

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Oktober 2009 (15.10.2009)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/124570 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 29/16 (2006.01) A61M 29/02 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/002960

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. April 2008 (09.04.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: RÜBBEN, Alexander [DE/DE]; Gut Steeg 20,
52074 Aachen (DE).

(74) Anwälte: THEOBALD, Andreas et al.; Glinckastrasse
30, 10117 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,

HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

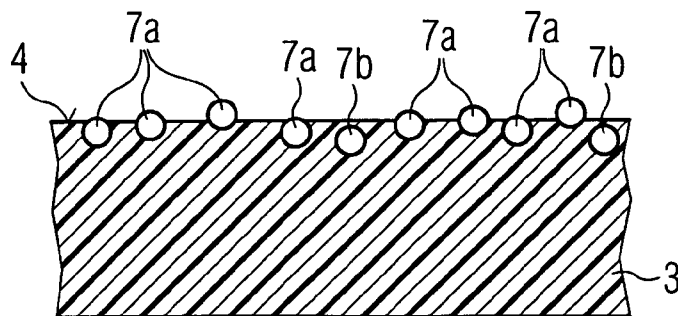
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A BIOACTIVE SURFACE ON AN ENDOPROSTHESIS OR ON THE BALLOON
OF A BALLOON CATHETER

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ERZEUGUNG EINER BIOAKTIVEN OBERFLÄCHE AUF EINER ENDOPROTHESE
ODER AUF DEM BALLON EINES BALLONKATHETERS

FIG 3



(57) Abstract: A method for producing a bioactive surface on an endoprosthesis, or on the balloon (3) of a balloon catheter (1) is described, wherein the surface (15) of the endoprosthesis, or the surface (4) of the balloon (3) is softened. The surface (15) of the endoprosthesis, or the surface (4) of the balloon (3) is moistened with a solution (6) of an active ingredient (7), and the solvent (8) is separated from the active ingredient (7). In addition, a balloon (3) of a balloon catheter (1) is disclosed, which comprises an uncoated surface (4), wherein an unencapsulated active ingredient (7) is embedded at least partially into the material of the surface (4). Furthermore, a balloon catheter (1) is described, which comprises a balloon (3) according to the invention. In addition, an endoprosthesis, particularly a polymer stent is described, which comprises an uncoated surface (15), wherein an active ingredient (7) is embedded at least partially into the material of the surface (15).

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



Es wird ein Verfahren zur Erzeugung einer bioaktiven Oberfläche auf einer Endoprothese oder auf dem Ballon (3) eines Ballonkatheters (1) beschrieben, worin die Oberfläche (15) der Endoprothese bzw. die Oberfläche (4) des Ballons (3) angeweicht wird; die Oberfläche (15) der Endoprothese bzw. die Oberfläche (4) des Ballons (3) mit einer Lösung (6) eines Wirkstoffes (7) benetzt wird; und das Lösungsmittel (8) von dem Wirkstoff (7) getrennt wird. Zudem wird ein Ballon (3) eines Ballonkatheters (1) offenbart, der eine unbeschichtete Oberfläche (4) umfasst, wobei ein ungekapselter Wirkstoff (7) zumindest partiell in das Material der Oberfläche (4) eingebettet ist. Darüber hinaus wird ein Ballonkatheter (1) beschrieben, der einen erfindungsgemäßen Ballon (3) umfasst. Weiterhin wird eine Endoprothese, insbesondere ein Polymerstent, beschrieben, die/der eine unbeschichtete Oberfläche (15) umfasst, wobei ein Wirkstoff (7) zumindest partiell in das Material der Oberfläche (15) eingebettet ist.

Anmelder: Alexander Rübben, 52074 Aachen

Unser Zeichen: A50030 ath/bzi

**Verfahren zur Erzeugung einer bioaktiven Oberfläche auf einer
5 Endoprothese oder auf dem Ballon eines Ballonkatheters**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Erzeugung einer bioaktiven Oberfläche auf einer Endoprothese oder auf dem Ballon eines Ballonkatheters. Die Erfindung betrifft zudem einen Ballon eines
10 Ballonkatheters und einen Ballonkatheter.

