wird die Lösung mit dem Polymer der Behälterschicht aufgetragen, um einen flüssigen Film auf der gefropften Bindeschicht-Oberfläche auszubilden. Nach Verdampfen des Lösungsmittels aus der Lösung wird der verfestigte Polymerfilm der Behälterschicht gut mit der darunter liegenden gefropften Bindeschicht aufgrund gegenseitiger Verwicklungen von Polymerketten verbunden sein. Polymerschichten verschiedener steuerbarer Stärken und verschiedener steuerbarer Zusammensetzungen können auf die verankernde gefropfte Bindeschicht aufgetragen werden, um Unterschichten der Behälterschicht auszubilden. Biologisch wirksame Mittel in der Lösung mit dem Polymer verbleiben in dem verfestigten Behälterschicht-Polymerfilm eingebettet. Es ist auch möglich, die auf die Oberfläche gefropfte Polylacton-Bindeschicht in einer Lösung eines biologisch wirksamen Mittels unter Verwendung eines guten Lösungsmittels für sowohl das gefropfte Polylacton, als auch das biologisch wirksame Mittel zu durchtränken. Das biologisch wirksame Mittel wird in die gefropfte Polymer-Bindeschicht, die durch das Lösungsmittel gequollen wird, eindringen und nach Verdampfen des Lösungsmittels wird das biologisch wirksame Mittel sodann in der gefropften Polymer-Bindeschicht eingebettet bleiben.

[0118] Biologisch wirksame Mittel können aus dem verfestigten Film der Binde- und/oder Behälterschicht in die wässrige Umgebung durch ihr allmähliches Auflösen und ihre Diffusion durch die Polymer-Matrix freigesetzt werden. Diese Freisetzung kann auch durch Polymerabbau alleine oder zusätzlich zu der Diffusion des biologisch wirksamen Mittels durch die Polymer-Matrix erfolgen. Durch Steuerung der Stärke und Zusammensetzung der Polymerschichten (z.B. der Binde- und Behälterschicht) können die Kapazität des Systems für das

eingebraachte biologisch wirksame Mittel und die Freisetzungsgeschwindigkeit gesteuert werden. Dementsprechend ist das biologisch wirksame Mittel freisetzbar mit dem Polymer assoziiert. Wenn die beschichtete Oberfläche als implantierbare medizinische Vorrichtung verwendet wird, kann das biologisch wirksame Mittel lokal aus der Polymer-Matrix in einer gesteuerten Weise in einem Patienten, der die medizinische Vorrichtung aufnimmt, freigesetzt werden.

[0119] In einer erfindungsgemäßen Ausführungsform dient, wenn Lactid für ein Pfropfen der Bindschicht an die aktivierte Oberfläche verwendet wird, ein Poly(lactid) als die Behälterschicht. In diesem Fall stellt die gleiche chemische Struktur von Polymeren in sowohl der Binde-, als auch Behälterschicht deren gute Adhäsion sicher. In analoger Weise kann, wenn eine Poly(ϵ -Caprolacton)-Schicht als die Hauptkomponente der Behälterschicht erwünscht ist, deren gute Adhäsion an die Oberfläche durch Verwendung von ϵ -Caprolacton als ein Monomer bei der Pfropfungspolymerisation der Bindschicht erreicht werden. Dementsprechend kann eine stabile und gut adhätierende Polymer-Matrix durch verschiedene Kombinationen der Zusammensetzungen von Behälterschicht und Bindschicht unter Verwendung einer Vielzahl von Lacton-Polymeren und -Copolymeren und unter Berücksichtigung der chemischen Kompatibilität oder Mischbarkeit der Polymere beider Schichten erreicht werden.

[0120] In verschiedenen erfindungsgemäßen Ausführungsformen können die physikalischen Eigenschaften der Polymer-Beschichtungsmatrix modifiziert werden, während die Kompatibilität der Bindschicht und der Behälterschicht aufrecht erhalten wird. Die Zusammensetzung der Polymere in den Schichten kann durch Verwendung von entweder einer chemischen Modifikation wie statistischer und Block-Copolymere oder einer physikalischen Modifikation wie Gemische oder Verbundstoffe eingestellt werden.

[0121] Die für eine Bildung der Behälterschicht verwendeten Polymere umfassen Lacton-Homopolymere wie Poly(L-lactid), Poly(D-lactid), Polyglycolid, Poly(ϵ -caprolacton), Poly(p-dioxanon), Poly(dioxepanon), Poly(trimethylencarbonat), statistische Copolymere von Lactonen wie Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(lactid-co-glycolid), Poly(D,L-lactid), Poly(lactid-co-caprolacton), Poly(lactid-co-trimethylencarbonat) und andere Kombinationen von Lactonen, die typischerweise von Lacton-Monomeren abgeleitet sein können. Diese Copolymere können bei unterschiedlichen Verhältnissen der Co-Monomere hergestellt werden. Sowohl die Homopolymere, als auch die Copolymere können in unterschiedlichen Molekulargewichtsbereichen verwendet werden.

[0122] Die Behälterschicht kann auch ein Block-Copolymer mit mindestens einem Polylacton-Block umfassen. Die anderen Blöcke des Copolymers können auf Polylacton oder einer anderen chemischen Struktur wie Polyether, Poly(aminosäure), Poly(acrylat), Poly(methacrylat), Polybutadien, Polyisopren usw. basieren. Typische Beispiele für Zusammensetzungen geeigneter Block-Copolymere umfassen Polylactid/Polycaprolacton, Polylactid/Poly(ethylenoxid), Polycaprolacton/Polybutadien, Polycaprolacton/Poly(ethylenoxid), Polylactid/Poly(aminosäure). Die Block-Copolymere können unterschiedliche Verhältnisse an Block-Längen, unterschiedliche Anzahlen an Blöcken und unterschiedliche Molekulargewichte aufweisen.

[0123] Man nimmt an, dass die Eigenschaften von Copolymeren bei unterschiedlichen Verhältnissen von Co-Monomeren in den Copolymeren, sowie bei unterschiedlichen Molekulargewichten verschieden sein können. Die Erfindung ist nicht auf eine jegliche spezifische Copolymer-Zusammensetzung oder einen jeglichen spezifischen Molekulargewichtsbereich begrenzt. Zusätzlich zu einer Veränderung des chemischen Aufbaus der Polymermoleküle können die Eigenschaften von gebildeten Polymerfilmen auch durch ein Mischen unterschiedlicher Arten an Polymeren, d.h. Homopolymere, statistische und Block-Copolymere, modifiziert werden.

[0124] Bei der Auswahl eines Lösungsmittels für das Polymer der Behälterschicht und das biologisch wirksame Mittel muss die Löslichkeit einer bestimmten Polymerzusammensetzung in einem bestimmten Lösungsmittel berücksichtigt werden. Typischerweise wird die Auswahl eines Lösungsmittels bei unterschiedlichen Polymer-Arten, die für eine Bildung der Behälterschicht verwendet werden, unterschiedlich sein. Zum Beispiel können, wenn Polymere mit geringer Kristallinität wie Poly(D,L-lactid)- und Lactid-Copolymere verwendet werden, geeignete Lösungsmittel aus mittelmäßig wechselwirkenden Lösungsmitteln ausgewählt werden, die Ether, Ketone, Amide, aromatische Verbindungen und chlorierte Kohlenwasserstoffe umfassen. Typische Beispiele für geeignete Lösungsmittel umfassen Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Aceton, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Chloroform, Dichlormethan und Dichlorethan, sowie gemischte Lösungsmittel, die verschiedene Kombinationen dieser und anderer Lösungsmittel umfassen. Wenn Polymere mit hoher Kristallinität wie Polyglycolid, Poly(L-lactid) usw. verwendet werden, können stark wechselwirkende Lösungsmittel wie Hexafluorpropanol oder Trifluoressigsäure erforderlich sein.

[0125] Die Auswahl des Lösungsmittels wird auch hinsichtlich der Löslichkeit des einzubauenden biologisch

wirksamen Mittels erfolgen. Abhängig von der Art des biologisch wirksamen Mittels können verschiedene Ansätze beschrieben werden. In einer Ausführungsform kann das ausgewählte Lösungsmittel ein gutes Lösungsmittel für sowohl das Polymer, als auch das biologisch wirksame Mittel sein. Bei diesem Ansatz wird das Gemisch aus dem Polymer und dem biologisch wirksamen Mittel in Form einer homogenen Lösung aufgetragen. In einer weiteren Ausführungsform des Verfahrens kann ein gutes Lösungsmittel für das Polymer, das jedoch nicht das biologisch wirksame Mittel löst, ausgewählt werden. Bei diesem Ansatz wird die Polymermittel-Zusammensetzung in Form einer heterogenen Suspension der Partikel des biologisch wirksamen Mittels in der Polymerlösung aufgetragen. Es ist ersichtlich, dass es verschiedene dazwischen liegende Ausführungsformen geben kann, bei denen das biologisch wirksame Mittel entweder nur teilweise in dem ausgewählten Lösungsmittel löslich ist oder seine Löslichkeitsgrenze während einer Verdampfung des Lösungsmittels nach seiner Abscheidung erreicht. Das Ergebnis aufgrund dieser Betrachtungen wird die Phasenstruktur und Morphologie der Dispersion des biologisch wirksamen Mittels in der Behälterschicht und dementsprechend die Parameter, die die Geschwindigkeit und Dauer einer Freisetzung des biologisch wirksamen Mittels steuern, beeinflussen. Die Erfindung ist nicht spezifisch auf ein jegliches dieser Verfahren begrenzt.

[0126] Es gibt viele Ansätze, wie die Polymerlösung aufgetragen wird, um die Behälterschicht auf der Polymer-gepfropften Bindschicht-Oberfläche auszubilden. Verfahren, die herkömmlicherweise bei Beschichtungsanwendungen bekannt sind, können verwendet werden, sofern sie eine gute Benetzung der Bindschicht-Oberfläche durch die Polymerlösung bereitstellen. Vorzugsweise wird das Auftragsverfahren die Steuerung der Parameter der Polymerschicht wie Zusammensetzung, Stärke und Unversehrtheit der Schicht ermöglichen. Somit kann die Polymerlösung auf die Bindschicht-Oberfläche durch Eintauchen der zu beschichtenden Oberfläche in die Polymerlösung, durch Sprühen der Polymerlösung auf die Bindschicht-Oberfläche, durch Schütten oder Verteilen der Lösung auf die Bindschicht-Oberfläche oder eine jegliche andere bekannte Technik aufgetragen werden. Nach Auftragen der Lösung auf die Bindschicht-Oberfläche wird überschüssiges Lösungsmittel verdampft. Verschiedene Möglichkeiten für eine Steuerung der Menge an Lösung, die auf der Bindschicht-Oberfläche vor und während einer Verdampfung des Lösungsmittels verbleibt, können für eine Steuerung der Stärke und Homogenität der Behälterschicht verwendet werden. Diese Verfahren umfassen ein Verteilen der Lösung und ein Abstreifen von überschüssiger Lösung durch Zentrifugalkraft, ein Verteilen und Entfernen der Überschusslösung durch ein Verteilungswerkzeug, Dosissprühen und diejenigen Verfahren, die allgemein bei der Polymerbeschichtung bekannt sind.

[0127] In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform werden die Zusammensetzungen der gepfropften Bindschicht und der Behälterschicht derart ausgewählt, dass mindestens eine Polymerkomponente der Behälterschicht gut mit dem Polymer der Bindschicht kompatibel ist. Kompatibilität zwischen den Schichten verbessert das Benetzen der Bindschicht durch die Lösung der Behälterschicht und erleichtert die Bildung einer kontinuierlichen und gut adhärenenden Polymer-Matrix. Somit kann der Polymerfilm der Behälterschicht derart entworfen werden, dass er die gewünschte Zusammensetzung, Stärke und physikalischen Eigenschaften wie Morphologie, Phasenstruktur, Glaspunkt und Kristallinität aufweist, während er fähig ist, durch eine einfache Beschichtungstechnik aufgetragen zu werden.

[0128] Entsprechend einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform kann die Polymerlösung der Behälterschicht ein oder mehrere biologisch wirksame Mittel enthalten, die freigesetzt werden sollen, wenn eine Vorrichtung mit der Polymer-Matrix in eine geeignete wässrige Umgebung gegeben wird. Das biologisch wirksame Mittel kann entweder in der Lösung mit dem Polymer gelöst werden oder es kann in der Lösung des Polymers in Form von festen Partikeln dispergiert werden. In jedem Fall wird das biologisch wirksame Mittel in den Polymerfilm während der Verfestigung der Polymerschicht durch Lösungsmittelverdampfung eingebaut werden.

[0129] Die Freisetzungsgeschwindigkeit des biologisch wirksamen Mittels kann durch die Zusammensetzung und andere Parameter der Polymer-Behälterschicht gesteuert werden. Die Parameter wie Stärke der Schicht, Morphologie, Phasenstruktur, Hydrophobizität, Hydratationsgrad, Verhältnis von kristallinen und amorphen Phasen, Glaspunkt des Polymers sind für eine Steuerung der Freisetzung relevant. Diese Parameter können durch die Auswahl von Polymeren und deren Auftragsverfahren gesteuert werden.

[0130] Es ist bekannt, dass die stereoregulären Homopolymere wie Poly(L-lactid) oder Poly(D-lactid) eine semikristalline Struktur aufweisen, wobei der Gehalt an kristalliner Phase typischerweise bis etwa 60% des Polymers beträgt. In einer Ausführungsform einer Durchführung der Erfindung wird durch die Verwendung von Copolymeren von D- und L-Lactid und durch die Veränderung des Verhältnisses von L- und D-Stereoisomeren sich der Gehalt der kristallinen Phase von einem hochgradig kristallinen Material im Fall von reinem Poly(L-lactid) oder reinem Poly(D-lactid) zu einem vollständig amorphen Material im Fall eines Verhältnisses der Stere-

oisomere von nahezu 1:1 verändern. Da die Diffusion von Verbindungen innerhalb der Polymer-Matrix und aus der Polymer-Matrix heraus von der Mobilität und Rotationsfreiheit von Polymerketten abhängt, wobei die Mobilität und Rotationsfreiheit stark in dem kristallinen Zustand des Materials gehindert sind, wird die Diffusion von biologisch wirksamen Mitteln durch die kristalline Phase der Polymer-Matrix gehindert werden. Somit wird die Volumenfraktion der kristallinen Phase in der Polymer-Matrix die Diffusion des biologisch wirksamen Mittels beeinflussen. Daher kann die Freisetzung des biologisch wirksamen Mittels durch Verwendung eines Poly(L-lactid-co-D-lactid), worin die Molfraktion von entweder L-Lactid- oder D-Lactid-Einheiten in dem Copolymer mehr als etwa 0,7 beträgt, gesteuert werden. Dies ermöglicht, dass das Copolymer eine semikristalline Struktur aufrecht erhält und die Diffusion des biologisch wirksamen Mittels behindert.

[0131] Die kristalline Phase des Polymers wird durch organisierte und dicht gepackte Polymerketten gebildet. Das biologisch wirksame Mittel, das in der Polymer-Matrix dispergiert ist, wird größtenteils aus der kristallinen Phase ausgeschlossen. Dementsprechend sammelt sich eine bestimmte Menge des biologisch wirksamen Mittels hauptsächlich (in einer höheren Konzentration) in der verbleibenden amorphen Phase der Polymer-Matrix an. So kann ein Depot eines biologisch wirksamen Mittels ausgebildet werden, von dem aus das biologisch wirksame Mittel mittels Diffusion durch die amorphe Phase, die mit den kristallinen Domänen verflochten ist, freigesetzt wird. Der Fluss des Mittels aus dem System kann des Weiteren durch Abscheidung von zwei oder mehreren darauf folgenden Unterschichten der Polymer-Behälterschicht gesteuert werden, worin die innere Unterschicht als ein Depot eines biologisch wirksamen Mittels (eine Behälter-Unterschicht) dient und die äußerste Unterschicht der Behälterschicht als eine Diffusionsgeschwindigkeits-steuernde Grenze dient, die auch Teil der Behälterschicht ist und insbesondere als Hautschicht bezeichnet wird.

[0132] In einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist die innere Behälterschicht ein semikristallines Poly(L-lactid-co-D-lactid), worin die Molfraktion von entweder L-Lactid- oder D-Lactid-Einheiten in dem Copolymer mehr als etwa 0,7 beträgt, und eine äußere Behälter-Unterschicht ist ein amorphes Polymer wie Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(lactid-co-p-dioxanon) oder Poly(lactid-co-dioxepanon) oder Gemische davon. Andere bevorzugte Ausführungsformen umfassen eine innere Behälter-Unterschicht mit einem semikristallinen Polymer oder einem semikristallinen Gemisch von Polymeren, worin das Polymer oder die Polymere Poly(L-lactid), Poly(glycolid), Poly(lactid-co-glycolid) oder ein Poly(L-lactid-co-D-lactid) sind, wobei die Molfraktion von L-Lactid-Struktureinheiten 0 bis 0,3 oder 0,7 bis 1,0 beträgt, und die äußere Behälter-Unterschicht ist ein amorphes Polymer wie Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(lactid-co-p-dioxanon), wobei die Molfraktion der L-Lactid-Struktureinheiten 0,3 bis 0,7 beträgt, oder Poly(lactid-co-dioxepanon).

[0133] Des Weiteren können andere Gemische in den Behälter- oder optionalen Grenzsichten verwendet werden. Während Polyester wie Polylactid (PLA) und Polycaprolacton (PCL) ziemlich hydrophobe Polymere sind, die einen geringen Grad einer Hydratation aufweisen, ist Poly(ethylenoxid) (PEO) ein hydrophiles Polymer und ist wasserlöslich. Somit kann ein Polymerfilm aus Polylactid und einem Polylactid/Poly(ethylenoxid)-Block-Copolymer ein zweiphasiges System mit einer hydrophoben Phase, die reich an PLA ist, und einer hydrophilen Phase, die reich an PEO ist, ausbilden. Der Grad einer Hydratation des Polymers und folglich die Permeabilität des Polymerfilms für Wasser und eingebaute hydrophile biologisch wirksame Mittel kann durch Steigerung der Fraktion an hydrophiler Phase wie PLA/PEO-Block-Copolymer in dem Gemisch erhöht werden. Somit kann durch die Veränderung des PLA/PEO-Copolymers in dem Film die Freisetzungsgeschwindigkeit bestimmter biologisch wirksamer Mittel gesteuert werden. In ähnlicher Weise können abhängig von dem Grad, zu dem ein biologisch wirksames Mittel hydrophil oder hydrophob ist, andere Kombinationen von Polymeren für eine Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit biologisch wirksamer Mittel verwendet werden.