Die sogenannten „minimalinvasiven Verfahren“ nehmen in der Medizin einen immer größeren Stellenwert ein. Im Rahmen der Radiologie ist hierbei die interventionelle Radiologie anzusprechen, die wesentlich zur Entwicklung minimalinvasiver Techniken und hierfür notwendiger Geräte und Prothesen
15 aus geeigneten Materialien beigetragen hat. So werden heute kleine Metallgitter als Gefäßendoprothesen, sogenannte Stents, sowohl von Kardiologen als auch von Radiologen in Gefäße eingesetzt, um diese offen zu halten. Bei herkömmlichen Stents kommt es jedoch häufig zu einer Verdickung der Gefäßwand mit konsekutiver Lumeneinengung im Bereich
20 des Stents durch eine Zellproliferation oder durch eine Anlagerung von Zellen. Weiterhin werden Ballonkatheter sowohl von Kardiologen als auch von Radiologen in Gefäße eingesetzt, um diese zu öffnen. Auch bei diesen Eingriffen kann es zu einer Verdickung der Gefäßwand mit konsekutiver Lumeneinengung im Bereich der Aufdehnung durch eine Zellproliferation
25 kommen.

Durch Medikamentenabgabe von der Oberfläche der Endoprothese beziehungsweise von der Oberfläche des Ballons des Ballonkatheters, die zur Verbesserung der Medikamentenbeladung und Medikamentenabgabe

mit einer geeigneten polymeren Beschichtung versehen sein kann, kann diesem Problem entgegengewirkt werden. Typischerweise wird ein in einem Lösungsmittel gelöster Wirkstoff auf die Oberfläche der Endoprothese oder auf die Oberfläche des Ballons des Ballonkatheters aufgebracht, wobei das
5 Lösungsmittel anschließend verdunstet. Der Wirkstoff befindet sich dann als Schicht auf der Oberfläche.

Möglichkeiten zur Erzielung einer demgegenüber verbesserten Haftung des Wirkstoffes auf der Oberfläche werden beispielsweise in den Dokumenten US 5,102,402 und US 6,129,705 beschrieben. In dem Dokument US
10 5,102,402 ist ein mit Medikamenten beschichteter Ballonkatheter beschrieben. Dabei werden in einer ersten Variante mit einem Wirkstoff bzw. Medikament gefüllte Mikrokapseln von Falten in der Ballonoberfläche umschlossen und so mechanisch in der jeweiligen Position gehalten. In einer zweiten Variante sind die Mikrokapseln mit Hilfe eines Haftvermittlers auf die
15 Ballonoberfläche geklebt. Im Rahmen dieses Dokuments werden auch unbeschichtete Wirkstoffkristalle als Mikrokapseln angesehen.

In dem Dokument US 6,129,705 werden ein Ballonkatheter und ein Stent beschrieben, deren Oberflächen jeweils eine Beschichtung aufweisen, in die mit einem Wirkstoff gefüllte Mikrokapseln vollständig eingebettet sind. In
20 einer Ausführungsvariante wird ein Ballonkatheter beschrieben, in dessen unbeschichtete Oberfläche mit einem Wirkstoff gefüllte Mikrokapseln während des Herstellungsprozesses extrudiert worden sind. Allerdings handelt es sich bei dem Einfüllen des Wirkstoffes in Mikrokapseln und dem anschließenden Befestigen bzw. Einbetten der Mikrokapseln auf der Ballon-
25 bzw. Stentoberfläche um vergleichsweise aufwendige und damit kostenintensive Verfahren.

Es ist daher eine erste Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein vorteilhaftes Verfahren zur Erzeugung einer bioaktiven Oberfläche auf einer Endoprothese oder auf dem Ballon eines Ballonkatheters zur Verfügung zu
30 stellen. Es ist eine zweite Aufgabe der Erfindung, einen vorteilhaften Ballon eines Ballonkatheters zur Verfügung zu stellen. Eine dritte Aufgabe besteht darin, einen vorteilhaften Ballonkatheter zur Verfügung zu stellen. Eine vierte

Aufgabe besteht darin, eine vorteilhafte Endoprothese zur Verfügung zu stellen.

- Die erste Aufgabe wird durch ein Verfahren nach Anspruch 1, die zweite Aufgabe durch einen Ballon eines Ballonkatheters nach Anspruch 19, die
- 5 dritte Aufgabe durch einen Ballonkatheter nach Anspruch 24 und die vierte Aufgabe durch eine Endoprothese nach Anspruch 25 gelöst. Die abhängigen Ansprüche enthalten weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung. Die Merkmale sind sowohl einzeln als auch in Kombination miteinander vorteilhaft.
- 10 In dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Erzeugung einer bioaktiven Oberfläche auf einer Endoprothese oder auf dem Ballon eines Ballonkatheters wird die Oberfläche der Endoprothese bzw. die Oberfläche des Ballons angeweicht und mit einer Lösung eines Wirkstoffes benetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel von dem Wirkstoff getrennt.
- 15 Dabei handelt es sich um ein sehr einfaches und kostengünstiges Verfahren, bei dem der Wirkstoff infolge des Anweichens der Oberfläche ganz oder teilweise in die Oberfläche eingebettet wird bzw. an der Oberfläche anhaftet. Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das Prinzip des Quellschweißens (solvent welding) genutzt. Das erfindungsgemäße
- 20 Verfahren bewirkt im Vergleich zu einem bloßen Abscheiden des Wirkstoffes auf der Oberfläche eine verbesserte Haftung des Wirkstoffes an bzw. in der Oberfläche. Zudem handelt es sich um ein im Vergleich zu den in den Dokumenten US 5,102,402 und US 6,129,705 beschriebenen Verfahren um ein erheblich einfacheres und kostengünstigeres Verfahren.
- 25 Die Oberfläche der Endoprothese bzw. die Oberfläche des Ballons kann insbesondere mit Hilfe eines Lösungsmittels, beispielsweise mit Hilfe der Lösung des Wirkstoffes, angeweicht werden. Als Lösungsmittel können zum Beispiel Dimethylsulfoxid (DMSO), Dioxan, Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Methylchlorid oder Chloroform verwendet werden.
- 30 Diese Lösungsmittel sind insbesondere mit Wasser mischbar. Grundsätzlich kann die Oberfläche der Endoprothese bzw. die Oberfläche des Ballons auch auf andere Weise, zum Beispiel thermisch, angeweicht werden.

In dem Fall, dass die Oberfläche der Endoprothese bzw. die Oberfläche des Ballons mit Hilfe der Lösung des Wirkstoffes angeweicht wird, können die ersten beiden Verfahrensschritte, also das Anweichen und das Benetzen, gleichzeitig durchgeführt werden. Die Oberfläche der Endoprothese bzw. des Ballons kann beispielsweise durch Eintauchen, Besprühen oder Pipettieren mit dem Lösungsmittel bzw. mit der Lösung des Wirkstoffes benetzt werden.

Vorteilhafterweise können eine Endoprothese oder ein Ballon verwendet werden, deren/dessen Oberfläche ein Polymer umfasst. Es kann insbesondere eine Endoprothese oder ein Ballon verwendet werden, die/der aus einem Polymer besteht. Es kann beispielsweise ein Ballon aus Nylon oder aus einem Nylon-Pebax-Gemisch verwendet werden.

Der verwendete Wirkstoff kann insbesondere Tretinoin und/oder Tretinoinderivate und/oder Orphanrezeptoragonisten und/oder Elafinderivate und/oder Corticosteroide und/oder Steroidhormone und/oder Paclitaxel und/oder Taxol und/oder Taxolderivate und/oder Rapamune und/oder Tacrolimus und/oder hydrophobe Proteine und/oder zellproliferationsverändernde Substanzen umfassen. Als Steroidhormone können beispielsweise Methylprednisolon, Dexamethason oder Östradiol verwendet werden.

Vorteilhafterweise kann überflüssiger Wirkstoff und Lösungsmittel durch ein Bewegen der Endoprothese bzw. des Ballons, zum Beispiel Abschleudern oder Abschlagen, von der benetzten Oberfläche entfernt werden. Durch das Bewegen der Endoprothese bzw. des Ballons, insbesondere durch Schleudern, wird eine gleichmäßige Verteilung des Lösungsmittels und damit auch des Wirkstoffes auf der Oberfläche der Endoprothese bzw. des Ballons erreicht. Dies beugt einer möglichen Bildung von Klumpen effektiv vor.

Weiterhin kann die Oberfläche der Endoprothese bzw. des Ballons vor dem Anweichen vergrößert werden. Beispielsweise kann die Oberfläche der Endoprothese bzw. des Ballons mechanisch, thermisch oder chemisch vergrößert werden. Die Oberfläche der Endoprothese bzw. des Ballons kann insbesondere durch Strukturieren oder Profilieren vergrößert werden. Beispielsweise kann die Oberfläche der Endoprothese bzw. des Ballons

durch Aufrauen strukturiert oder profiliert werden. Vorteilhafterweise werden durch das Vergrößern der Oberfläche der Endoprothese oder des Ballons auf der Oberfläche Vertiefungen mit einer Tiefe von 5-50 µm und einer Breite von 5-50 µm erzeugt.