[0134] Des Weiteren kann, während Polylactid einen Glaspunkt (T_g) von 55 bis 60°C aufweist, der T_g von Poly(p-dioxanon) in einem Bereich von -15°C bis -20°C sein. Copolymere von Lactid und p-Dioxanon können hergestellt werden, die kristallin sind und dennoch einen Glaspunkt von weniger als 37°C aufweisen, was einen formbaren Polymer-Behälterfilm mit guter Permeabilität für eingebaute Verbindungen ergibt. In einer weiteren erfindungsgemäßen Ausführungsform kann die Behälterschicht entweder in einem einzigen Schritt als einzige Schicht oder in mehreren konsekutiven Schritten, um mehrere Unterschichten zu erzeugen, aufgetragen werden. Die Zusammensetzung in jeder Schicht oder Unterschicht der Behälterschicht kann gleich oder unterschiedlich sein. In einer bevorzugten Ausführungsform ist die erste Unterschicht der Behälterschicht, die aufzutragen ist, mit der gepfropften Bindschicht kompatibel. In den nachstehenden Schritten können weitere Polymer-Behälterschichten mit unterschiedlicher Zusammensetzung auf die erste Behälter-Unterschicht aufgetragen werden. Dadurch kann unter Verwendung verschiedener Polymerzusammensetzungen für Unterschichten in der Masse und an der Oberfläche ein Behälterschicht-Polymerfilm mit optimierten Eigenschaften in der Masse (innere Unterschicht) und an der Oberfläche (äußere Unterschicht) geschaffen werden.

[0135] Es wird angenommen, dass die Permeationsgeschwindigkeit einer Verbindung wie eines biologisch wirksamen Mittels durch die Polymerschichten von der Konzentration der Verbindung in der Polymer-Matrix abhängt. Dementsprechend können in einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform die Unterschichten des Behälterschicht-Polymerfilms in der Masse und in den Oberflächen-Unterschichten hinsichtlich des Gehalts an freisetzbar eingebautem biologisch wirksamen Mittel unterschiedlich sein. Somit können die Schichten oder Unterschichten des Polymers in der Masse mit einem hohen Gehalt des biologisch wirksamen Mittels von einer Oberflächen-Schicht (oder -Schichten oder -Unterschichten) eines Polymers mit einem niedrigen Gehalt des biologisch wirksamen Mittels bedeckt sein. Bei Verwendung dieses Ansatzes kann der Gehalt des biologisch wirksamen Mittels in der Massenschicht oder in der Massen-Unterschicht bis zu der oder über die Perkulationsgrenze für die Diffusion des biologisch wirksamen Mittels durch die Polymer-Matrix angehoben werden, wobei dennoch die Freisetzung des biologisch wirksamen Mittels aus dem Film immer noch durch die Behälterschicht-Oberflächen-Polymerschicht gesteuert werden kann. Somit kann die Freisetzungsgeschwindigkeit des biologisch wirksamen Mittels durch die Zusammensetzung und Stärke der Behälterschicht-Oberflächen-Schicht oder -Schichten gesteuert werden. In einer Polymer-Matrix mit mehr als einer Behälterschicht kann die äußerste Behälter-Unterschicht als eine Haut fungieren, d.h. diese Schicht enthält entweder kein biologisch wirksames Mittel oder seine Konzentration in der Hautschicht ist signifikant niedriger als die in den darunter liegenden Behälter-Unterschichten. Die Hautschicht kann verwendet werden, um weiter die Freisetzung des biologisch wirksamen Mittels zu steuern. Weitere Hautschichten können aufgetragen werden, um die Biokompatibilität der Vorrichtung zu verbessern.

[0136] Die Polymerschichten können bis etwa 60 Gew.-% des biologisch wirksamen Mittels, abhängig von den physikalischen Eigenschaften des biologisch wirksamen Mittels wie dessen Löslichkeit in Wasser, seine Kristallformen und Kompatibilität mit der schichtbildenden Polymer-Matrix enthalten. Es wird angenommen, dass ein Gehalt an biologisch wirksamem Mittel in der Nähe der oberen Grenze dieses Bereichs leichter mit Verbindungen mit geringer Löslichkeit erreicht werden kann, die zugleich eine hohe Adhäsion an das Polymer der Behälterschicht aufweisen. Auf der anderen Seite müssen biologisch wirksame Mittel mit großer Löslichkeit oder echter Mischbarkeit mit der Polymer-Matrix sich in dem unteren Teil dieses Bereichs befinden. Ein typischer Bereich des Gehalts an biologisch wirksamem Mittel für die meisten anwendbaren Verbindungen wird 0 bis 35 Gew.-% betragen. Das Gesamtgewicht der Beschichtung (Polymer-Matrix zusammen mit biologisch wirksamem Mittel) auf der Vorrichtung ist typischerweise nicht wichtig. Das Gewicht der Beschichtung, das dem biologisch wirksamen Mittel zuordenbar ist, kann sich auf etwa 0,1 Mikrogramm bis etwa 10000 Mikrogramm an biologisch wirksamem Mittel pro Quadratzentimeter an Brutto-Oberflächenbereich der Vorrichtung belaufen. Insbesondere beträgt das Gewicht der Beschichtung, das dem biologisch wirksamen Mittel zuordenbar ist, etwa 1 Mikrogramm bis etwa 5000 Mikrogramm an biologisch wirksamem Mittel pro Quadratzentimeter des Brutto-Oberflächenbereichs der Vorrichtung. Diese Menge an biologisch wirksamem Mittel ist im Allgemeinen erforderlich, um eine angemessene Aktivität unter physiologischen Bedingungen bereitzustellen.

[0137] Die Stärke der Beschichtung (Polymer-Matrix zusammen mit biologisch wirksamem Mittel) einer gegenwärtig bevorzugten Zusammensetzung wird typischerweise etwa 0,03 Mikrometer bis etwa 100 Mikrometer betragen. Dieser Grad einer Beschichtungsstärke ist im Allgemeinen erforderlich, um eine angemessene Dichte an biologisch wirksamem Mittel bereitzustellen, um eine angemessene Aktivität unter physiologischen Bedingungen bereitzustellen.

[0138] Wie vollständiger in den Beispielen beschrieben, sind die kumulativen Mengen an CVT-313, die aus Edelstahlplatten freigesetzt werden, die mit Filmen einer Zusammensetzung aus Polymer und biologisch wirksamem Mittel mit unterschiedlicher anfänglicher Beladung des biologisch wirksamen Mittels beschichtet sind, in [Fig. 3](#) angegeben. Alle Kurven weisen eine anfängliche „burst“-Fraktion mit schneller Freisetzung auf, die innerhalb der ersten Stunden, d.h. nahezu unmittelbar nachdem die Vorrichtung in Kontakt mit dem wässrigen Medium gegeben wurde, freigesetzt wird. Diese Menge an „burst“ stammt aus der Fraktion des biologisch wirksamen Mittels, die an der Oberfläche der Polymer-Matrix liegt, oder aus biologisch wirksamem Mittel, das sich in direktem Kontakt mit der Polymer/Medium-Grenzfläche befindet und daher durch einen Konvektionsfluss freigesetzt werden kann. Die Menge an biologisch wirksamem Mittel, das in der burst-Fraktion freigesetzt wird, erhöht sich offenbar proportional zu der anfänglichen Beladung mit biologisch wirksamem Mittel. Falls es erforderlich wäre, dass die Menge des biologisch wirksamen Mittels, die in dieser anfänglichen Phase zugeführt wird, minimiert werden muss, wäre es innerhalb des erfindungsgemäßen Umfangs, die an der Oberfläche abgelagerte Arzneimittelfraktion („burst“-Fraktion) durch Waschen als einen der Schritte während der Herstellung der beschichteten Vorrichtung oder vor ihrer Anpassung für eine Implantation zu entfernen.

[0139] Nach Auswaschen des an der Oberfläche abgelagerten biologisch wirksamen Mittels wird die Freisetzung des biologisch wirksamen Mittels durch Auflösen des biologisch wirksamen Mittels und dessen Diffusion

durch die Polymer-Matrix steuerbar. Die Freisetzungsgeschwindigkeit nimmt mit der anfänglichen Beladung des biologisch wirksamen Mittels zu. Bei niedrigeren Beladungen, in Mengen von 10 und 20%, folgen beide Zeitabhängigkeiten der freigesetzten Menge nahezu Kinetiken nullter Ordnung, wobei die Freisetzungsgeschwindigkeiten für den gesamten untersuchten Zeitraum, d.h. bis 60 Tage, nahezu konstant sind. Der Anstieg der linearen Anpassungen von Daten zwischen 8 Stunden und 56 Tagen stellte die in Tabelle 4 (Beispiele) angegebenen Freisetzungsgeschwindigkeiten bereit.

[0140] Unter Verweis auf [Fig. 3](#) können in der Ausführungsform mit größter Beladung (25%) zwei Phasen mit schnellerer und geringerer Freisetzung erkannt und durch zwei lineare Anpassungen angenähert werden. Während in der schnellen Phase, die etwa 12 Tage dauert, die Freisetzungsgeschwindigkeit etwa 1280 ng/Tag/cm² betragen würde, wurde in der zweiten, langsameren Phase eine Geschwindigkeit von etwa 380 ng/Tag/cm² beobachtet, was sehr gut mit der vorhersagbaren Geschwindigkeit/Beladung-Abhängigkeit auf der Basis des Vergleichs mit Reihen mit geringerer Beladung zusammenpasst.

[0141] Diese Daten zeigen manche erfindungsgemäße Merkmale. Eine dünne Polymer-Matrix einer Zusammensetzung aus Polymer und biologisch wirksamem Mittel kann auf der Metalloberfläche erzeugt werden, die wirksam die Freisetzung des biologisch wirksamen Mittels für einen ausgedehnten Zeitraum steuern kann. Unter Verwendung von erfindungsgemäßen Verfahren kann die Matrix aus Polymer und biologisch wirksamem Mittel in einer reproduzierbaren Weise erzeugt werden, was es möglich macht, die Freisetzungsparameter des biologisch wirksamen Mittels zu steuern. Die Monomermatrix aus Polymer und biologisch wirksamem Mittel ist stabil und ihre Eigenschaften, durch die die Freisetzung des biologisch wirksamen Mittels in einer vorhersagbaren Weise gesteuert wird, werden für ausgedehnte Zeitspannen aufrechterhalten.

[0142] Des Weiteren ist aufgrund einer kovalenten Bindung der Polymer-Bindeschicht an die Metalloberfläche die Polymer-Matrix gegenüber einem Brechen oder Abschälen widerstandsfähig. Die Beispiele 6 und 14 zeigen die günstige Wirkung eines kovalenten Pfropfens der darunter liegenden Polymer-Bindeschicht an die Metalloberfläche auf die Stabilität der abgeschiedenen Behälterschicht aus Polymer und biologisch wirksamem Mittel und dessen Widerstandsfähigkeit gegenüber Bruch, Fragmentierung und Ablösen von der Oberfläche. Die überlegene Adhäsion als ein Ergebnis der kovalenten Anbindung stellt eine dauerhafte Polymer-Matrix-Beschichtung für eine medizinische Vorrichtung bereit, die ein Biegen oder eine Ausdehnung der Vorrichtung ermöglicht.

[0143] Die vorstehende Beschreibung definiert die Hauptmerkmale der Erfindung. Die nachstehenden Beispiele, die die Erfindung und die Möglichkeiten, sie auszuführen, betreffen, werden angegeben, damit der Fachmann leichter die Erfindung und die bevorzugten Ausführungsformen davon verstehen kann. Diese Beispiele sind nicht als für die Erfindung begrenzend zu verstehen und diejenigen Abänderungen der Erfindung, die nun oder später durch den Fachmann entwickelt werden können, werden als in den erfindungsgemäßen Umfang, wie er nachstehend beansprucht wird, fallend betrachtet.

Beispiele

Beispiel 1 - Pfropfen von Polylacton an aktivierte Metalloberflächen

[0144] 1.1 Aktivierung der Metalloberfläche und Polymerpfropfen. Zwanzig nummerierte Stahlplatten (316 Edelstahl (SS)), jeweils 7 × 7 mm wurden sukzessive mit Hexan, Toluol und Methanol gewaschen, mit einem Gemisch aus Schwefelsäure und Wasserstoffperoxid (1:1) eine Stunde bei Umgebungstemperatur behandelt, sorgfältig mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Oberfläche der Platten wurde durch Eintauchen der Platten in eine Lösung aus 0,2 ml (3-Aminopropyl)triethoxysilan („APTES“) (z.B. von Aldrich, Milwaukee, Wisconsin, USA verfügbar) und 20 ml Aceton und Erwärmen unter Rückfluss für 4 Stunden aktiviert. Sodann wurden die Platten wiederholt mit Aceton unter Stickstoff gewaschen und unter vermindertem Druck bei 60°C getrocknet. Die aktivierten Platten wurden in einen Glasreaktor mit kristallinem L-Lactid (72 mg, 0,5 mmol) (verfügbar beispielsweise von Aldrich, Milwaukee, Wisconsin, USA) gegeben. Der Reaktorinhalt wurde mit trockenem Stickstoff in wiederholten Stickstoff/Vakuumzyklen gespült und unter vermindertem Druck getrocknet. Eine Lösung von wasserfreiem Dioxan (5,0 ml) mit Zinn(II)-Ethylhexanoat (Sn(II)-Octoat, 2 mg (0,005 mmol)) wurde unter inerter Atmosphäre hinzugegeben, um das Lactid aufzulösen und die Platten mit Lösung zu bedecken. Die Lösung wurde 64 Stunden bei 80°C gehalten, um die Pfropfungspolymerisation von Lactid auf die funktionellen Gruppen der Oberfläche der (Aminopropyl)silan-aktivierten SS-Platten zu vervollständigen. Die Platten wurden aus dem Polymerisationsgemisch entfernt, mit heißem Dioxan und Methanol gewaschen und unter vermindertem Druck auf ein konstantes Gewicht getrocknet.

[0145] Das Vorhandensein und die Menge der gepfropften Poly(lactid)-Schicht auf den Plattenoberflächen wurde (a) durch Messen der Gewichtszunahme der Platten nach der Pfpfropfungspolymerisation und (b) durch Analyse der chemischen Zusammensetzung an der Oberfläche unter Verwendung von ESCA (Elektronenspektroskopie für chemische Analyse) bestimmt.

[0146] 1.2 Charakterisierung der gepfropften Polymerschicht durch Messen der Gewichtszunahme der SS-Platten. Unter Verwendung einer elektronischen Analysewaage wurden drei Gewichtswerte für jede Platte bestimmt: W(a) – das Gewicht einer trockenen Platte vor einer Silan-Aktivierung; W(b) – das Gewicht der trockenen Silan-aktivierten Platte vor Polymerisation und W(c) – das Gewicht der trockenen Platte nach Polymerisation. Während sich der Unterschied zwischen W(a) und W(b) als statistisch nicht signifikant herausstellte, betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme ΔW nach Polymerisation, bestimmt als $\Delta W = W(c) - W(b)$ $2,2 \pm 0,9 \mu\text{g/Platte}$. Dies entsprach einer durchschnittlichen Stärke der gepfropften Poly(lactid)-Schicht von 18 nm, wenn man eine gleichmäßige Bedeckung der Oberfläche annimmt.

[0147] In Kontrollexperimenten wiesen entsprechende Kontrollplatten, d.h. beispielsweise Platten, die derselben Polymerisationsreaktion ohne vorherige Aktivierung durch Silanreagenz unterzogen wurden, und die Silan-aktivierten Platten, die lediglich gegenüber der Lactidlösung ohne Durchführung der Polymerisationsreaktion ausgesetzt wurden, keine signifikante Gewichtszunahme auf.

[0148] 1.3 Charakterisierung der gepfropften Bindschicht durch XPS-Analyse. Die chemische Zusammensetzung der Oberflächen der Metallplatten, die eine in Beispiel 1.1 beschrieben hergestellt worden waren, wurde durch ESCA unter Verwendung einer ESCA 310 (Scienta)-Vorrichtung analysiert. Typischerweise erfolgten die Messungen in einem Vakuum von 10^{-9} mbar. Ein monochromatischer Strahl an $\text{AlK}\alpha$ (1486,6 eV) wurde für eine Elektronenanregung verwendet. Die Auger-Elektronen wurden bei Winkeln von 10° und 90° nachgewiesen. Die elementare Zusammensetzung der Oberflächenschicht wurde aus hochauflösenden Spektren und den integrierten Intensitäten von entsprechenden Spektrallinien bestimmt. Die gefundenen verschiedenen chemischen Formen von Elementen wurden basierend auf einem Vergleich von gemessenen Bindeenergien (eV) mit entsprechenden Werten in einer NIST-Datenbank identifiziert (NIST-Standard-Referenzdatenbank 20, Version 1.01, Bickman, D.M. und Wagner, C.D., Gaithersburg, MD 20899, USA, 1989). Bei der ESCA stammen die angeregten Elektronen aus einer begrenzten Tiefe der Oberflächenschicht (von etwa 7 nm). Diese Tiefe hängt von dem Anregungswinkel ab. Daher wird, wenn die Zusammensetzung der Schicht mit dem Abstand von der Oberfläche variiert, die durch ESCA gezeigte Elementarzusammensetzung mit dem Anregungswinkel variieren. Somit kann aus der Winkelabhängigkeit der Elementarzusammensetzung die Information der Stärke der modifizierten Schicht erhalten werden.

[0149] Die charakteristischen Daten für die Oberflächenzusammensetzung der in Beispiel 1.1 modifizierten Platten sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Atomverhältnisse von charakteristischen Elementen wurden bei Nachweiswinkeln von 10° und 90° erhalten. Drei Plattenserien wurden verglichen: A: saubere SS-Platten ohne eine jegliche Modifikation; B: Silan-aktivierte Platten; C: Silan-aktivierte Platten mit gepfropftem Poly(L-lactid).

Tabelle 1

Element	%					
	A		B		C	
	10°	90°	10°	90°	10°	90°
Cr	22.0	23.5	5.1	12.0	0.1	1.3
Ni	2.0	1.3	0.2	1.2	0	0
Fe	8.6	6.0	1.7	3.8	0	0
Si	0	0	7.3	4.6	2.8	3.0
N	0	0	7.5	3.4	0.6	0.6
C	15.7	17.7	28.2	32.4	44.4	25.4

[0150] Die erste Gruppe von Elementen (Cr, Ni, Fe) ist für die Zusammensetzung der reinen Metalloberfläche (316 Edelstahl) charakteristisch. Etwas Kohlenstoff (und Sauerstoff) ist herkömmlicherweise auf den Oberflächen von unbehandeltem Metall als eine Verunreinigung vorhanden. Si und N (zusätzlich zu Kohlenstoff) sind charakteristische Elemente für die Siloxan-aktivierende Schicht wie es sich aus ihrem Auftreten an den Oberflächen der Reihen B und C ergibt. Der verringerte Gehalt an Cr und anderen Metallen an den Oberflächen der Reihen B und C bestätigt die Modifizierung der Oberfläche durch Silan-Aktivierung und insbesondere die Bedeckung des Metalls durch Pfropfung von Lactid: Bei Reihe B zeigt der höhere Gehalt an Si für einen geringen Einfallswinkel (10°) an, dass die oberste Schicht reicher an Si ist als tiefere Schichten, die entsprechend einen höheren Gehalt an Cr und anderen Metallen aufweisen. Ein praktisch vollständiges Verschwinden von Elektronen, die aus Cr und anderen metallischen Elementen stammen, in Reihe C bestätigt eine vollständige Bedeckung des Metalls durch das gepfropfte Polymer und macht es möglich, eine Minimumstärke der gepfropften PLLA-Schicht von höher als etwa 10 nm abzuschätzen, was mit der Stärke der gepfropften Schicht, wie sie durch Abwiegen bestimmt wurde (Beispiel 1.2), übereinstimmt. Das Vorhandensein einer signifikanten Schicht an PLA wird auch durch den erhöhten Gehalt an Kohlenstoff und dessen Winkelabhängigkeit bestätigt.

[0151] Die Analyse der Bindeenergie von emittierten Elektronen stellt Information bezüglich der chemischen Formen bereit, in denen die Elemente in der Oberflächenschicht vorhanden sind, wodurch es ermöglicht wird, die vermuteten chemischen Prozesse zu bestätigen. Die charakteristischen Daten, die die Veränderungen hinsichtlich der Zusammensetzung von charakteristischen chemischen Gruppierungen nach Pfropfen von Lactid an die Silan-aktivierte Metalloberfläche, wie in Beispiel 1.1 geschehen, zeigen, sind in Tabelle 2 wiedergegeben. B: Silan-aktivierte Platten (APTES); C: Silan-aktivierte Platten mit gepfropftem Poly(L-lactid).

Tabelle 2

Element	Chemische Form (Bindeenergie, eV)	%	
		B	C
C	CH _x (284.5 eV)	33.3	29.2
	C-O (286.1 eV)	6.9	10.3
	C=O (288.0 eV)	4.5	6.0
O	C=O (531.3 eV)	21.4	37.3
N	-NH ₂ (399.5 eV)	3.7	0
	-NH- (400.4 eV)	0	2.7

[0152] Das kovalente Pfropfen, das die Acylierung von funktionellen Gruppen einbezieht, die in der (Aminopropyl)silan-aktivierten Schicht vorhanden sind, wird durch die Veränderungen von charakteristischen chemischen Strukturen bestätigt. An den (Aminopropyl)silan-aktivierten Oberflächen ist Stickstoff (N, 1s) in Form von Amin vorhanden. Nach Pfropfen mit Lactid wird die Acylierung der Amingruppen und Bildung von Amid durch die Veränderung der Bindeenergie von Stickstoff-Elektronen zu einer Bindeenergie, die für Amid charakteristisch ist, bestätigt. Dementsprechend wird die Bildung der Polyesterstruktur durch die Zunahme des Gehalts an Carbonylgruppen angezeigt.

[0153] Das Vorhandensein von einleitenden Amingruppen auf der Silan-aktivierten Oberfläche wurde auch durch Analyse der Molmenge an Amingruppen auf der aktivierten Oberfläche wie folgt dokumentiert. Die Platten wurden in eine 0,1%ige Lösung von 2,4,6-Trinitrobenzolsulfonsäure in 3% Boratpuffer (pH 8,15) für 5 Minuten bei 70°C eingetaucht. Sodann wurden die Platten sorgfältig mit Wasser gespült, um die ungebundenen Reaktanten zu entfernen, und mit einer Lösung aus NaOH (1 mol/l) bei 70°C 10 Minuten behandelt. Die Menge an freigesetzter Picrinsäure wurde durch reverse Phase-HPLC-Chromatographie bestimmt. Der Gehalt an Aminogruppen, der durch dieses Verfahren mit unterschiedlichen Ansätzen an aktivierten SS-Platten bestimmt wurde, die durch das in diesem Beispiel beschriebene Verfahren hergestellt worden waren, betrug typischerweise 0,4 bis 1,5 nmol/cm².

[0154] 1.4 Abscheidung der Behälter-Polymerschicht. Um die Wirkung der Pfropfungs- (oder Binde-) Schicht auf die Eigenschaften der Polymer-Beschichtungszusammensetzung zu bewerten, wurden gesteuerte Experimente mit gut definierten Beschichtungsverfahren durchgeführt. Weitere Schichten von Polymeren wurden auf den Polymer-gepfropften Platten durch Verwendung eines Rotationsbeschichtungsverfahrens abgeschieden. Im Allgemeinen wurde eine Lösung des Polymers in einem Lösungsmittel auf eine Oberfläche der Platte aufgebracht und darauf durch Rotation der Platte in der Rotationsbeschichtungsvorrichtung (Headway Instruments) verteilt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Trocknen bei vermindertem Druck wurde die Menge an abgeschiedenem Polymer durch Abwiegen bestimmt. Das Oberflächenprofil der Polymerschicht wurde mittels einer Oberflächen-Profilkorrekturvorrichtung untersucht (Surface Profiler Tencor, Modell A1faStep 500). Die Stärke der abgeschiedenen Polymer- (oder Behälter-) Schicht konnte durch die Konzentration der aufgegebenen Polymerlösung und durch die Rotationsfrequenz gut gesteuert werden. Des Weiteren konnten mehrere aufeinander folgende Schichten des Polymers auf die vorherige Schicht durch Anwenden des gleichen Verfahrens abgeschieden werden. Dieses Verfahren ermöglichte es, gut definierte Polymerschichten in einer reproduzierbaren Weise auf gepfropften und nicht-gepfropften Platten auszubilden.

[0155] Poly(L-lactid) (PLLA, M_w = 365000) wurde unter Verwendung des vorstehend beschriebenen Verfahrens als eine Lösung in Dioxan (2% w/w) auf die Oberflächen von drei Reihen von SS-Platten (n = jeweils 5), die wie in Beispiel 1.1 hergestellt worden waren, abgeschieden: Reihe D: saubere SS-Platten ohne eine jegliche Modifikation; Reihe E: Silan-aktivierte Platten ohne weitere Modifikation; Reihe F: Silan-aktivierte Platten mit gepfropftem Poly(L-lactid). Vier aufeinander folgende Schichten von Poly(L-lactid) wurden in jeder Reihe abgeschieden. Die durchschnittlichen abgeschiedenen Mengen und Stärken der Polymerschicht sind in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3

Reihe	Schicht				Gesamt (μg)	Stärke (μm)
	1.	2.	3.	4.		
D	34.4 $\pm$ 2.3	64.4 $\pm$ 3.4	97.2 $\pm$ 5.3	105.6 $\pm$ 5.4	301.6 $\pm$ 6.8	5.03 $\pm$ 0.11
E	42.2 $\pm$ 2.7	70.8 $\pm$ 3.1	92.8 $\pm$ 4.1	103.2 $\pm$ 5.2	309.0 $\pm$ 4.8	5.15 $\pm$ 0.08
F	55.8 $\pm$ 4.2	75 $\pm$ 3.9	105.8 $\pm$ 14.6	109.6 $\pm$ 6.7	346.2 $\pm$ 12.7	5.77 $\pm$ 0.21

[0156] Die Daten in Tabelle 3 zeigen, dass die Stärke der neu abgeschiedenen Polymerschicht von den Eigenschaften der darunter liegenden Oberfläche abhängt. Die Zunahme hinsichtlich der Menge des abgeschiedenen Polymers in den zweiten und dritten Schichten spiegelt die verbesserte Adhäsion des Polymers an die darunter liegende Oberfläche wieder, da die Ablagerungen auf der Schicht des gleichen zuvor abgeschiedenen Polymers erfolgt. Des Weiteren dringt, wenn die zweite und jegliche darauf folgende Schichten abgeschieden werden, das Lösungsmittel der aufgetragenen Lösung teilweise in das darunter liegende Polymer ein, wodurch die Aufbringungslösung viskoser verbleibt und die Stärke der aufgetragenen Schicht zunimmt. Während die Unterschiede hinsichtlich dieser Wirkungen bezüglich der dritten und jeglicher darauf folgender Schichten vernachlässigbar sind, spiegeln die Unterschiede zwischen den Reihen D, E und F hinsichtlich der in der ersten Schicht abgeschiedenen Menge deren Unterschiede in den Oberflächeneigenschaften wieder. Die signifikant höhere Menge des in Reihe F im Vergleich zu den Reihen D und E abgeschiedenen Polymers spiegelt die stärkere Adhäsion des abgeschiedenen Polymers an die darunter liegende kovalent gepfropfte Polymer-Bindeschicht, sowie eine Penetration von Lösungsmittel in diese wieder.

[0157] Die abgeschiedene Polymerschicht (oder Behälterschicht) kann in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und vollständig von den Platten abgewaschen werden. In dem vorstehend beschriebenen Experiment wurden die Plattenreihen mit den abgeschiedenen PLLA-Schichten sorgfältig mit Chloroform gewaschen, das ein gutes Lösungsmittel für PLLA ist. In den Platten der Reihe F verblieb die kovalent gepfropfte Polylactid-Schicht auf der Oberfläche der Platte selbst nach ausgedehntem Waschen der abgeschiedenen PLLA-Schicht (eine Behälter-Schicht) und ihr fortwährendes Auftreten auf der Metalloberfläche wurde sowohl durch XPS-Analyse als auch durch Oberflächen-Profilverfahren, wie vorstehend beschrieben, bestätigt. Bei den Reihen E und D verursachte das Waschen von abgeschiedenem PLLA (eine Behälter-Schicht) ein vollständiges Entfernen von abgeschiedenem PLLA und ihre Oberflächen-Eigenschaften, wie durch die vorstehenden Verfahren bestimmt, zeigten silanisierte und reine Metalloxid-Oberflächen bei den Reihen (E) bzw. (D).

[0158] Diese Experimente zeigen, dass das erfindungsgemäße Pfropfungsverfahren eine kovalent gebundene Polymerschicht (eine Bindeschicht) auf der Metalloberfläche erzeugt. Die Bindeschicht ist gegenüber einer Entfernung durch Auflösen in einem guten Lösungsmittel für das Polymer widerstandsfähig. Die kovalent gepfropfte Bindeschicht verbessert die Adhäsion der benachbarten Schicht (Schichten) eines kompatiblen Polymers, die darauf abgeschieden ist (als die Behälterschicht).

Beispiel 2 - Oberflächenaktivierung mit APTES in der Dampfphase

[0159] SS-Platten, die ähnlich zu denjenigen in Beispiel 1.1 waren, wurden mit Toluol, Methanol und destilliertem Wasser gespült, mit Stickstoff trocken geblasen und in eine Vakuumkammer eines Radiofrequenz-Glimmentladung (RFGD)-Plasmagenerators (Modell 220RGD-200, REFLEX Analytical Corp., Ridge-wood, NJ) gegeben. Die Platten wurden mit Argonplasma 3 bis 5 Minuten (80 bis 100 W, 1 bis 10 mbar) behandelt. Mit Hilfe dieses Verfahrens hergestellte Oberflächen zeigten keine organische Kontamination gemäß ESCA-Analyse. Die frisch Plasma-gereinigten Platten wurden in einen Glasbehälter gegeben, wo sie in einer PTFE-Halterung fixiert wurden, die ihre flachen Oberflächen in einer Position gegenüber der Flüssigkeit am Boden des Behälters hielt. Der Behälter wurde mit Wasserdampf-gesättigtem Stickstoff gespült und 0,5 ml APTES wurden unter Stickstoff auf den Boden getropft. Die Platten wurden gegenüber APTES-Dampf für Intervalle von 10 Minuten bis 16 Stunden ausgesetzt. Nach Aussetzen gegenüber Silan-Dampf wurden die Platten

aus dem Behälter entfernt, mit Stickstoff gespült, evakuiert und in einem Vakuumofen auf 60°C zwei Stunden erhitzt, um restlichen physikalisch adsorbierten Silan-Reaktanten zu entfernen.

[0160] Die Amin-funktionellen Gruppen auf der aktivierten Oberfläche wurden wie folgt bestimmt. Die Platten wurden in eine Lösung von 2,4,6-Trinitrobenzolsulfonsäure in 3% Boratpuffer (pH 8,15) 5 Minuten bei 70°C eingetaucht. Sodann wurden die Platten sorgfältig mit Wasser gespült, um die nicht-gebundenen Reaktanten zu entfernen, und mit einer Lösung von NaOH (1 mol/l) bei 70°C 10 Minuten behandelt. Die Menge an freigesetzter Picrinsäure wurde durch eine reverse Phase-HPLC-Chromatographie bestimmt. Der Gehalt an Aminogruppen betrug 0,6, 0,9 bzw. 1,2 nmol/cm² für Platten die mit SAR 10, 30 bzw. 60 Minuten behandelt worden waren. Der Gehalt an Amingruppen auf der Oberfläche erreichte nach 60 Minuten Exposition Sättigung.

[0161] Die aktivierten Platten wurden durch in situ-Polymerisation von L-Lactid in Dioxan durch das in Beispiel 1.1 beschriebene Verfahren gepfropft. Die Pfropfungswirksamkeit, die anhand der ESCA-Analyse bestimmt wurde, und die Stärke der gepfropften Schicht waren im Wesentlichen zu Beispiel 1.1 identisch.

Beispiel 3 - Bis-N-(2-hydroxyethyl)aminopropyltriethoxysilan als Silan-aktivierendes Reagenz

[0162] Bis-N-(2-hydroxyethyl)aminopropyltriethoxysilan wurde anstelle von APTES als ein Silan-Aktivierungsreagenz (SAR) in der in Beispiel 1.1 beschriebenen Weise verwendet. Durch Durchführen der Pfropfungspolymerisation gemäß dem Beispiel 1 wurden Metalloberflächen mit einer durchschnittlichen Menge an $2,6 \pm 0,8$ µg/cm² an kovalent gebundenem Polylactid erhalten. Die Platten wurden weiter für ein Abscheiden der Behälter-Polymerschicht verwendet, wie es in Beispiel 1.4 beschrieben wurde.

Beispiel 4 - Pfropfen von Poly(D,L-lactid) auf APTES-aktivierte Metalloberfläche

[0163] 10 Stücke von SS-Platten, die zu den in Beispiel 1 beschriebenen analog waren, wurden durch die Reaktion mit APTES wie in Beispiel 1 aktiviert, um Metalloberflächen mit einem durchschnittlichen Gehalt an Amingruppen von 0,8 nmol/cm² bereitzustellen. Die aktivierten Platten wurden in eine Glasampulle gegeben und 2,9 g kristallines D,L-Lactid (Smp. 125°C) und 40 mg Zinn(II)octanoat wurden hinzugegeben. Die Ampulle wurde mit trockenem Stickstoff unter Verwendung von wiederholten Vakuum/Stickstoff-Zyklen gespült, bei 60°C unter stark vermindertem Druck zwei Stunden gehalten und unter vermindertem Druck verschlossen. Die verschlossene Ampulle wurde in einem Ölbad auf 180°C erhitzt, um das Lacton zu schmelzen. Während darauf geachtet wurde, dass alle Platten in der Lactonschmelze eingetaucht waren, wurde die Reaktion 24 Stunden bei 180°C gehalten. Während dieser Zeitspanne wurde die Lactonschmelze viskos. Beim Herausnehmen aus dem Heizbad verfestigte sich die Lactonschmelze zu einem glasartigen Feststoff. Das feste Polymer wurde in Chloroform gelöst, die Platten entfernt und wiederholt mit heißem Dichlorethan gewaschen und in einem Strom an Stickstoff und unter vermindertem Druck getrocknet. Das Vorhandensein von auf das Metall gepfropften Poly(D,L-lactid) (PDLLA), d.h. das Polymer, das auf der Oberfläche nach sorgfältigem Waschen mit dem Lösungsmittel verblieb, wurde durch die in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren bestätigt. Die durchschnittliche Stärke der gepfropften Polylactid-Schicht wurde auf etwa 20 nm bestimmt. Die PDLLA-gepfropften Platten waren für ein Abscheiden einer Polymer-Beschichtungsschicht (Behälterschicht) in einer ähnlichen Weise wie sie in Beispiel 1 beschrieben wurde geeignet.

Beispiel 5 - Freisetzung von biologisch wirksamem Mittel aus einer beschichteten Metalloberfläche

[0164] SS-Platten (7,1 × 7,1 mm, Oberflächenbereich ~ 50 mm²), die zu den in Beispiel 1 beschriebenen analog waren, wurden durch die Reaktion mit APTES aktiviert und durch Polymerisation von Lactid wie in Beispiel 1.1 gepfropft, um eine PLA-Bindeschicht auf den Metalloberflächen mit einem durchschnittlichen Gehalt an gepfropftem PLA von 3,5 Mikrogramm/cm² bereitzustellen.