- 5 Weiterhin kann die Oberfläche der Endoprothese oder die Oberfläche des Ballons mit einer Lösung eines Wirkstoffes in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel benetzt werden, wobei der Wirkstoff eine Löslichkeit von maximal 0,9 mg/ml in destilliertem Wasser hat. In diesem Fall kann das Lösungsmittel von dem Wirkstoff getrennt werden, indem die benetzte
- 10 Endoprothese oder der benetzte Ballon in Wasser getaucht wird. Dabei fällt der in Wasser unlösliche Wirkstoff aus und scheidet sich teilweise auf der Oberfläche der Endoprothese bzw. des Ballons ab. Da die Oberfläche der Endoprothese bzw. des Ballons angeweicht ist, wird der Wirkstoff ganz oder teilweise in die Oberfläche eingebettet oder haftet zumindest an der
- 15 Oberfläche an. Als wasserlösliche Lösungsmittel können insbesondere die oben genannten Lösungsmittel Verwendung finden.

Alternativ zu dem zuvor beschriebenen Abscheiden des Wirkstoffes auf der Oberfläche durch Ausfällen kann das Lösungsmittel von dem Wirkstoff auch durch Verflüchtigenlassen des Lösungsmittels getrennt werden. In diesem

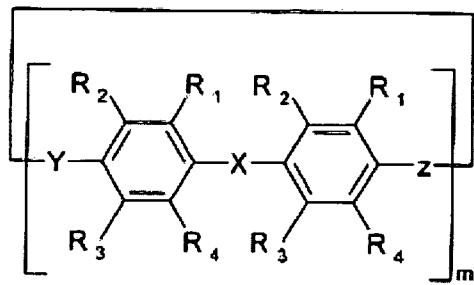
20 Fall ist eine Wasserlöslichkeit des Lösungsmittels nicht erforderlich.

Grundsätzlich kann die Oberfläche der Endoprothese bzw. des Ballons vor der Erzeugung der bioaktiven Oberfläche mit einer Polymerschicht funktionell beschichtet werden. In diesem Fall kann die Dicke der funktionellen Polymerschicht 10-1000 µm, vorteilhafterweise 200-400 µm, betragen. Die

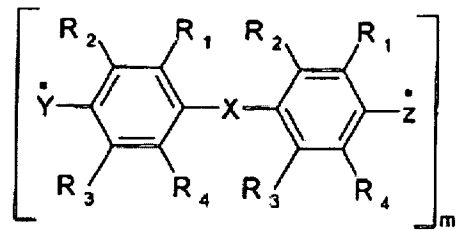
25 Oberfläche der Endoprothese bzw. des Ballons kann vor der Erzeugung der bioaktiven Oberfläche beispielsweise mit Polyamino-p-xylylen-co-polyxylylen funktionell beschichtet werden.

Zur Herstellung einer funktionellen Polymerschicht können aus den Ausgangsverbindungen der allgemeinen Strukturen (1), (2) und/oder (3) bei

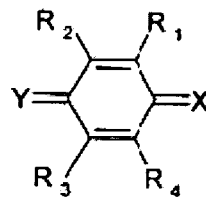
30 erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken Monomere in der Gasphase erzeugt und durch Abkühlung bei reduzierter Temperatur polymerisiert werden, mit:



(1)



(2)



(3)

- $R_{1,2,3,4}$: jeweils, gleich oder verschieden voneinander, Wasserstoffatome,
 5 Halogenatome, Alkylgruppen oder substituierte Alkylgruppen, Arylgruppen
 oder substituierte Arylgruppen, organische Reste oder Radikale, Gruppen
 der allgemeinen Struktur $\text{CO}(\text{O-M-A})$, metallierte Gruppen, Hydroxylgruppen,
 Aminogruppen, Carboxylgruppen, Estergruppen, Ethergruppen,
 10 Säurehalogenidgruppen, Isocyanatgruppen, schwefelhaltige Gruppen,
 stickstoffhaltige Gruppen, phosphorhaltige Gruppen, siliziumhaltige Gruppen;

X,Y: Kohlenwasserstoffreste

m: Zahl der Wiederholungseinheiten = 1-20

- wobei die zur Herstellung der Monomere benötigten Temperaturen zwischen
 500°C und 1000°C und die benötigten Drücke kleiner als 500 Pa sind.
 15 Dimere der Struktur (1) oder (2) mit $m=1$ können beispielsweise bei
 Temperaturen zwischen 600°C und 900°C und Drücken kleiner als 100 Pa
 zu Monomeren gespalten werden. Die anschließende Polymerisation kann
 dann bei Temperaturen unter 120°C durchgeführt werden.

Grundsätzlich kann im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens als Endoprothese ein Stent verwendet werden.

Der erfindungsgemäße Ballon eines Ballonkatheters umfasst eine unbeschichtete Oberfläche. Ein ungekapselter Wirkstoff ist zumindest partiell in das Material der Oberfläche eingebettet ist. Der Wirkstoff kann also ganz oder teilweise in die Oberfläche eingebettet sein. Auch im Falle einer nur teilweisen Einbettung haftet der Wirkstoff zumindest an der Oberfläche an. Das Material der Oberfläche des Ballons kann insbesondere ein Polymer, beispielsweise Nylon oder ein Nylon-Pebax-Gemisch, umfassen. Der Ballon kann auch aus Nylon oder einem Nylon-Pebax-Gemisch bestehen.

Der zumindest partiell in die Oberfläche eingebettete Wirkstoff kann Tretinoin und/oder Tretinoinderivate und/oder Orphanrezeptoragonisten und/oder Elafinderivate und/oder Corticosteroide und/oder Steroidhormone und/oder Paclitaxel und/oder Taxol und/oder Taxolderivate und/oder Rapamune und/oder Tacrolimus und/oder hydrophobe Proteine und/oder zellproliferationsverändernde Substanzen umfassen. Die Steroidhormone können beispielsweise Methylprednisolon, Dexamethason oder Östradiol umfassen.

Der erfindungsgemäße Ballonkatheter umfasst einen erfindungsgemäßen Ballon, wie er zuvor beschrieben wurde. Sowohl der erfindungsgemäße Ballon als auch der erfindungsgemäße Ballonkatheter haben den Vorteil, dass sie einfach und kostengünstig hergestellt werden können und zudem eine sichere Haftung des Wirkstoffes auf der Oberfläche infolge der zumindest partiellen Einbettung desselben gewährleisten.

Die erfindungsgemäße Endoprothese umfasst eine unbeschichtete Oberfläche. In das Material der Oberfläche ist ein Wirkstoff zumindest partiell eingebettet. Der Wirkstoff kann selbstverständlich auch vollständig in das Material der Oberfläche eingebettet sein. Bei der Endoprothese kann es sich insbesondere um einen Stent, vorzugsweise um einen Polymerstent, handeln. Grundsätzlich kann das Material der Oberfläche ein Polymer umfassen. Der zumindest partiell in die Oberfläche eingebettete Wirkstoff kann Tretinoin und/oder Tretinoinderivate und/oder Orphanrezeptoragonisten

und/oder Elafinderivate und/oder Corticosteroide und/oder Steroidhormone und/oder Paclitaxel und/oder Taxol und/oder Taxolderivate und/oder Rapamune und/oder Tacrolimus und/oder hydrophobe Proteine und/oder zellproliferationsverändernde Substanzen umfassen. Die Steroidhormone
5 können beispielsweise Methylprednisolon, Dexamethason oder Östradiol umfassen. Die erfindungsgemäße Endoprothese hat dieselben Vorteile wie der erfindungsgemäße Ballon eines Ballonkatheters.

Weitere Merkmale, Eigenschaften und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen unter Bezugnahme
10 auf die beiliegenden Figuren beschrieben. Die Merkmale sind sowohl einzeln als auch in Kombination miteinander vorteilhaft.

Fig. 1 zeigt schematisch einen Ballonkatheter, der mit der Lösung eines Wirkstoffes besprüht wird.

Fig. 2 zeigt schematisch einen Schnitt durch einen Teil der Oberfläche des
15 Ballons eines Ballonkatheters, auf dessen angeweichter Oberfläche sich die Lösung eines Wirkstoffes befindet.

Fig. 3 zeigt schematisch einen Schnitt durch einen Teil der Oberfläche des Ballons eines Ballonkatheters, in dessen Oberfläche ein Wirkstoff eingebettet ist.

20 Fig. 4 zeigt schematisch das Eintauchen eines mit der Lösung eines Wirkstoffes benetzten Ballonkatheters in ein Wasserbad.

Fig. 5 zeigt schematisch einen Schnitt durch einen Teil der sich im Wasser befindlichen angeweichten Oberfläche des Ballons des Ballonkatheters.

Fig. 6 zeigt schematisch einen Schnitt durch einen Teil der Oberfläche eines
25 Ballons eines Ballonkatheters, in dessen aufgeraute Oberfläche ein Wirkstoff eingebettet ist.

Fig. 7 zeigt schematisch den Schnitt durch einen Teil eines Gittergerüsts eines Stents, dessen Oberfläche angeweicht und mit einer Lösung eines Wirkstoffes benetzt wurde.

Fig. 8 zeigt schematisch den Schnitt durch einen Teil eines Gittergerüsts eines Stents, in dessen Oberfläche ein Wirkstoff eingebettet ist.