[0165] Weitere PLA-Schichten (Behälterschichten) mit einem biologisch wirksamem Mittel wurden auf die gepfropften Platten aufgebracht. Die Schichten aus Polymer und biologisch wirksamem Mittel wurden auf eine Seite einer jeden SS-Platte durch Auftragen einer Dioxanlösung von PLA und dem biologisch wirksamem Mittel und Verteilen auf der Oberfläche der Platte durch deren Rotation in einer Rotationsbeschichtungsvorrichtung (Headway Instruments) aufgebracht. Das Lösungsmittel wurde aus der aufgetragenen Schicht der Polymerlösung verdampft, um den Polymerfilm (als eine Behälterschicht) zu verfestigen. Eine weitere Schicht der Zusammensetzung aus dem Polymer und dem biologisch wirksamem Mittel wurde in der gleichen Weise aufgebracht (um eine weitere Unterschicht der Behälterschicht auszubilden), sobald die vorherige vollständig getrocknet war. Die durchschnittliche Stärke der Behälterschicht wurde durch Abwiegen bestimmt. Die tatsächliche durchschnittliche Ladung mit dem biologisch wirksamem Mittel für eine jegliche bestimmte Sequenz eines

Abscheidens von Film aus Polymer und biologisch wirksamem Mittel wurde durch Auflösen von Filmen aus einer Kontrollreihe von Platten und Messen des Gehalts an biologisch wirksamem Mittel in der wiedergewonnenen Lösung bestimmt.

[0166] Das verwendete PLA-Polymer war Poly(D,L-lactid) (PDLLA, MW = 800000) und seine Konzentration in der Dioxanlösung betrug 18 mg/ml. Das biologisch wirksame Mittel, CVT-313, ist ein Purin-Derivat, von dem gezeigt wurde, dass es ein CDK2-Inhibitor ist (Brooks, E.E. et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 29207).

[0167] Drei Reihen, G, H und J, von beschichteten Platten wurden durch Aufbringen der Lösungen mit der gleichen Konzentration an PDLLA und dem biologisch wirksamen Mittel in der Konzentration von 2, 4 bzw. 6 mg/ml hergestellt. Die PDLLA-CVT-313-Behälterschichten wurden durch Aufbringen von zwei darauf folgenden Unterschichten für jede Platte hergestellt, wodurch Beschichtungen mit einer durchschnittlichen Stärke von 2,9 Mikrometern und einem durchschnittlichen Gehalt an CVT-313 in der Polymer-Matrix der Reihen G, H und J von 10,3, 18,9 bzw. 25,1% (w/w) bereitgestellt wurden.

[0168] Die einseitig beschichteten SS-Platten wurden in eine gepufferte Kochsalzlösung mit einem pH-Wert von 7,4 in einer verschlossenen Spektrophotometer-Zelle suspendiert, wobei die beschichtete Oberfläche gegenüber der Lösung ausgesetzt war. Die Zelle wurde in eine Metallhalterung gegeben, was ermöglichte, dass der Puffer bei einer konstanten Geschwindigkeit mit Hilfe eines Magnetrührers gerührt wurde und die Temperatur konstant bei 37°C gehalten wurde. Die Inkubation der Platten mit der Polymer-Matrix aus Polymer und biologisch wirksamem Mittel erfolgte für zwei Monate. In diesem Zeitraum wurde die Konzentration des in den Puffer freigesetzten biologisch wirksamen Mittels durch Messung von UV-Absorptionsspektren der Lösung bestimmt. Die Menge an freigesetztem biologisch wirksamem Mittel wurde anhand der Konzentration an biologisch wirksamem Mittel und dem Volumen der Empfängerlösung bestimmt und gegen die Inkubationszeit aufgetragen. Die tägliche Freisetzung wurde aus linearen Anteilen der Freisetzungsprofile bestimmt. Die kumulativen Mengen an CVT-313, die aus den drei Reihen von Platten freigesetzt wurden, die mit Polymer-Matrix-Filmen aus Polymer und biologisch wirksamem Mittel bei unterschiedlicher anfänglicher Beladung mit biologisch wirksamem Mittel beschichtet worden waren, sind in [Fig. 3](#) dargestellt. Die durchschnittlichen Werte von dreifachen Freisetzungsdaten sind gegen eine lineare Zeitskala aufgetragen.

[0169] Nach 60 Tagen wurden die Platten aus dem Puffer entfernt, mit Wasser gespült und unter vermindertem Druck getrocknet. Der Gehalt an restlichem Mittel in der Polymerbeschichtung wurde durch Auflösen der Beschichtung in Chloroform und Messen des Gehalts an Mittel in der Lösung durch HPLC bestimmt. Eine Zusammenfassung der quantitativen Daten ist in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4

Parameter des Freisetzungssystems (Einheiten)	G	H	J
Filmstärke (µm)	2.88	2.85	3.02
Anfängliche Beladung des biologisch wirksamen Mittels in der Matrix (%)	10.3	18.9	25.1
Fraktion, die während 60 Tage freigesetzt wurde (%)	46	41	40
Fraktion, die in der Matrix verblieb (%)	53	56	57
Anfängliche burst-Fraktion (%)	5.4	8.6	10.5
Freisetzungsrate ^(a) (ng/Tag/cm ²)	200	320	1280 ^(b) 380 ^(c)

(a) aus der linearen Anpassung der freigesetzten Menge gegenüber Zeitabhängigkeiten extrapoliert;

- (b) basierend auf der anfänglichen Phase mit schneller Freisetzung (vgl. [Fig. 3](#));
 (c) basierend auf der zweiten Phase mit langsamer Freisetzung (vgl. [Fig. 3](#)).

Beispiel 6 - Wirkung der Beschichtungsstabilität auf die Freisetzung des biologisch wirksamen Mittels

[0170] Drei Reihen von SS-Platten ($n =$ jeweils 6), die analog zu denjenigen aus Beispiel 1 waren, wurden hergestellt. Reihe K bestand aus Platten, die durch Reaktion mit APTES aktiviert und sodann mittels in situ-Polymerisation von Poly(D,L-lactid) unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens gepfropft worden waren. Reihe L bestand aus Platten, die durch Reaktion mit APTES als einem Silan-aktivierenden Agens nur aktiviert worden waren. Die Reihe M bestand aus reinen gesäuberten SS-Platten ohne eine weitere Modifikation.

[0171] Eine Behälterschicht der gleichen Lösung aus PDLLA/GVT-313-Polymer/biologisch wirksamem Mittel wurde durch Rotationsgießen aus einer Dioxanlösung auf einer Seite der Platten auf allen drei Reihen K, L und M unter Verwendung des in Beispiel 5 beschriebenen Verfahrens abgeschieden. Die durchschnittliche Stärke der abgeschiedenen Beschichtungen betrug $3,1 \pm 0,2$ Mikrometer und der durchschnittliche Gehalt an CVT-313 in der abgeschiedenen Behälterschicht betrug $11,4 \pm 0,3\%$ (w/w) für alle drei Reihen. Die Platten wurden einzeln in eine Phosphat-gepufferte Kochsalzlösung eingetaucht (PBS, pH 7,4) und die Freisetzung des biologisch wirksamen Mittels aus jeder Platte wurde wie in Beispiel 5 beschrieben untersucht.

[0172] Bei Reihe K (Lösung aus Polymer/biologisch wirksamem Mittel, abgeschieden auf PLA-gepfropfte Oberfläche) wurden Freisetzungsprofile, die nahezu denjenigen für Reihe H von Beispiel 5 entsprachen, für alle Platten in der Reihe ($n = 6$) festgestellt. Die durchschnittliche Freisetzungsgeschwindigkeit in dem Zeitraum zwischen dem ersten und zwölften Tag betrug 208 ± 12 ng/Tag/cm². Die durchschnittliche Fraktion des in der Polymer-Matrix nach 12 Tagen des Freisetzungsexperiments verbleibenden biologisch wirksamen Mittels betrug $78 \pm 6\%$ der ursprünglichen Beladung. Eine Untersuchung der Behälterschicht unter einem optischen Mikroskop zeigte eine ungestörte gleichmäßige Polymer-Matrix über der gesamten Plattenoberfläche.

[0173] In Reihe L (Zusammensetzung aus Polymer/biologisch wirksamem Mittel, abgeschieden auf SS, modifiziert durch lediglich Silanaktivierung) wiesen die Freisetzungsprofile eine starke Zunahme der Freisetzungsgeschwindigkeit ausgehend von dem zweiten Tag des Freisetzungsexperiments in manchen Platten auf. Innerhalb von vier Tagen näherte sich die Fraktion des biologisch wirksamen Mittels, das in das Medium freigesetzt wurde, 100% für alle Platten in der Reihe. Die Untersuchung der Behälterschicht unter dem Mikroskop zeigte ein progressives Brechen der Behälterschicht ausgehend vom zweiten Tag des Experiments, gefolgt von einem Abschälen von Fragmenten des Polymerfilms von der Oberfläche.

[0174] Bei Reihe M (Zusammensetzung aus Polymer/biologisch wirksamem Mittel, direkt auf die reine Metalloberfläche abgeschieden) waren die Freisetzungsprofile analog zu denjenigen der Reihe L. Die Störung hinsichtlich der Freisetzungsgeschwindigkeit aufgrund einer Fragmentierung der Behälterschicht und deren Abschälen von der Metalloberfläche begann innerhalb von 24 Stunden, nachdem die Platten in PBS eingetaucht worden waren. Die visuelle Untersuchung unter einem Mikroskop bestätigte eine unzureichende Adhäsion des abgeschiedenen Films aus Polymer/biologisch wirksamem Mittel an die Oberfläche.

Beispiel 7 - Freisetzung von biologisch wirksamem Mittel aus Beschichtung mit PDLLA-Haut

[0175] Zwei Reihen von SS-Platten, N und P, wurden durch Silanaktivierungsreagenz behandelt und durch in situ-Polymerisation von Lactid gepfropft, wobei die Verfahren, die in Beispiel 1 beschrieben sind, eingesetzt wurden. Bei beiden Reihen wurde eine Seite der Platten mit einem Oberflächenbereich von 50 mm² durch eine Zusammensetzung aus Polymer/biologisch wirksamem Mittel, die aus Poly(L-lactid) (PLLA) und CVT-313 bestand, beschichtet (Behälterschicht gebildet), wobei diese in zwei Unterschichten als eine Lösung in Chloroform unter Verwendung des Rotationsbeschichtungsverfahrens aufgebracht wurde. Die durchschnittliche Filmstärke der PLLA/CVT-313-Zusammensetzung betrug $2,74 \pm 0,16$ Mikrometer und der durchschnittliche Gehalt an CVT-313 in dem Film betrug $28,8 \pm 1,2\%$ (w/w). Bei Reihe N ($n = 4$) wurde eine zusätzliche Beschichtungs-schicht von reinem PDLLA (eine „Haut“ ohne das Mittel) auf den PLLA/CVT-313-Film aufgebracht. Die Platten der Reihe P ($n = 4$) wurden ohne eine jegliche weitere Modifikation verwendet.

[0176] Die Platten beider Reihen wurden in eine gerührte PBS-Lösung eingetaucht und die Freisetzung an biologisch wirksamem Mittel in die Lösung festgehalten. Die Zeitprofile der Freisetzung von CVT-313 aus der PLLA-Matrix und PLAA-Matrix mit PDLLA-„Haut“ sind in [Fig. 4](#) gezeigt. Die Freisetzungsparmeter beider Systeme sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5

Parameter des Freisetzungssystems ^{a)} (Einheiten)	N (PLAA + PDLLA Haut)	P (PLLA)
Filmstärke (µm)	3.06 ^{b)}	2.74
Anfängliche Beladung des biologisch wirksamen Mittels in der Matrix (%)	24.6 ^{c)}	28.8
Fraktion, die während 24 Tagen freigesetzt wurde (%)	42.5	93.4
Fraktion, die in der Matrix verblieb (%)	62.4	13.4
Anfängliche burst-Fraktion (%)	15.2	20.6
Freisetzungsgeschwindigkeit (ng/Tag/cm ²)	2040	8300

(a) durchschnittliche Werte, n = 4

(b) aus 2,74 µm PLLA/CVT-313-Matrix und 0,32 m PDLLA-Haut zusammengesetzt

(c) Hautschicht ist bei der Berechnung eingeschlossen

Beispiel 8 - Freisetzung von biologisch wirksamem Mittel aus einer Beschichtung von Knochenfixierungsplatten

[0177] Knochenfixierungsplatten (Edelstahl, 7 × 49 mm) wurden durch die Reaktion mit APTES aktiviert und sodann durch in situ-Polymerisation von D,L-Lactid gemäß Beispiel 4 gefropft.

[0178] Die gefropften Platten wurden durch eine Poly(D,L-lactid)/Dexamethason-Zusammensetzung durch ein Tauchbeschichtungsverfahren wie folgt beschichtet. Die Platte wurde an einem Drahtbügel durch ein Loch in der Platte hängend in eine Lösung von PDLLA und Dexamethason in Chloroform etwa 10–15 Sekunden getaucht und aus der Lösung in einer vertikalen Position entfernt. Der Überschuss der Lösung, der sich am unteren Ende der Platte ansammelte, wurde durch Tupfen mit einem Papiertuch abgetrocknet. Die mit der Gemischlösung benetzte Platte wurde sodann flach in einem Träger positioniert, der sie in einer horizontalen Position hielt, und getrocknet. Das Trocknen erfolgte bei Raumtemperatur unter einem Stickstoffstrom (2 Stunden), gefolgt von einem Trocknen in einem Vakuumofen bei 50°C (16 Stunden). Durch Verdampfen des Lösungsmittels wurde eine durchgehende Schicht an Film aus Polymer/biologisch wirksamem Mittel ausgebildet. Die Menge der abgeschiedenen Zusammensetzung aus Polymer/biologisch wirksamem Mittel wurde durch Abwiegen bestimmt.

[0179] Unter Verwendung des vorstehenden Verfahrens wurden zwei Reihen von Platten hergestellt. Das verwendete Polymer war Poly(D,L-lactid) (PDLLA, MW = 800000). Das Mittel war Dexamethason (Sigma, Katalognr.: D 1756). Die Zusammensetzung von PDLLA/Dexamethason-Lösungen in Chloroform, die für ein Tauchbeschichten verwendet wurden, war wie folgt: Reihe A (n = 3): PDLLA, 17,05 mg/ml, Dexamethason 4,15 mg/ml; Reihe B (n = 3): PDLLA, 18,05 mg/ml, Dexamethason, 2,64 mg/ml. Die durchschnittliche Stärke des Films in beiden Reihen betrug etwa 1,6 µm (bestimmt anhand des Gewichts der Beschichtung und des Oberflächenbereichs der Platten). Basierend auf der Zusammensetzung der Beschichtungslösung betrug die anfängliche Beladung mit dem biologisch wirksamen Mittel 19,6% w/w bzw. 12,8% w/w für die Reihen A bzw. B.

[0180] Die Freisetzung von Dexamethason aus Platten in einer simulierten Körperflüssigkeit (gepufferte isotonische Kochsalzlösung mit Rinderserumalbumin) wurde 12 Tage bei 37°C aufgezeichnet. Die Menge an freigesetztem Dexamethason wurde durch HPLC in den Proben bestimmt, die der Inkubationslösung bei ausgewählten Zeitintervallen entnommen worden waren. Die erhaltenen Freisetzungsprofile, ausgedrückt als eine kumulative Fraktion von mit der Zeit freigesetztem biologisch wirksamem Mittel, sind in [Fig. 5](#) angegeben.

[0181] Die Daten in [Fig. 5](#) zeigen, dass die Polymer-Beschichtungszusammensetzung mit der Fähigkeit ausgestattet war, die Freisetzung von eingebautem antiphlogistischem Arzneimittel, Dexamethason, für eine ausgedehnte Zeitspanne zu steuern und das Arzneimittel in einer vorhersagbaren Weise in die Umgebung wie eine simulierte Körperflüssigkeit abzugeben. Die Freisetzungsgeschwindigkeit und somit die täglich abgegebene Dosis des Arzneimittels war abhängig von der Arzneimittelbeladung in der Zusammensetzung.

Beispiel 9 - Freisetzung von biologisch wirksamem Mittel aus beschichteten Koronarstents

[0182] Eine Reihe ($n = 5$) von Ballon-erweiterbaren Koronarstents (Edelstahl, 3×16 mm) (Pulse Corporation) kann Oberflächen-aktiviert (um eine aktivierende Schicht auszubilden) und mittels in situ-Polymerisation von D,L-Lactid unter Verwendung des in Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens gepfropft werden (um eine Binde-schicht auszubilden). Die gepfropften Stents können mit einer Zusammensetzung, die aus 78% Poly(lac-tid-co-glycolid)-Copolymer (Lactid/Glycolid-Verhältnis: 15/85) und 22% Natriumwarfarin (ein Antikoagulations-stoff, MW 330) besteht, durch Auftragen des Gemisches beider Komponenten als eine Lösung in Hexafluor-propanol (HFP) mittels Eintauchen des Stents in die Lösung beschichtet werden (um eine Behälterschicht aus-zubilden). Der Film aus Polymer/biologisch wirksamem Mittel sollte durch Verdampfen des Lösungsmittels un-ter vermindertem Druck verfestigt werden. Nach vollständiger Entfernung von HFP kann eine weitere Be-schichtungsschicht (eine Grenz- oder Hautschicht) an Poly(D,L-lactid) aus der Lösung von PDLLA in Aceton wie in Beispiel 7 beschrieben aufgebracht werden.

[0183] Die Freisetzung von Warfarin aus dem beschichteten Stents in simuliertem Blutplasma (gepufferte iso-tonische Kochsalzlösung mit Rinderserumalbumin) kann wie in den Beispielen 5 bis 8 beschrieben aufgezeich-net werden. Die Menge an freigesetztem Warfarin kann durch eine reverse Phase-HPLC in 24 Stunden-Inter-va llen bestimmt werden. Basierend auf der Analyse der Freisetzungsprofile sollten die so hergestellten be-schichteten Koronarstents eine anhaltende Freisetzung des Antikoagulationsmittels in einer Dosis von 0,85 $\mu\text{g}/\text{Tag}/\text{Stent}$ für einen Zeitraum von mehr als 8 Tagen bereitstellen, wobei die Dosis lokal an die Implantations-stelle verabreicht werden könnte. Die Freisetzung des Antikoagulationsmittels kann so die Leistung des Stents nach seiner Implantation verbessern.

Beispiel 10 - Freisetzung von biologisch wirksamem Mittel aus beschichteten mandibulären Implantaten

[0184] Ein mandibuläres Implantat aus Titan kann mit Sauerstoff-RFGD-Plasma behandelt und sodann durch die Reaktion mit Bis-N-(2-hydroxyethyl)aminopropyltriethoxysilan in einer Dampfphase Oberflächen-aktiviert werden (um die aktivierende Schicht auszubilden). Die aktivierte Oberfläche kann durch die in situ-Polymeri-sation von ϵ -Caprolacton in THF mit Zinn(II)-Ethylhexanoat als ein Katalysator gepfropft werden (um die Bin-deschicht auszubilden). Die Stärke der resultierenden gepfropften (Binde-) Schicht kann mittels einer Oberflä-chen-Profilkorrekturereinrichtung (Tencor, Modell A1faStep 500) bestimmt werden und liegt vermutlich in einem Bereich von 10 bis 30 nm. Das gepfropfte Implantat kann mit einer Zusammensetzung, die aus 74% Poly(ca-prolacton) (MW 80000) und 26% Mitomycin besteht, als eine Lösung in Chloroform durch Sprühen der Lösung auf das Implantat in Schichten beschichtet werden (um eine Behälterschicht auszubilden). Jede gesprühte Un-terschicht an Lösung sollte in einem Strom an heißem Stickstoff getrocknet werden, bevor eine weitere Schicht aufgetragen wird. Die oberste Schicht (Grenz- oder Hautschicht) kann aus einer Lösung von lediglich Poly(ca-prolacton) ohne das biologisch wirksame Mittel aufgetragen werden. Die durchschnittliche Stärke der Ge-mischbeschichtung (Polymer-Matrix zusammen mit biologisch wirksamem Mittel) auf der Implantatoberfläche liegt vermutlich in einem Bereich von 15–20 μm . Somit kann ein medizinisches Implantat, das eine Dosis von 180 $\mu\text{g}/\text{Tag}/\text{cm}^2$ eines antiproliferativen und antimikrobiellen Mittels in einer anhaltenden Weise freisetzt, her-gestellt werden.

Beispiel 11 – Die Freisetzung von CVT-313 aus beschichteten Koronarstents

[0185] Eine Reihe ($n = 3$) von Ballon-erweiterbaren Koronarstents (Edelstahl, 16 mm) (Pulse Corporation) wurde durch die Reaktion mit APTES Oberflächen-aktiviert und durch in situ-Polymerisation von L-Lactid unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens gepfropft (Bindeschicht). Die gepfropften Stents wur-den durch eine Zusammensetzung, die aus Poly(D,L-lactid) (PDLLA, Mw = 625000) und einem biologisch wirk-samen Mittel bestand, beschichtet (Behälterschicht). Das Mittel, CVT-313, ist ein Purin-Derivat, von dem ge-zeigt wurde, dass es ein CDK2-Inhibitor ist (Brooks, E.E. et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 29207).

[0186] Die Beschichtung (Behälterschicht) von Stents wurde durch Sprühen einer Lösung von PDLLA (56,0 mg) und CVT-313 (4,35 mg) in Dioxan (8,60 ml) auf dem rotierenden Stent unter Verwendung einer Mikro-sprühvorrichtung mit Stickstoff als einem Trägergas erreicht. Das Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur

verdampft und schlussendlich unter vermindertem Druck getrocknet. Eine gleichmäßige, kontinuierliche und glatte Beschichtungsschicht (Behälterschicht) auf allen Oberflächen der Stentstreben wurde mit einer durchschnittlichen Stärke von etwa $1,1 \mu\text{m}$ erhalten. Das durchschnittliche Gesamtgewicht der Beschichtungsschicht auf dem Stent betrug $65,9 \pm 2,2 \mu\text{g}$ und der durchschnittliche Gehalt des wirksamen Mittels in der Beschichtungszusammensetzung (Behälterschicht) betrug $7,2\%$ w/w.

[0187] Die Freisetzung von CVT-313 aus den beschichteten Stents in Phosphat-gepufferter isotonischer Kochsalzlösung wurde unter einer konstanten Rührgeschwindigkeit der Lösung bei 37°C für 35 Tage aufgezeichnet. Die Menge an freigesetztem Mittel (CVT-313) wurde durch HPLC bestimmt. Basierend auf der Analyse der Freisetzungsprofile stellten die so hergestellten beschichteten Koronarstents eine anhaltende Freisetzung von CDK2-Inhibitor für eine Zeitspanne von mehr als 35 Tagen bereit. Während der Zeitspanne zwischen Tag 1 und Tag 35 war das Freisetzungsprofil nahezu linear bei einer durchschnittlichen Dosis von freigesetztem CVT-313 von 72 ng/Tag/Stent . Während dieser Zeitspanne wurden etwa 51% des eingebauten Mittels freigesetzt. Die Analyse der Restmenge in der Beschichtungsmatrix ergab, dass 48% der ursprünglichen Menge an Mittel immer noch intakt in der Beschichtungsmatrix verblieben waren. Bei Berücksichtigung der Restmenge an Mittel und der durchschnittlichen Freisetzungsgeschwindigkeit am Tag 35 bei Beendigung des Experiments kann man extrapolieren, dass die Freisetzungskapazität der Vorrichtung für das Mittel insgesamt etwa 70 Tage beträgt. Das Freisetzungsprofil und die Veränderung der Freisetzungsgeschwindigkeit zwischen einzelnen Stents in der Reihe ist in den [Fig. 6](#) und [Fig. 7](#) gezeigt.

Beispiel 12 - Die Freisetzung von bioaktivem Mittel aus semikristallinen und amorphen Matrizen

[0188] SS-Platten ($7,1 \times 7,1 \text{ mm}$, Oberflächenbereich $\sim 50 \text{ mm}^2$), die zu denen in Beispiel 1 beschriebenen analog waren, wurden durch die Reaktion mit APTES aktiviert und durch Polymerisation von Lactid wie in Beispiel 1.1 gepfropft. Eine PLA-Polymer-Behälterschicht mit einem biologisch wirksamen Mittel wurde auf die gepfropfte Lactidschicht durch Rotationsbeschichten aus einer Polymer-Mittel-Lösung aufgebracht.

[0189] Die für die Behälterschichten verwendeten Polymere waren

- (a) Poly(D,L-lactid), (PDLLA, MW = 800000)
- (b) Poly(L-lactid), (PLLA, MW = 365000) und
- (c) ein Copolymer aus L-Lactid und D,L-Lactid, Poly(L-lactid-co-D,L-lactid), hergestellt aus L-Lactid- und D,L-Lactid-Monomeren in einem Verhältnis von 1:1, (P-LL-co-DL, MW = 350000), das Verhältnis von L-Lactid-/D-Lactid-Struktureinheiten in dem Copolymer beträgt 0,75.

[0190] Fünf Reihen von SS-Platten, als Reihen Q, R, S, T und U bezeichnet, wurden mit den vorstehenden Polymeren wie folgt beschichtet. Bei Reihe Q war das Polymer der Behälterschicht PLLA. Bei Reihe R wurde die Behälterschicht aus einem Gemisch von PLLA und PDLLA in einem Verhältnis von 3:1 (w/w) aufgebracht. Bei Reihe S bestand die Behälterschicht aus PLLA und PDLLA in einem Mischungsverhältnis von 1:1. Bei Reihe T wurde die Behälterschicht aus einer Lösung des Copolymers P-LL-co-DL (1:1) aufgebracht. Bei Reihe U bestand die Behälterschicht aus PDLLA.

[0191] Dementsprechend wurde angenommen, dass die ungefähre Zusammensetzung an Polymer, das die Behälterschicht ausbildet, in den Reihen Q, R, S, T und U in Hinblick auf das Verhältnis von L-Lactid- und D-Lactid-Struktureinheiten wie folgt ist:

Reihe	L-Lactid/D-Lactid-Verhältnis
Q	1,00
R	0,88
S	0,75
T	0,75
U	0,50

[0192] In allen Reihen wurde die Behälterschicht aus der Lösung des Polymers oder aus einem Gemisch von Polymeren und dem Mittel in Dioxan gegossen. Die Konzentration an Polymeren in den Dioxanlösungen betrug 16 mg/ml .

[0193] Das in allen Reihen verwendete Mittel war CVT-313, ein Purin-Derivat, das bekanntlich ein CDK2-Inhibitor ist (Brooks, E.E. et al., J. Biol. Chem. 1997, 272, 29207). Der durchschnittliche Gehalt des Mittels in der Behälterschicht war für alle Reihen gleich und entsprach $172 \pm 7 \mu\text{g/ml}$ an Polymer-Mittel-Zusammensetzung, d.h. ein Beladungsgrad von 17% (w/w).

[0194] Die einseitig beschichteten SS-Platten wurden in einer gepufferten Kochsalzlösung mit einem pH-Wert von 7,4 in einer verschlossenen Spektrophotometer-Zelle bei Exposition der beschichteten Oberfläche gegenüber der Lösung suspendiert und die Mengen des aus den Beschichtungen freigesetzten Mittels wurden durch Messung von UV-Absorptionsspektren der Lösung bestimmt. Die Menge an freigesetztem Mittel wurde aus der Konzentration des Mittels und dem Volumen der Empfängerlösung bestimmt und gegen die Inkubationszeit aufgetragen. Die kumulativen Fraktionen von CVT-313, die aus den fünf Reihen von Platten freigesetzt wurden, die mit Polymer-Mittel-Zusammensetzungsfilmen mit dem gleichen Gehalt des Mittels und einem unterschiedlichen Verhältnis an L-Lactid- und D-Lactid-Struktureinheiten in der Polymer-Matrix beschichtet worden waren, sind in [Fig. 8](#) dargestellt. Die durchschnittlichen Werte von dreifachen Freisetzungsdaten sind gegenüber einer linearen Zeitskala aufgetragen.

[0195] Die Freisetzungsdaten für die Reihe von Polylactid-Zusammensetzungen mit einem unterschiedlichen Verhältnis an D-Lactid- und L-Lactid-Struktureinheiten in der Matrix zeigen, dass das Freisetzungsprofil, d.h. die Freisetzungsgeschwindigkeit und die freigesetzte Fraktion in der anfänglichen schnellen Phase, von der Enantiomer-Zusammensetzung der Polylactid-Matrix abhängt. Alle fünf Reihen von SS-Platten enthielten die gleiche anfängliche Menge des Mittels (Beladung von etwa 17%). Während die Reihe mit dem höchsten Gehalt an L-Lactid (Reihe S, reines PLLA) die höchste Menge an in der anfänglichen schnellen Freisetzungsphase freigesetztem Arzneimittel aufweist, ändert sich mit einem steigenden Gehalt an D-Lactid in der Polymerzusammensetzung (Reihen R, S, T mit L-Lactid/D-Lactid-Verhältnissen von 0,9 bis 0,7) das Freisetzungsprofil sukzessive und weist eine geringere sich schnell freisetzende Fraktion und eine bessere Diffusions-gesteuerte Freisetzung auf. Im Fall von Zusammensetzungen mit etwa 30% D-Lactid-Einheiten in dem Polymer nähert sich das Freisetzungsprofil demjenigen der Reihe U, d.h. PDLLA (L-Lactid/D-Lactid = 0,50). Diese Daten zeigen, dass bei Verhältnissen von L-LA/D-LA von unter 0,7 (d.h. für einen Gehalt an D-Lactid-Einheiten in dem Polylactid von über 30%) die Fraktion an amorphen Regionen eine dominante Stellung einnimmt und der Ausschluss des Arzneimittels aus den kristallinen Bereichen nicht signifikant die Verteilung des Mittels innerhalb der Matrix beeinflusst. Es ist auch wichtig, dass die Freisetzungsgeschwindigkeiten in der zweiten (langsamen) Phase einer Freisetzung ähnlich für alle Reihen sind, was mit der Prävalenz einer Diffusion von Molekülen des Mittels durch die amorphen Teile der Matrix und somit dem Teil der Matrix, der einen ähnlichen Charakter in allen fünf Reihen aufweist, übereinstimmt.

[0196] Das Beispiel zeigt die Mechanismen, durch die das Verhältnis von kristallinen und amorphen Phasen in Polylactid-Gemischen und -Copolymeren das Freisetzungsprofil des eingebauten Mittels beeinflusst. Es zeigt auch den Bereich bei dem Verhältnis von D/L-Enantiomeren, der bei der Modulierung der Freisetzungsgeschwindigkeit über das Verhältnis von kristallinen/amorphen Phasen wirksam ist, was zeigt, dass Zusammensetzungen, entweder Gemische oder Copolymere, mit L/D-Verhältnissen von weniger als 0,7 (oder alternativ über 0,3) sich als vorwiegend amorph verhalten.

Beispiel 13 - Biologische Wirkung des aus der Polymerbeschichtung freigesetzten Mittels

[0197] Reihen von SS-Platten ($7,1 \times 7,1$ mm, Oberflächenbereich ~ 50 mm²), die analog zu den in Beispiel 1 beschriebenen waren, wurden durch die Reaktion mit APTES aktiviert, durch Polymerisation von D,L-Lactid mit Hilfe des in Beispiel 1.1 beschriebenen Verfahrens gepfropft und es wurden Polymer-Mittel-Zusammensetzungen, die aus PDLLA- oder PLLA-Matrix mit einer unterschiedlichen Beladung an CVT-313 bestanden, auf eine Seite der SS-Platten gegossen. Die Platten wurden mit PBS (Phosphat-gepufferter isotonischen Kochsalzlösung) 17 Stunden vorinkubiert, um eine sich schnell freisetzende (burst-) Fraktion des, eingebauten Arzneimittels zu entfernen, mit dem Puffer gespült und durch Exposition gegenüber UV-Licht sterilisiert. Eine Gruppe von 3 Platten wurde zufällig aus jeder Reihe ausgewählt und für eine Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit verwendet. Die verbleibenden Platten in der Reihe wurden für Gewebekulturexperimente verwendet. Somit wurden Reihen von Platten V, W, X und Y, die unterschiedliche Tagesdosen von CVT-313 in Inkubationsmedium bei einer konstanten Geschwindigkeit nullter Ordnung freisetzen, hergestellt. Die Parameter der Reihen sind in Tabelle 6 gezeigt. Die Ziffern bei der Freisetzungsgeschwindigkeit, die in Tabelle 6 gezeigt sind, sind die an jede Kulturzelle zugeführte Dosis. Die Ziffern der Freisetzungsgeschwindigkeit in Klammern sind die Zahlen auf einer pro cm²-Basis.

Tabelle 6

Charakteristika von Beschichtungen mit anhaltender Freisetzung auf den Reihen von SS-Platten

Parameter/Reihe	V	W	X	Y
Anzahl von Platten in dem Experiment	18	18	18	10
Polymer-Matrix	PDLLA	PDLLA	PDLLA	PLLA
Stärke der Behälterschicht (μm)	2.0	1.8	1.4	1.2
Beladung mit CVT-313 (% w/w)	3.7	7.5	23	18
Freisetzungsgeschwindigkeit (Dosis) (ng/Tag)	27 (54)	82 (164)	222 (444)	339 (678)

[0198] Die sterilen Platten wurden in die Vertiefungen einer Gewebekulturplatte gegeben, die bereits vorkultivierte und gut adaptierte Zellen, die an den Boden haften, enthielten. 24-Well-Kulturplatten wurden verwendet, wobei die Kultivierungsoberfläche $2,0 \text{ cm}^2/\text{Well}$ und das Volumen des Mediums $2,5 \text{ ml/Well}$ betrug. 3T3-Maus-Fibroblasten wurden als Test-Zellkultur verwendet. 5000–10000 Zellen wurden pro Well eingebracht. Bei 24-Stunden-Intervallen wurde das Kulturmedium durch Absaugen entfernt und durch das gleiche Volumen an frischem Medium ersetzt.

[0199] Bei bestimmten Zeitpunkten wurden die gewünschten Platten, die die behandelten Wells mit den Arzneimittel-beladenen Coupons, die Wells mit den Kontroll-Coupons und die Kontroll-Wells ohne eine jegliche Behandlung enthielten, für einen MTT-Test aufbereitet: Dreifache Wells wurden für behandelte und Kontroll-Reihen für jedes Zeitintervall verwendet.

[0200] MTT-Test: Das Kulturmedium wurde entfernt und die MTT-Lösung (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) in FBS ($600 \mu\text{l/Well}$) wurde zu jedem Well gegeben. Die Platten wurden 2 Stunden bei 37°C inkubiert. Die gebildete blaue Formazanfärbung wurde in Isopropanol gelöst und die optische Dichte unter Verwendung eines automatischen Mikroplatten-Lesegeräts ausgemessen. Falls erforderlich, wurde in den Fällen mit einem hohen Gehalt an Zellen die gemessene Lösung geeigneterweise mit Isopropanol für ein Auslesen der optischen Dichte verdünnt. Die relative Zellproliferation wurde als ein Ergebnis der inhibitorischen Wirkung des freigesetzten Arzneimittels als das Verhältnis der mittlern optischen Dichte von behandelten Wells in Hinblick auf die der Kontrollen bestimmt.