Fig. 9 zeigt schematisch den Schnitt durch einen Teil eines Gittergerüsts eines Stents, der mit einem Polymer funktionell beschichtet wurde und auf dessen angeweichter Polymeroberfläche sich die Lösung eines Wirkstoffes befindet.

Fig. 10 zeigt schematisch den Schnitt durch einen Teil eines Gittergerüsts eines Stents, der mit einem Polymer funktionell beschichtet wurde und in dessen Polymeroberfläche ein Wirkstoff eingebettet ist.

- 10 Ein erstes Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung wird nachfolgend anhand der Figuren 1 bis 6 näher beschrieben. Die Figur 1 zeigt schematisch einen Ballonkatheter 1, der mithilfe einer Sprühvorrichtung 5 mit der Lösung 6 eines Wirkstoffes 7 in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel 8 besprüht wird. Der Ballonkatheter 1 umfasst eine Kathetersonde 2 und einen
- 15 Ballon 3. Der Ballon 3 umschließt einen Teil der Kathetersonde 2. Der Ballon 3 besteht aus einem Polymer, zum Beispiel aus Nylon oder einem Nylon-Pebax-Gemisch. Die Oberfläche des Ballons 3 wird mithilfe der Sprühvorrichtung 5 mit einer Lösung 6 eines Wirkstoffes 7 in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel 8 besprüht und auf diese Weise benetzt.
- 20 Anstelle des Besprühens kann der Ballon 3 des Ballonkatheters 1 auch in die Lösung eines Wirkstoffes in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel eingetaucht oder mit dieser pipettiert werden. Das Lösungsmittel 8 bewirkt, dass die Oberfläche des Ballons 3 angeweicht wird.

Grundsätzlich kann die Oberfläche des Ballons 3 auch zunächst, beispielsweise mithilfe eines Aufweichmittels, angeweicht und anschließend mit einer Lösung eines Wirkstoffes 6 benetzt werden.

Die Figur 2 zeigt schematisch einen Schnitt durch einen Teil der Oberfläche des Ballons 3 des Ballonkatheters 1, dessen der Oberfläche mit der Lösung eines Wirkstoffes 7 benetzt wurde. Der durch das Lösungsmittel 8 angeweichte Bereich der Oberfläche 4 ist mit der Bezugsziffer 12

gekennzeichnet. Auf der angeweichten Oberfläche 4 des Ballons 3 befindet sich nun eine Mischung aus einem Lösungsmittel 8 und einem Wirkstoff 7.

Bei dem verwendeten Wirkstoff 7 kann es sich beispielsweise um Tretinoin und/oder Tretinoinderivate und/oder Orphanrezeptoragonisten und/oder Elafinderivate und/oder Corticosteroide und/oder Steroidhormone und/oder Paclitaxel und/oder Taxol und/oder Taxolderivate und/oder Rapamune und/oder Tacrolimus und/oder hydrophobe Proteine und/oder zellproliferationsverändernde Substanzen handeln, wobei als Steroidhormone Methylprednisolon, Dexamethason oder Östradiol verwendet werden können. Bei dem Lösungsmittel 8 kann es sich beispielsweise um Dimethylsulfoxid (DMSO), Dioxan, Dimethylformamid (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Methylchlorid oder Chloroform handeln.

Nach dem Benetzen der Oberfläche 4 wird das Lösungsmittel verflüchtigt bzw. verflüchtigen gelassen. Während dessen wird der Wirkstoff 7 ganz oder teilweise in die angeweichte Oberfläche 4 eingebettet. Dies ist in der Figur 3 schematisch gezeigt. Die Figur 3 zeigt einen Schnitt durch einen Teil der Oberfläche 4 eines Ballons 3 eines Ballonkatheter 1, in dessen Oberfläche 4 ein Wirkstoff 7a, 7b eingebettet ist. Der teilweise in die Oberfläche 4 eingebettete Wirkstoff ist mit der Bezugsziffer 7a gekennzeichnet und der vollständig in die Oberfläche 4 eingebettete Wirkstoff ist mit der Bezugsziffer 7b gekennzeichnet.

Eine zweite Ausführungsvariante des ersten Ausführungsbeispiels wird im Folgenden anhand der Figuren 4 und 5 näher beschrieben. In dieser Ausführungsvariante wird der Ballon 3 zunächst, wie im Zusammenhang mit den Figuren 1 und 2 beschrieben, angeweicht und mit einer Lösung eines Wirkstoffes 6 benetzt. Anschließend wird im Unterschied zu der zuvor beschriebenen Ausführungsvariante das Lösungsmittel 8 nicht verflüchtigt, sondern der Wirkstoff 7 durch Ausfällung auf der angeweichten Oberfläche 4 abgeschieden.

Die Figur 4 zeigt schematisch das Eintauchen des mit der Lösung eines Wirkstoffes 6 benetzten Ballonkatheters in ein Wasserbad. In der Figur 4 ist ein Gefäß 10 gezeigt, welches mit Wasser 9 gefüllt ist. Der Ballon 3 des

Ballonkatheters 1 ist vollständig in das Wasser 9 eingetaucht. Die angeweichte und benetzte Oberfläche 4 des Ballons 3 kommt dabei direkt mit dem Wasser 9 in Kontakt.

Die Figur 5 zeigt schematisch einen Schnitt durch einen Teil der sich im Wasser 9 befindlichen angeweichten Oberfläche 4 des Ballons 3 des Ballonkatheters 1. Infolge des direkten Kontaktes zwischen dem Wasser 9 und dem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel 8 tritt eine zunehmende Vermischung des Lösungsmittels 8 mit dem Wasser 9 auf. Dies ist in der Figur 5 schematisch angedeutet. Der im Wasser unlösliche oder zumindest nur schwer lösliche Wirkstoff 7 fällt hingegen auf der angeweichten Oberfläche 4 des Ballons 3 aus und wird in diese, wie im Zusammenhang mit der Figur 3 beschrieben, eingebettet. Auf diese Weise wird der Wirkstoff 7 von dem Lösungsmittel 8 getrennt.

Nachdem der Wirkstoff 7 auf der Oberfläche 4 ausgefallen ist, kann der Ballon 3 des Ballonkatheters 1 aus dem Wasserbad entfernt werden. Das möglicherweise auf der Oberfläche 4 des Ballons 3 noch befindliche Wasser kann anschließend verdunsten gelassen werden. Allerdings ist infolge der Einbettung des Wirkstoffes 7 in die Oberfläche 4 der Wirkstoff 7 ohnehin bereits fest mit der Oberfläche 4 des Ballons 3 verbunden, so dass der Ballon 3 im Prinzip nicht getrocknet werden muss, also auch nass bleiben kann.

Im Folgenden wird eine dritte Ausführungsvariante des ersten Ausführungsbeispiels anhand der Figur 6 näher beschrieben. In dieser Ausführungsvariante wird die Oberfläche 4 des Ballons 3 vor dem Anweichen zunächst aufgeraut. Dies kann insbesondere mechanisch, chemisch oder thermisch erfolgen. Dabei können auf der Oberfläche 4 des Ballons 3 insbesondere Vertiefungen mit einer Tiefe von 5-50 µm und einer Breite von 5-50 µm erzeugt werden.

Anschließend wird die aufgeraute Oberfläche 13 des Ballons 3, wie in den ersten beiden Ausführungsvarianten beschrieben, angeweicht und mit der Lösung eines Wirkstoffes 6 benetzt. Nachdem das Lösungsmittel 8 zum Beispiel durch Verdunsten lassen oder Ausfällen von dem Wirkstoff 7

getrennt wurde, ist der Wirkstoff 7 ganz oder teilweise in die aufgeraute Oberfläche 13 des Ballons 3 eingebettet. Dies ist in der Figur 6 schematisch dargestellt.

Die Figur 6 zeigt schematisch einen Schnitt durch einen Teil der Oberfläche
5 13 eines Ballons 3 eines Ballonkatheters 1, in dessen aufgeraute Oberfläche 13 ein Wirkstoff 7 eingebettet ist. Der teilweise in die Oberfläche 13 eingebettete Wirkstoff ist mit der Bezugsziffer 7a gekennzeichnet, der vollständig eingebettete Wirkstoff ist mit der Bezugsziffer 7b gekennzeichnet.

Im Folgenden wird ein zweites Ausführungsbeispiel anhand der Figuren 7 bis
10 10 näher beschrieben. Elemente, die solchen Elementen entsprechen, die bereits im ersten Ausführungsbeispiel beschrieben wurden, sind mit denselben Bezugsziffern versehen und werden nicht erneut im Detail beschrieben. Das vorliegende Ausführungsbeispiel bezieht sich auf einen Stent, der mit einem Wirkstoff 7 beschichtet werden soll. Dabei handelt es
15 sich bei dem Stent um einen Polymerstent.