[0201] Die Wirkung einer andauernden Freisetzung von CVT-313 auf das Wachstum von 3T3-Zellen wurde in relativer Proliferation ausgedrückt, d.h. als das Verhältnis der Menge von Zellen, die unter dem Einfluss von CVT-313 wuchsen und der der Kontrolle (nicht-beeinflusste Kultur). Die Werte für die zweite Kontrolle (die Kultur, die Coupons ausgesetzt wurde, die nur mit dem Polymer ohne das Arzneimittel beschichtet worden waren) sind für Vergleichszwecke angegeben. Tabelle 7 zeigt die relativen Proliferationsgeschwindigkeiten von 3T3-Fibroblasten aus Maus bei Exposition gegenüber aus Polymerbeschichtungen freigesetztem CVT-313 und Kontrollen (SS-Platten, die nur mit dem Polymer beschichtet waren, jedoch kein Mittel aufwiesen). n: aufgrund einer vollständigen Hemmung des Zellwachstums nicht bestimmt.

Tabelle 7

Reihe	V		W		X		Y	
Freigesetzte Dosis	27 ng/Tag		82 ng/Tag		222 ng/Tag		339 ng/Tag	
	CVT-313	Kontrolle	CVT-313	Kontrolle	CVT-313	Kontrolle	CVT-313	Kontrolle
Tag 3	1.00	1.03	0.88	1.03	0.42	0.98	0.30	0.98
Tag 6	0.94	0.99	0.69	1.00	0.14	1.06	0.03	0.97
Tag 9	0.93	1.04	0.64	1.04	n	n	n	n

[0202] Das Experiment zeigt, dass CVT-313, ein CDK2-Inhibitor, von erfindungsgemäßen Polymerbeschichtungen in einer anhaltenden Weise freigesetzt werden kann. Das Ausmaß einer Hemmungswirkung kann durch die freigesetzte Dosis gesteuert werden, die wiederum von den Parametern der Beschichtung, wie in diesem und vorhergehenden Beispielen gezeigt, abhängt.

Beispiel 14 - Stabilität von Stents mit biologisch wirksamem Mittel

[0203] Reihen (n = 10) von Ballon-erweiterbaren Koronarstents (Edelstahl, Länge: 16 mm, Durchmesser im komprimierten Zustand: 1,6 mm, Pulse Corporation) wurden durch die Reaktion mit APTES Oberflächen-aktiviert. Sodann wurden die Reihen in zwei Gruppen (n = 5) aufgeteilt. Gruppe A wurde durch die in situ-Polymerisation von D,L-Lactid unter Verwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens gepfropft. Gruppe B wurde ohne Pfropfen gelassen. Beide Gruppen an Stents wurden mit einer Zusammensetzung beschichtet, die aus Poly(D,L-lactid) (PDLLA, Mw 625000) und einem biologisch wirksamem Mittel, CVT-313, bestand.

[0204] Die Beschichtung der Stents wurde durch Eintauchen der Stents in eine Lösung aus PDLLA (44,0 mg) und CVT-313 (3,57 mg) in Dioxan (8,00 ml) erreicht. Das Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur verdampft und schlussendlich bei vermindertem Druck getrocknet. Die durchschnittliche Stärke der Beschichtungsschicht wurde anhand des Gewichts der Beschichtung und des Oberflächenbereichs der Stents bestimmt, wobei ein Wert von 1,22 g/cm³ als die Dichte der Beschichtungsschicht angenommen wurde. Durchschnittliche Stärken, die auf diese Art und Weise bestimmt wurden, betrugen etwa 0,9 µm. Der durchschnittliche Gehalt des wirksamen Mittels in der Beschichtungszusammensetzung betrug 7,5% w/w.

[0205] Die Qualität, Gleichmäßigkeit und Oberflächen-Glattheit wurden mit Hilfe eines Scanning-Elektronenmikroskops, SEM (Jeol 200A), untersucht. Beide Gruppen an Stents zeigten eine gleichmäßige, kontinuierliche und glatte Beschichtungsschicht auf allen Oberflächen der Stentstreben.

[0206] Stents wurden sodann einzeln an den Ballon eines Ballonkatheters für eine Angioplastie befestigt und auf einen Durchmesser von 3,5–3,6 mm erweitert. Die erweiterten Stents wurden erneut durch SEM untersucht. Messungen für Stents aus Gruppe A (mit einer gepfropften Schicht des in situ-polymerisierten D,L-Lactids) und Gruppe B (ohne eine gepfropfte Schicht) wurden verglichen.

[0207] Bei manchen Stents der Gruppe B erzeugte die Erweiterung des Stents Brüche in der Beschichtungsschicht, die typischerweise in dem Bereich des größten Stresses aufgrund einer Deformation des Stents wie innere Oberflächen mancher Verstrebungsschleifen lagen.

[0208] Auf der anderen Seite wiesen alle Stents der Gruppe A (modifiziert durch Polymerisationspfropfung) eine glatte und kontinuierliche Beschichtungsschicht nach der Erweiterung auf. Weder Brüche noch irgendwelche Anzeichen eines Abschälens der Polymer-Beschichtungsschicht wurden festgestellt.

[0209] Diese Feststellung bestätigte die günstige Wirkung der Polymer-Bindeschicht (durch Pfropfungspolymerisation erhalten) auf die Stabilität der Beschichtungsschicht und auf ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber mechanischem Stress, der während der Verwendung von manchen medizinischen Vorrichtungen wie Koro-

narstens produziert werden kann. Das beschriebene Experiment zeigt somit das vorteilhafte Merkmal des erfindungsgemäßen Beschichtungsverfahrens.

Beispiel 15 – Oberflächeneigenschaften der Polymerbeschichtungen

[0210] Glas-Objektträger (20 × 20 × 0,18 mm) (n = 20) wurden sorgfältig mit Ethanol und Wasser gewaschen und unter einem Luftstrom getrocknet (Gruppe A).

[0211] Eine Gruppe der Objektträger A wurde abgetrennt (n = 16) und deren Oberflächen durch die Reaktion mit einer Lösung an 3-(N,N-Bis-hydroxyethylamino)propyltriethoxysilan in Aceton (1%) aktiviert. Die Glas-Objektträger wurden mit Aceton gespült und unter vermindertem Druck getrocknet (Gruppe B).

[0212] Eine Gruppe der Oberflächen-aktivierten Glas-Objektträger B wurde abgetrennt (n = 12) und in einen Reaktor mit kristallinem L-Lactid (144 mg, 1,0 mmol) (Fluka GmbH, Schweiz) gegeben. Der Reaktorinhalt wurde mit trockenem Stickstoff in wiederholten Stickstoff/Vakuum-Zyklen gespült und unter stark vermindertem Druck getrocknet. Eine Lösung von wasserfreiem Toluol (20,0 ml) mit Zinn(II)-ethylhexanoat (Sn(II)-Octoat, 4 mg (0,01 mmol)) wurde unter inerter Atmosphäre zugegeben, um das Lactid aufzulösen und die Platten mit Lösung zu bedecken. Die Lösung wurde bei 80°C 64 Stunden gehalten, um die Pffropfungspolymerisation von Lactid auf den Hydroxyethyl-funktionellen Gruppen der Silan-aktivierten Glas-Oberfläche abzuschließen. Die Objektträger wurden aus dem Polymerisationsgemisch entfernt, mit heißem Toluol und Methanol gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet (Gruppe C).

[0213] Eine Reihe von PLLA-gepfropften Glas-Objektträgern (n = 8) wurde aus der Gruppe C ausgewählt. Eine PLLA-Schicht wurde auf einer Seite eines jeden Objektträgers durch Rotationsbeschichten einer Lösung von PLLA (MW = 365000) in Chloroform (0,8 mg/ml) und Verdampfen des Lösungsmittels zur Trockne abgeschieden. Das gleiche Verfahren wurde angewendet, um die andere Seite eines jeden Objektträgers zu beschichten. Auf diese Art und Weise wurden Glas-Objektträger hergestellt, die auf beiden Seiten mit einer homogenen, gleichmäßigen Schicht von PLLA beschichtet waren. Mit Hilfe einer Oberflächen-Profilkorrekturrichtung (Tenkor, AlfaStep 400) wurde die durchschnittliche Stärke der PLLA-Beschichtungsschicht auf 124±8 nm bestimmt (Gruppe D).

[0214] Eine Reihe (n = 4) von PLLA-beschichteten Glas-Objektträgern der Gruppe D wurde ausgewählt und zusätzlich durch Abscheiden einer Hautschicht auf die PLLA-Beschichtung beschichtet. Das für die Abscheidung der Hautschicht verwendete Polymer war ein Block-Copolymer, Poly(D,L-lactid-Block-Ethylenoxid) (PDLA-b-MeO-PEO). Das Copolymer wurde durch Polymerisation von D,L-Lactid in Toluol unter Verwendung von α -Hydroxy- ω -methoxy-poly(ethylenoxid) (MeO-PEO, MW = 11000) als makromolekularen Starter und Zinn(II)-2-ethylhexanoat als Katalysator erhalten. Das Molekulargewicht-Zahlenmittel der PDLLA- und MeO-PEO-Copolymer-Blöcke betrug 17800 bzw. 11000. Die Hautschicht wurde durch Rotationsbeschichten einer Lösung von PDLLA-b-MeO-PEO-Copolymer in Aceton (0,5 mg/ml) auf die PLLA-beschichteten Glas-Objektträger abgeschieden. Beide Seiten der Objektträger wurden durch das gleiche Verfahren wie für Gruppe D verwendet beschichtet (Gruppe E).

[0215] Oberflächeneigenschaften und Wechselwirkung der Polymerbeschichtungen in den Gruppen A-E wurden durch Messung von Kontaktwinkeln von Polymer/Wasser/Luft-Grenzflächen und durch Messung von Proteinadsorption untersucht.

[0216] Die dynamischen Kontaktwinkel, d.h. Vorrückwinkel Θ_A und Rückzugskontaktwinkel Θ_R , von Wasser an beschichteten Oberflächen von Glas-Objektträgern wurden mittels des Wilhelmi-Plattenverfahrens unter Verwendung eines Krüss-Tensiometers gemessen. Die Werte für die Kontaktwinkel spiegeln die Benetzbarkeit der Oberflächen wieder und sind indirekt zu der Grenzflächenenergie oder Hydrophilizität der Oberfläche proportional.

[0217] Die Werte für Kontaktwinkel (Grad) der Polymerbeschichtung/Wasser/Luft-Grenzflächen für die Reihen von Oberflächen-beschichteten Glas-Objektträgern sind wie folgt:

Reihen	Θ_A	Θ_R
A (sauberes Glas)	$54,1 \pm 1,2$	$40,9 \pm 1,4$
B (Silan-aktiviert)	$72,1 \pm 3,4$	$59,7 \pm 3,6$
C (PLLA-gepfropft)	$82,1 \pm 2,2$	$61,4 \pm 2,4$
D (PLLA-abgeschieden)	$81,5 \pm 2,6$	$62,0 \pm 2,8$
E (PDLLA-MeO-PEO)	$31,2 \pm 1,6$	$32,4 \pm 3,4$

[0218] Die Werte in der Tabelle zeigen Unterschiede hinsichtlich der Oberflächenenergie (Hydrophilizität) zwischen dem reinen Glas (Reihe A) und Glas-Objektträgern mit unterschiedlichen Arten einer Polymer-Beschichtung. Die Werte für Kontaktwinkel von PLLA-gepfropften und PLLA-abgeschiedenen Schichten sind praktisch identisch, was somit anzeigt, dass eine konfluente Schicht des gleichen Polymermaterials, d.h. PLLA, sowohl durch kovalentes Pfropfen, als auch Gießen aus einer Lösung erzeugt wurde. Durch Auftragen einer Schicht des amphiphilen Block-Copolymers PDLLA-b-MeO-PEO als Lösung in Aceton, die nicht die PLLA-Unterschicht löst, wurde eine hydrophile Haut als die äußerste Schicht der Beschichtung erzeugt. Die Mischbarkeit und daher auch gute Adhäsion zwischen der bindenden gepfropften Polymer-Schicht, der abgeschiedenen PLLA-Schicht, die hier eine Polymer-Behälterschicht simulierte, und der Polymer-Hautschicht wurde durch Verwendung von Polymeren mit kompatiblen Strukturen, d.h. Polylactid in allen drei Unterschichten, erreicht. Die Hydrophilizität der Hautschicht wird durch die niedrigsten Werte von sowohl Vorrück- als auch Rückzugskontaktwinkeln angezeigt.

[0219] Die nachstehenden weiteren Feststellungen wurden mit den Reihen D und E gemacht. Während die PLLA-Schichten, die auf reines Glas oder Glas, das lediglich durch die Reaktion mit dem Silanreagenz modifiziert wurde, gegossen wurden, instabil sind, d.h. sie schälen sich von dem Glas typischerweise innerhalb von einem oder zwei Tagen Inkubation in den wässrigen Puffern ab, waren die PLLA-Schichten von beiden Reihen D und E stabil und veränderten Kontaktwinkel-Werte für mehr als 6 Tage einer Dauer dieses Experiments nicht. Diese Feststellung zeigt die günstige Wirkung einer kovalent gepfropften bindenden Polymer-Schicht auf die Langzeit-Anwendbarkeit der Beschichtung.

[0220] Die Adsorption von Serumalbumin auf die Oberflächen der Reihen C, D und E wurde durch Färbung mit Coomassie-Blau gefolgt und mittels UV-VIS-Spektrophotometer (Pye-Unicam 6200) quantifiziert. Die Adsorption des Proteins auf die Glas-Objektträger mit einer Beschichtung einer hydrophilen Haut aus PDLLA-b-MeO-PEO-Block-Copolymer betrug 15 bis 20% derjenigen von PLLA (Reihen D und C). Somit kann eine hydrophile Haut auf einer Polylactid-Beschichtung Antifouling-Eigenschaften für die Oberfläche bereitstellen und zu der verbesserten Biokompatibilität der beschichteten Vorrichtungen beitragen.

Patentansprüche

1. Beschichtung für eine medizinische Vorrichtung mit einer Körperflüssigkeit-Kontaktierungsfläche für eine Kontaktierung von Blut, anderen Körperflüssigkeiten und dergleichen, wobei die Beschichtung umfasst: ein polymerisiertes Silan-Derivat, das kovalent an die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung gebunden ist, wobei das polymerisierte Silan-Derivat Hydroxy- oder Amino-funktionelle Gruppen enthält, und ein Lacton-Polymer, das kovalent an die funktionellen Gruppen des polymerisierten Silan-Derivats durch in-situ-Ringöffnungspolymerisation gebunden ist.

2. Beschichtung für eine medizinische Vorrichtung mit einer Körperflüssigkeit-Kontaktierungsfläche für eine Kontaktierung von Blut, anderen Körperflüssigkeiten und dergleichen, wobei die Beschichtung umfasst: ein polymerisiertes Silan-Derivat, das kovalent an die Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung gebunden ist, wobei das polymerisierte Silan-Derivat Hydroxy- oder Amino-funktionelle Gruppen enthält, ein Lacton-Polymer, das kovalent an die funktionellen Gruppen des polymerisierten Silan-Derivats durch in-situ-Ringöffnungspolymerisation gebunden ist, und mindestens ein Polymer, das auf der gebundenen Lacton-Polymerschicht abgeschieden ist.

3. Beschichtung nach Anspruch 2, wobei die Beschichtung 0,5 bis 60 Gew.-% von einem oder mehreren biologisch wirksamen Mitteln umfasst.

4. Beschichtung nach Anspruch 3, wobei die Beschichtung 0,5 bis 34 Gew.-% von einem oder mehreren biologisch wirksamen Mitteln umfasst.

5. Beschichtung nach Anspruch 3, wobei das biologisch wirksame Mittel ein proliferationshemmendes Mittel ist.
6. Beschichtung nach Anspruch 5, wobei das biologisch wirksame Mittel ein CDK2-Inhibitor ist.
7. Beschichtung nach Anspruch 3, wobei das biologisch wirksame Mittel ein antiphlogistisches Steroid ist.
8. Beschichtung nach Anspruch 7, wobei das biologisch wirksame Mittel Dexamethason ist.
9. Beschichtung nach Anspruch 2, wobei das gebundene Lacton-Polymer ein Lacton-Homopolymer oder ein Lacton-Copolymer umfasst, wobei das Lacton-Homopolymer Polyglycolid, Poly(L-lactid), Poly(D-lactid), Poly(ϵ -caprolacton), Poly(p-dioxanon), Poly(dioxepanon) oder Poly(D,L-lactid) umfasst, oder wobei das Lacton-Copolymer statistische oder Block-Copolymere umfasst, wobei die statistischen oder Block-Copolymere Poly(L-lactid-co-Dlactid), Poly(L-lactid-co-glycolid), Poly(D-lactid-co-glycolid), Poly(D,L-lactidco-glycolid), Poly(lactid-co-caprolacton), Poly(lactid-co-dioxanon) oder Poly(lactid-co-dioxepanon) umfassen.
10. Beschichtung nach Anspruch 9, wobei das gebundene Lacton-Polymer Poly(L-lactid) oder Poly(D,L-lactid) umfasst.
11. Beschichtung nach Anspruch 2, wobei die abgeschiedene Polymerschicht mindestens ein Polymer umfasst, das insgesamt oder mittels mindestens eines seiner Bestandteile mit der kovalent gebundenen Lacton-Polymerschicht kompatibel oder mischbar ist.
12. Beschichtung nach Anspruch 11, wobei die abgeschiedene Polymerschicht ein Polyester oder ein Block-Copolymer, umfassend Polyester-Blöcke, ist.
13. Beschichtung nach Anspruch 2, wobei das auf der gebundenen Lacton-Polymerschicht abgeschiedene Polymer zwei oder mehrere Polymer-Unterschichten umfasst.
14. Beschichtung nach Anspruch 12, wobei die Polyesterkomponente des abgeschiedenen Polymers ein Lacton-Homopolymer oder ein Lacton-Copolymer umfasst, wobei das Lacton-Homopolymer Polyglycolid, Poly(L-lactid), Poly(D-lactid), Poly(ϵ -caprolacton), Poly(p-dioxanon), Poly(dioxepanon) oder Poly(D,L-lactid) umfasst, oder wobei das Lacton-Copolymer statistische oder Block-Copolymere umfasst, wobei die statistischen oder Block-Copolymere Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(L-lactid-co-glycolid), Poly(D-lactidco-glycolid), Poly(D,L-lactid-co-glycolid), Poly(lactid-co-caprolacton), Poly(lactid-co-dioxanon) oder Poly(lactid-co-dioxepanon) umfassen.
15. Beschichtung nach Anspruch 14, wobei das abgeschiedene Polymer Poly(L-lactid) oder Poly(D,L-lactid) umfasst.
16. Beschichtung nach Anspruch 13, wobei eine jede der abgeschiedenen Polymerunterschichten unabhängig ein Lacton-Polymer ist, wobei das Lacton-Polymer Lacton-Homopolymere oder -Copolymere umfasst.
17. Beschichtung nach Anspruch 16, wobei das Lacton-Copolymer ein Block-Copolymer umfasst, wobei mindestens ein Polylacton-Block Polyglycolid, Poly(L-lactid), Poly(D-lactid), Poly(ϵ -caprolacton), Poly(p-dioxanon), Poly(dioxepanon), Poly(D,L-lactid), Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(L-lactid-co-glycolid), Poly(D-lactid-co-glycolid), Poly(D,L-lactid-co-glycolid), Poly(lactid-co-caprolacton), Poly(lactid-co-dioxanon) oder Poly(lactid-co-dioxepanon) umfasst und wobei das andere Block-Copolymer Polyalkylenoxid, Poly(aminosäure), Poly(acrylat), Poly(methacrylat) oder ein Polybutadien umfasst.
18. Beschichtung nach Anspruch 2, wobei das abgeschiedene Polymer ein Polyester-Polymer mit einem Molekulargewicht von 10^3 bis 10^6 ist.
19. Beschichtung nach Anspruch 3, wobei die Konzentration an biologisch wirksamem Mittel in den Schichten der Beschichtung für jede Schicht gleich sein kann oder die Konzentration von Schicht zu Schicht der Beschichtung unterschiedlich sein kann.
20. Beschichtung nach Anspruch 2, die ferner eine Polymerhaut- oder Grenzschicht umfasst.
21. Beschichtung nach Anspruch 20, wobei die Polymerhaut- oder Grenzschicht ein Polyester-Polymer

umfasst.

22. Beschichtung nach Anspruch 21, wobei das Polyester-Polymer ein Lacton-Homopolymer oder ein Lacton-Block-Copolymer ist, wobei das Lacton-Homopolymer Polyglycolid, Poly(L-lactid), Poly(D-lactid), Poly(ϵ -caprolacton), Poly(p-dioxanon), Poly(dioxepanon) oder Poly(D,L-lactid) umfasst, oder wobei das Lacton-Copolymer ein statistisches oder Block-Copolymer umfasst, wobei das statistische oder Block-Copolymer Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(L-lactid-co-glycolid), Poly(D-lactid-co-glycolid), Poly(D,L-lactid-co-glycolid), Poly(lactid-co-caprolacton), Poly(lactid-co-dioxanon) oder Poly(lactid-co-dioxepanon) umfasst.

23. Beschichtung nach Anspruch 2, wobei die medizinische Vorrichtung ein Stent ist.

24. Verfahren zur Beschichtung einer medizinischen Vorrichtung, umfassend:

(a) Umsetzen der Oberfläche einer medizinischen Vorrichtung mit einem auf Silan basierenden Aktivierungsreagenz zur Ausbildung eines polymerisierten Silan-Derivats, das kovalent an die Oberfläche der medizinischen Vorrichtung gebunden ist, wobei das polymerisierte Silan-Derivat Hydroxy- oder Amino-funktionelle Gruppen oder andere funktionelle Gruppen, die in Hydroxy- oder Aminogruppen transformiert werden können, enthält,

(b) Umsetzen der Vorrichtung von Schritt (a) mit mindestens einem Lacton-Monomer in Gegenwart eines Metallkatalysators zur Ausbildung eines Lacton-Polymers, das kovalent an das polymerisierte Silan-Derivat gebunden ist, durch in situ-Pfropfungs-Ringöffnungs-Polymerisation, die durch die funktionellen Gruppen des polymerisierten Silan-Derivats eingeleitet wird, und

(c) Behandeln der Vorrichtung aus Schritt (b) mit einer Polymerlösung und anschließendes Entfernen des Lösungsmittels zur Abscheidung einer Schicht des Polymers, die an der kovalent gebundenen Lacton-Polymerschicht haftet.

25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei das auf Silan basierende Aktivierungsreagenz eine Verbindung der Formel $R^1-Si(R^2)_3$ umfasst, worin R^1 unabhängig ausgewählt ist aus substituierter Alkyl-, substituierter Alkenyl-, substituierter Alkynyl-, substituierter Aralkyl-, substituierter Heteroaryl- und substituierter Alkoxygruppe, mit der Maßgabe, dass R^1 eine Hydroxy- oder Aminogruppe oder eine funktionelle Gruppe, die in eine Hydroxy- oder Aminogruppe transformiert werden kann, enthält, wobei R^2 unabhängig ausgewählt ist aus Halogenatom, gegebenenfalls substituierter Alkoxy-, gegebenenfalls substituierter Aryloxy-, gegebenenfalls substituierter Silyloxy- oder gegebenenfalls substituierter Alkylgruppe, mit der Maßgabe, dass alle drei R^2 -Substituenten nicht gleichzeitig substituierte Alkylgruppen sind.

26. Verfahren nach Anspruch 24, wobei Schritt (c) zweimal oder mehrere Male wiederholt wird, um mehrere Schichten an Polymer bereitzustellen, die auf dem kovalent gebundenen Lacton-Polymer abgeschieden sind.

27. Verfahren nach Anspruch 24, das ferner ein Abscheiden einer Grenz- oder Hautschicht auf der Oberfläche des abgeschiedenen Polymers umfasst.

28. Verfahren nach Anspruch 26, wobei das abgeschiedene Polymer ein Polyester-Polymer ist und das Verfahren ferner ein Abscheiden einer Grenz- oder Hautschicht auf der Oberfläche des abgeschiedenen Polyester-Polymers umfasst.

29. Verfahren nach Anspruch 27, wobei die Grenz- oder Hautschicht ein Lacton-Polymer umfasst.

30. Verfahren nach Anspruch 29, wobei das Lacton-Polymer Polyglycolid, Poly(L-lactid), Poly(D-lactid), Poly(ϵ -caprolacton), Poly(p-dioxanon), Poly(dioxepanon), Poly(D,L-lactid), Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(L-lactid-co-glycolid), Poly(D-lactid-co-glycolid), Poly(D,L-lactid-co-glycolid), Poly(lactid-co-caprolacton), Poly(lactid-co-dioxanon) oder Poly(lactid-co-dioxepanon) umfasst.

31. Verfahren nach Anspruch 28, wobei die Grenz- oder Hautschicht ein Lacton-Polymer umfasst.

32. Verfahren nach Anspruch 31, wobei das Lacton-Polymer Polyglycolid, Poly(L-lactid), Poly(D-lactid), Poly(ϵ -caprolacton), Poly(p-dioxanon), Poly(dioxepanon), Poly(D,L-lactid), Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(L-lactid-co-glycolid), Poly(D-lactid-co-glycolid), Poly(D,L-lactid-co-glycolid), Poly(lactid-co-caprolacton), Poly(lactid-co-dioxanon) oder Poly(lactid-co-dioxepanon) umfasst.

33. Verfahren nach Anspruch 24, wobei das auf der gebundenen Lacton-Polymerschicht abgeschiedene

Polymer zwei oder mehrere Polymerunterschichten umfasst.

34. Verfahren nach Anspruch 33, wobei die abgeschiedenen Polymerunterschichten jeweils unabhängig ein Lacton-Polymer umfassen, wobei das Lacton-Polymer Polyglycolid, Poly(L-lactid), Poly(D-lactid), Poly(ϵ -caprolacton), Poly(p-dioxanon), Poly(dioxepanon), Poly(D,L-lactid), Poly(L-lactid-co-D-lactid), Poly(L-lactid-co-glycolid), Poly(D-lactid-co-glycolid), Poly(D,L-lactid-co-glycolid), Poly(lactid-co-caprolacton), Poly(lactid-co-dioxanon) oder Poly(lactid-co-dioxepanon) umfasst.

35. Verfahren nach Anspruch 34, wobei das abgeschiedene Polymer Poly(L-lactid) oder Poly(D,L-lactid) umfasst.

36. Verfahren nach Anspruch 24, wobei das Polymer aus Schritt (c) durch Sprühbeschichten abgeschieden wird.

37. Verfahren nach Anspruch 24, wobei das abgeschiedene Polymer ein biologisch wirksames Mittel enthält.

38. Verfahren nach Anspruch 24, wobei die beschichtete Vorrichtung vor einer Verwendung sterilisiert wird.

39. Medizinische Vorrichtung mit einer Beschichtung über einer Körperflüssigkeit-Kontaktierungsoberfläche der medizinischen Vorrichtung für eine Kontaktierung von Blut, anderen Körperflüssigkeiten und dergleichen, wobei die Beschichtung umfasst:

eine polymerisierte Oberflächen-aktivierende Schicht, die kovalent an die Körperflüssigkeit-Kontaktierungsoberfläche der medizinischen Vorrichtung gebunden ist, wobei die aktivierende Schicht Hydroxy- oder Amino-funktionelle Gruppen enthält,
ein Lacton-Polymer, das kovalent an die funktionellen Gruppen der polymerisierten Oberflächen-aktivierenden Schicht durch in situ-Ringöffnungspolymerisation gebunden ist, und
mindestens ein Polymer, das auf der gebundenen Lacton-Polymerschicht abgeschieden ist.

40. Vorrichtung nach Anspruch 39, wobei die Beschichtung 0,5 bis 60 Gew.-% von einem oder mehreren biologisch wirksamen Mitteln umfasst.

41. Vorrichtung nach Anspruch 40, wobei die Beschichtung 0,5 bis 34 Gew.-% von einem oder mehreren biologisch wirksamen Mitteln umfasst.

42. Vorrichtung nach Anspruch 40, wobei das biologisch wirksame Mittel ein proliferationshemmendes Mittel ist.

43. Vorrichtung nach Anspruch 42, wobei das biologisch wirksame Mittel ein CDK2-Inhibitor ist.

44. Vorrichtung nach Anspruch 40, wobei das biologisch wirksame Mittel ein antiphlogistisches Steroid ist.

45. Vorrichtung nach Anspruch 44, wobei das biologisch wirksame Mittel Dexamethason ist.

46. Vorrichtung nach Anspruch 39, wobei die medizinische Vorrichtung ein Stent ist.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

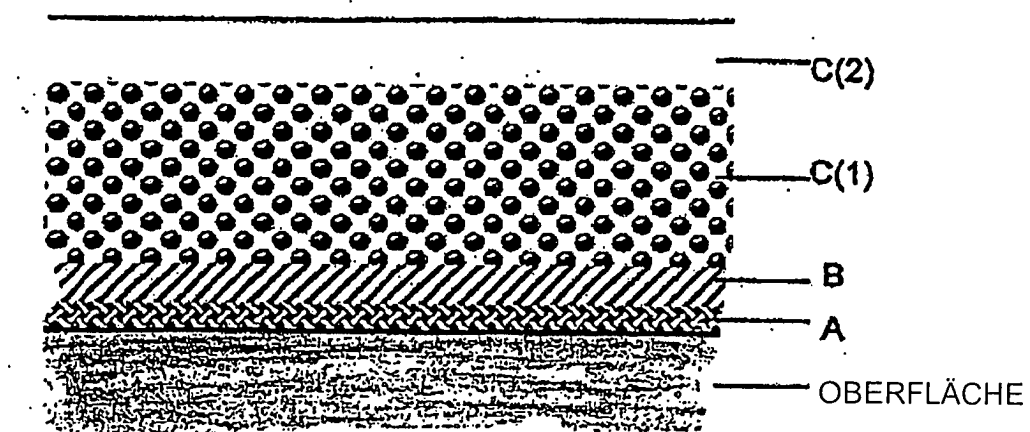


FIG. 2

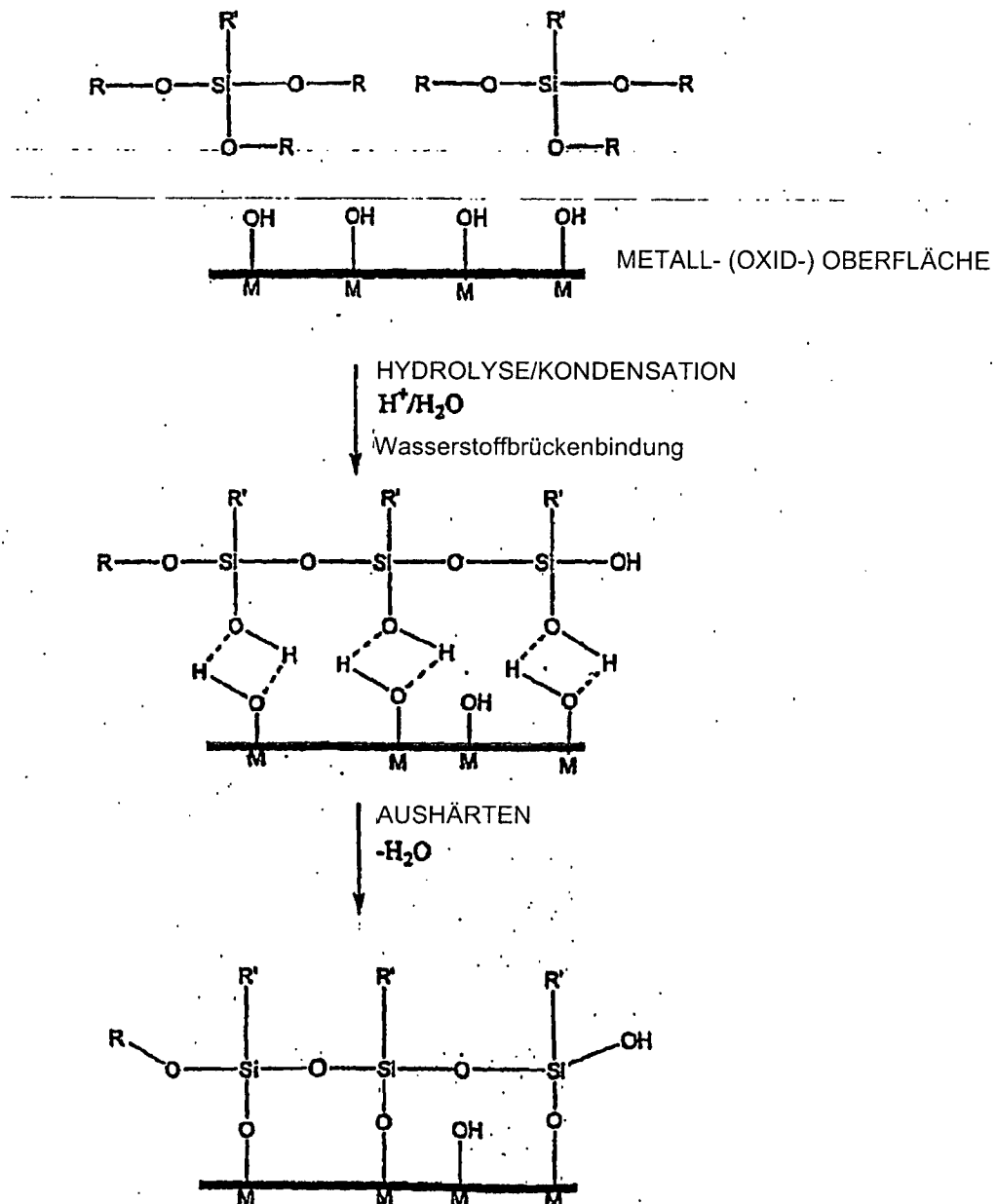
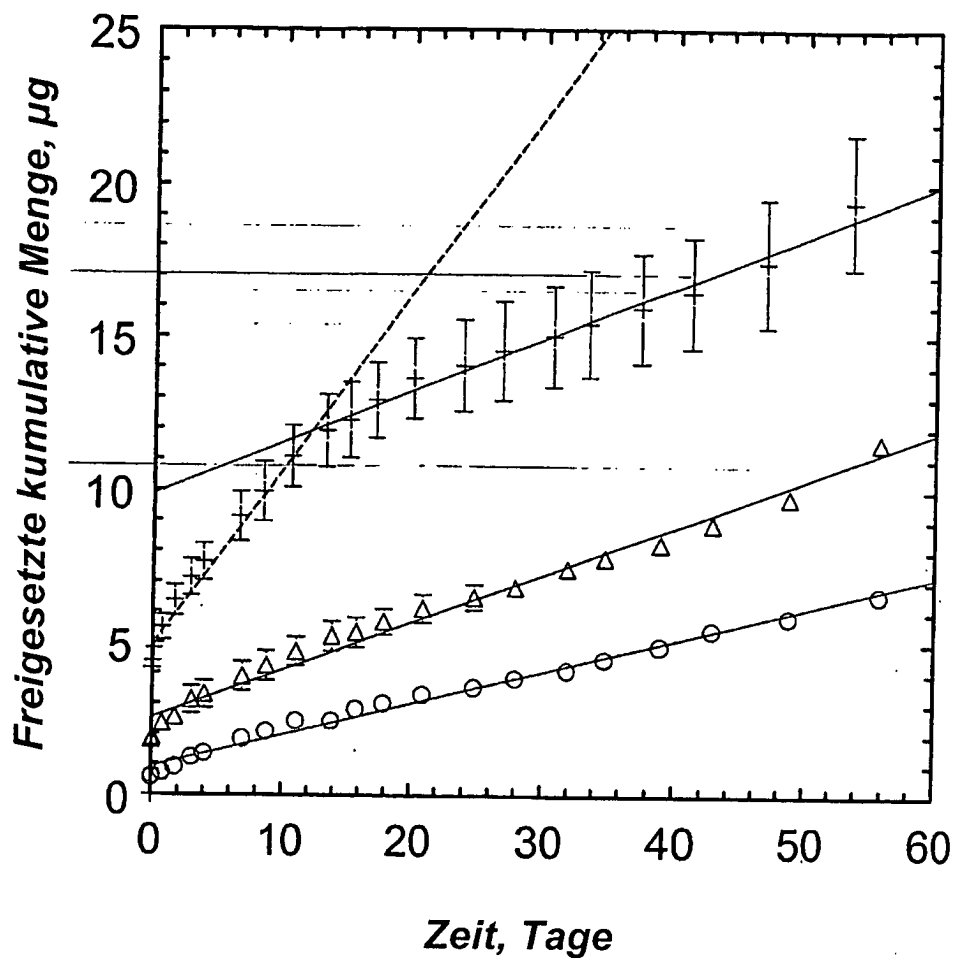


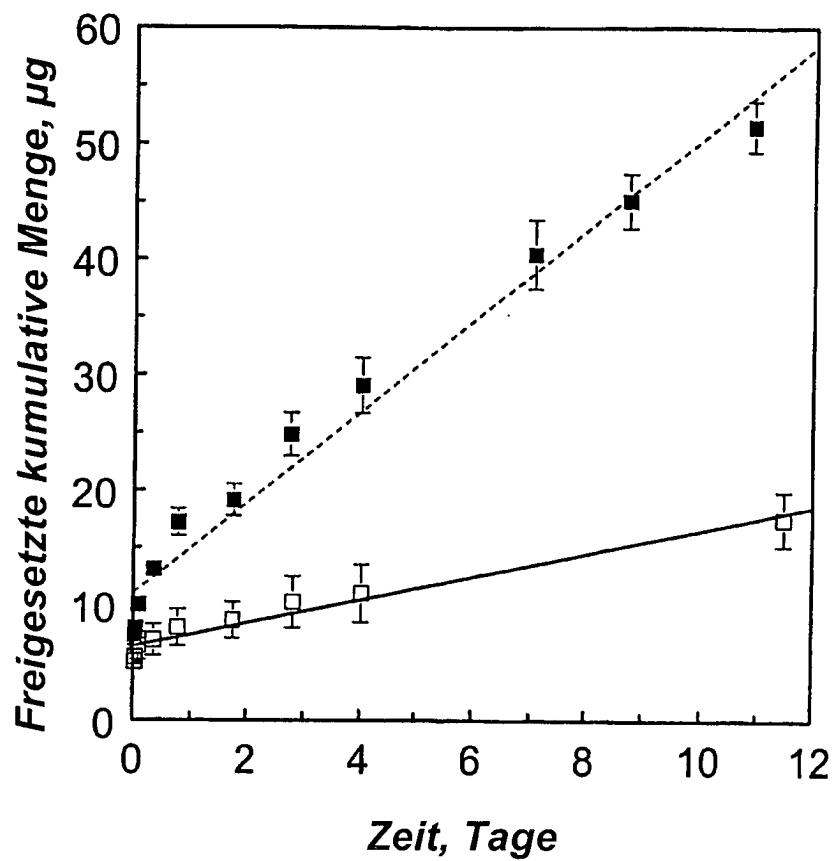
FIG. 3



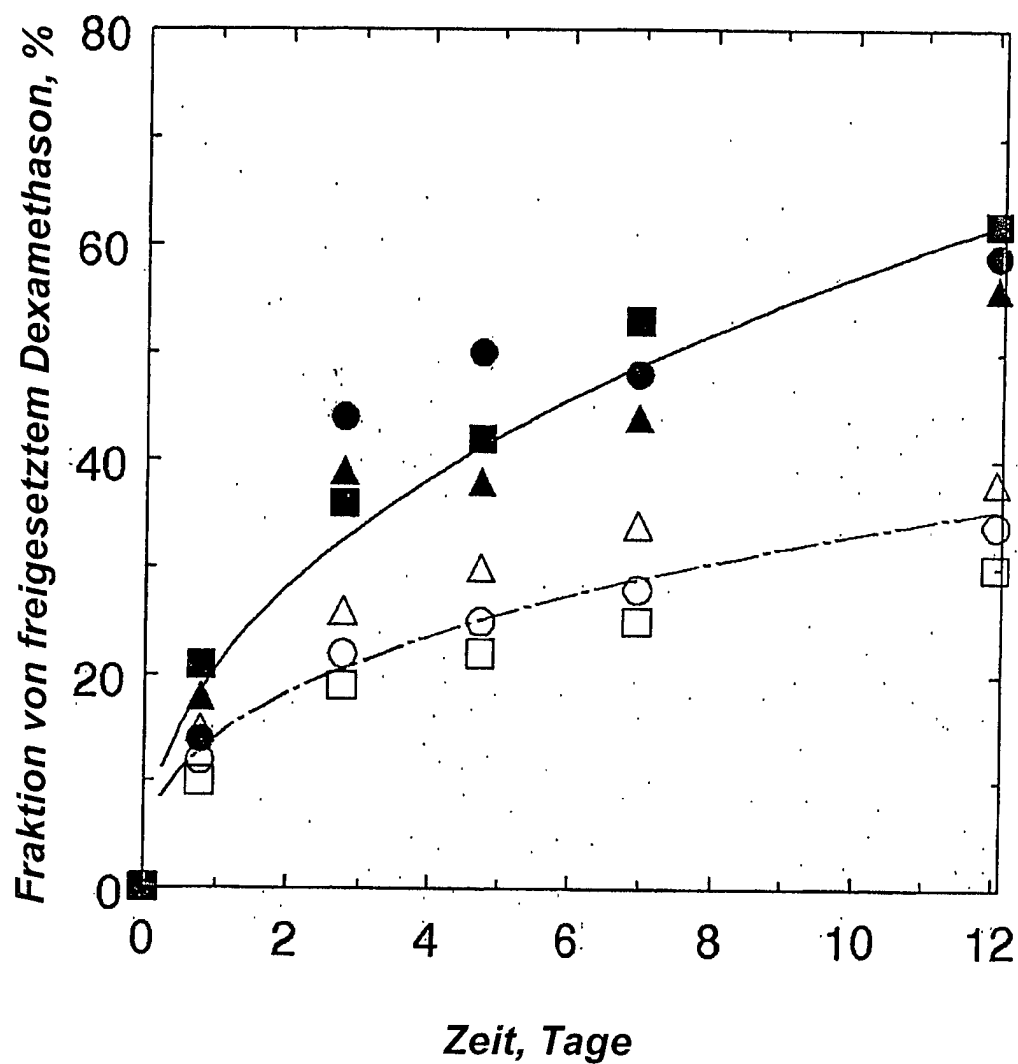
Die kumulative Menge (in mg) von CVT-313, die aus PDLLA-Filmen in PBS freigesetzt wurde, ist gegen die Zeit (Tage) bezüglich unterschiedlicher Anfangskonzentrationen (w/w) von CVT-313 in dem Film (n=3) aufgetragen:

- - Reihe G (Anfangskonzentration 10,3%)
- Δ - Reihe H (Anfangskonzentration 18,9%)
- + - Reihe J (Anfangskonzentration 25,1%)

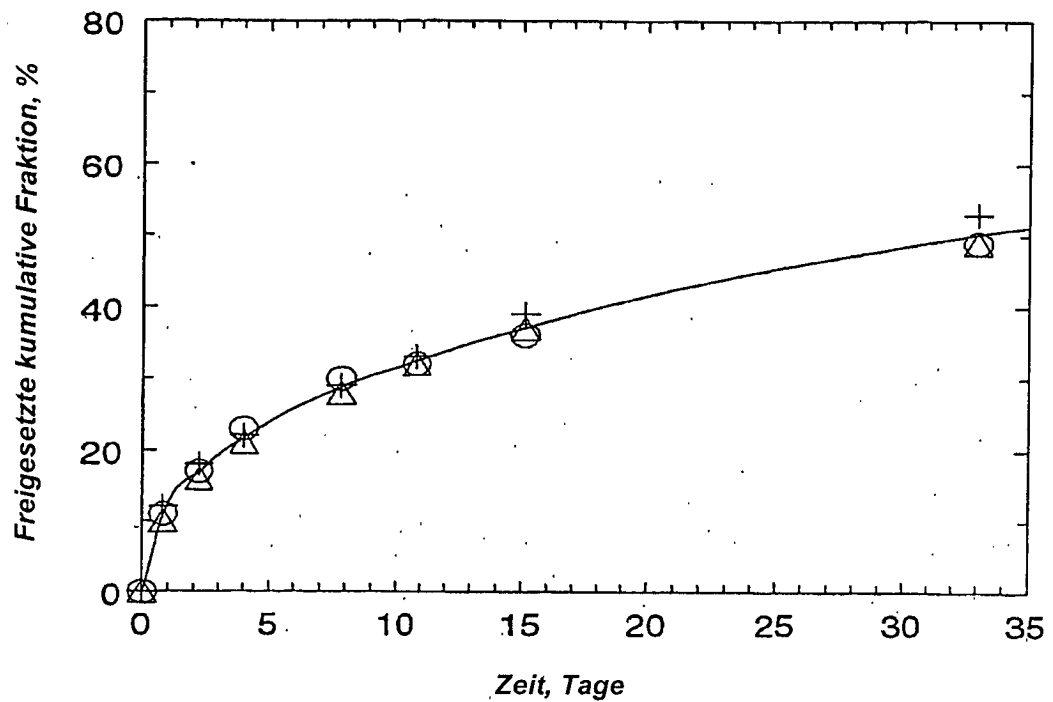
FIG. 4



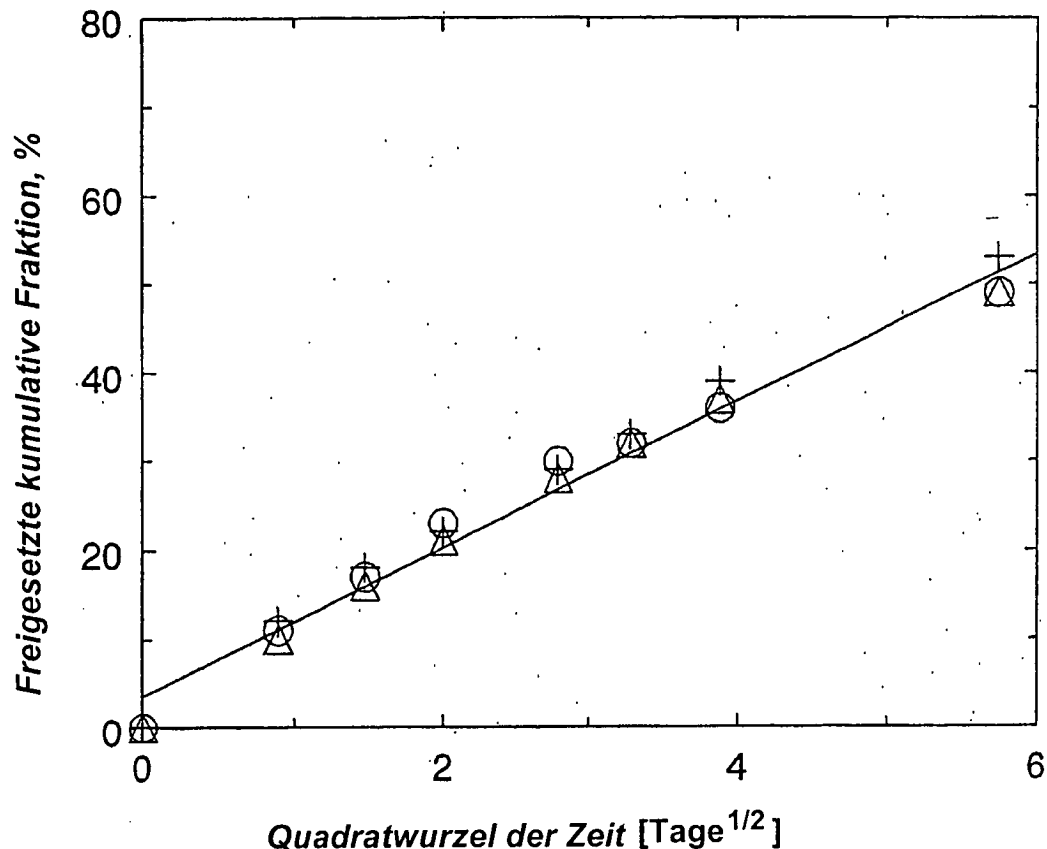
Vergleich der Freisetzung aus Platten von Reihe N (offene Punkte) und P (gefüllte Punkte), der die Wirkung der PDLLA-Hautschicht auf die Freisetzung von CVT-313 aus derselben Behältermatrix (PLLA) (n=4) zeigt.



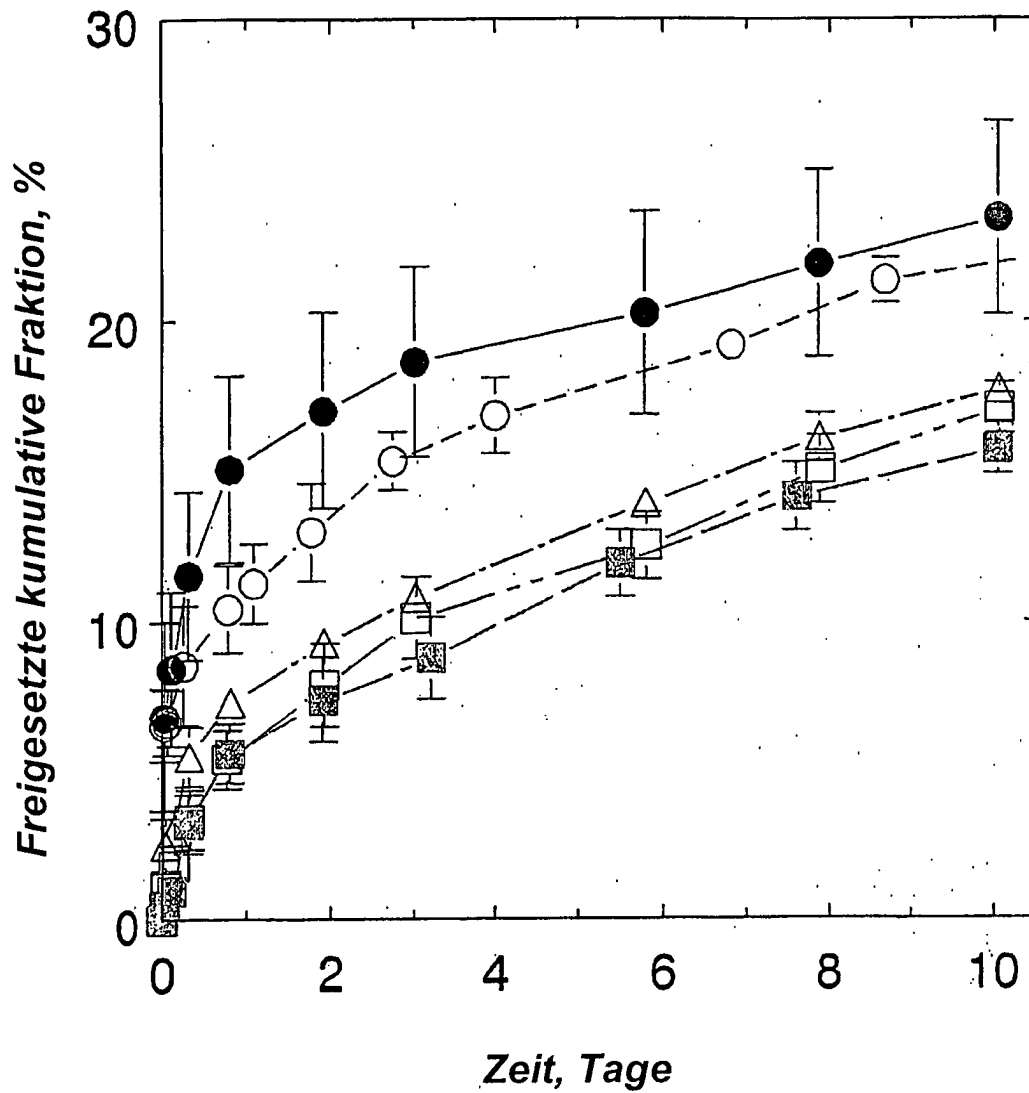
FIGUR 5: Gesteuerte Freisetzung von Dexamethason aus PDLLA-beschichteten Edelstahlplatten für eine PDLLA/Dexamethason-Zusammensetzung mit unterschiedlicher Beladung von Dexamethason: Reihe A (n=3), 19,6% w/w (gefüllte Punkte), Reihe B (n=3) 12,8% w/w (offene Punkte).



Figur 6: Anhaltende Freisetzung von CVT-313 aus beschichteten Koronarstents. Die Symbole zeigen die gemessenen Werte für einzelne Stents (n=3). Die Linie stellt die Durchschnittswerte dar.



Figur 7: Kumulative Menge von freigesetztem CVT-313 aus beschichteten Koronarstents in % der Gesamtbeladung, aufgetragen auf einer Quadratwurzel der Zeit-Skala. Die Symbole zeigen die gemessenen Werte für einzelne Stents (n=3). Die Linie stellt die lineare Anpassung dar. Die lineare Abhängigkeit der freigesetzten Menge von der Quadratwurzel der Zeit zeigt eine Übereinstimmung mit einem Diffusions-gesteuerten Freisetzungsmechanismus, der für die monolithischen Matrixvorrichtungen typisch ist (Higuchi, T., Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions. *J. Pharm. Sci.*, 50: 874-875, 1961; Higuchi, T., Mechanism of sustained-action medication, theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, 52: 1145-1149, 1963).



Figur 8: Fraktion von CVT-313, die über einen Zeitraum von 10 Tagen aus der Reihe von Beschichtungsfilmen freigesetzt wurde, die durch Polylactid-Zusammensetzungen mit einem unterschiedlichen Verhältnis von L-Lactid- und D-Lactid-Struktureinheiten gebildet wurden. Reihe Q (gefüllte Kreise): PLLA (L-LA/D-LA = 1,00); Reihe R (offene Kreise): PLLA/PDLLA 3:1-Gemisch (L-LA/D-LA = 0,88); Reihe S (Dreiecke): PLLA/PDLLA 1:1-Gemisch (L-LA/D-LA = 0,75); Reihe T (offene Quadrate): P-LL-co-DL (L-LA/D-LA = 0,75); Reihe U (gefüllte Quadrate): PDLLA (L-LA/D-LA = 0,5).