Die Figur 7 zeigt schematisch den Schnitt durch einen Teil eines Gittergerüsts 14 eines Stents, dessen Oberfläche 15 angeweicht und mit einer Lösung eines Wirkstoffes, wie im Zusammenhang mit der Figur 1 beschrieben, benetzt wurde. Der angeweichte Teil der Oberfläche 15 des
20 Gittergerüsts 14 ist mit der Bezugsziffer 12 gekennzeichnet. Als Lösungsmittel 8 beziehungsweise Wirkstoff 7 können die im ersten Ausführungsbeispiel genannten Substanzen verwendet werden. Anschließend wird das Lösungsmittel 8 entweder durch Verdunsten lassen oder durch Ausfällen von dem Wirkstoff 7 getrennt, wobei der Wirkstoff 7 in
25 die Oberfläche 15 des Gittergerüsts 14 eingebettet wird. Zu diesbezüglichen Einzelheiten wird auf die Ausführungsvarianten des ersten Ausführungsbeispiels verwiesen.

Die Figur 8 zeigt schematisch den Schnitt durch einen Teil eines Gittergerüsts 14 eines Stents, in dessen Oberfläche 15 ein Wirkstoff 7
30 eingebettet ist. Der teilweise in die Oberfläche 15 eingebettete Wirkstoff ist mit der Bezugsziffer 7a gekennzeichnet, der vollständig eingebettete Wirkstoff ist mit der Bezugsziffer 7b gekennzeichnet.

Im Folgenden wird eine zweite Ausführungsvariante des zweiten Ausführungsbeispiels anhand der Figuren 9 und 10 näher beschrieben. Im Unterschied zu der zuvor beschriebenen Ausführungsvariante wird der Stent 14, der in diesem Fall kein Polymerstent zu sein braucht, zunächst mit einer
5 Polymerschicht 16 funktionell beschichtet. Dazu wird beispielsweise auf den Stent 14 das dimere 4-Amino-[2,2]-paracyclophan bei 700°C und 20 Pa in reaktive Monomere gespalten und polymerisiert anschließend auf der auf etwa 20°C gekühlten Oberfläche des Stents 14. Die angestrebte Dicke der Polymerbeschichtung beträgt vorteilhaft 10-1000 µm, noch vorteilhafter 200-
10 400 µm.

Die so erzeugte Polymerschicht 16 kann nun entweder direkt mit einer Lösung 6 eines Wirkstoffes 7 in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel 8, wie im ersten Ausführungsbeispiel anhand der Figur 1 beschrieben wurde, angeweicht und benetzt werden. Zusätzlich kann die Oberfläche der
15 Polymerbeschichtung 16 vor dem Anweichen und Benetzen zunächst beispielsweise durch Aufrauen vergrößert werden. Die im ersten Ausführungsbeispiel näher beschriebenen Möglichkeiten zur Vergrößerung der Oberfläche des Ballons 3 sind für eine mögliche Vergrößerung der Oberfläche der Polymerbeschichtung 16 im vorliegenden
20 Ausführungsbeispiel ebenfalls anwendbar. Die aufgeraute Oberfläche der Polymerbeschichtung 16 wird anschließend, wie im ersten Ausführungsbeispiel beschrieben wurde, mit einer Lösung 6 eines Wirkstoffes 7 in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel 8 benetzt und gleichzeitig angeweicht.

25 Die Figur 9 zeigt schematisch den Schnitt durch einen Teil eines Gittergerüsts 14 eines Stents, der mit einem Polymer 16 funktionell beschichtet wurde und auf dessen angeweichter Polymeroberfläche sich die Lösung eines Wirkstoffes 7 befindet. Der angeweichte Bereich der Polymerbeschichtung 16 ist mit der Bezugsziffer 12 gekennzeichnet. Als
30 Lösungsmittel 8 beziehungsweise Wirkstoff 7 können die im ersten Ausführungsbeispiel genannten Substanzen verwendet werden.

Das auf der angeweichten und benetzten Oberfläche der Polymerbeschichtung 16 befindliche Lösungsmittel 8 kann wahlweise

verdunsten gelassen werden oder es kann der Stent, wie im ersten Ausführungsbeispiel anhand der Figuren 4 und 5 am Beispiel des Ballons 3 beschrieben wurde, in ein Wasserbad getaucht werden, wobei der Wirkstoff 7 auf der polymerbeschichteten Oberfläche ausfällt und in diese eingebettet wird.

Bei einem Verdunstenlassen ist in allen beschriebenen Ausführungsbeispielen und Ausführungsvarianten auch die Verwendung eines nicht oder nur schwer wasserlöslichen Lösungsmittels möglich.

Die auf die beschriebene Weise erzielte Einbettung des Wirkstoffes 7 in die Polymerbeschichtung 16 ist schematisch in der Figur 10 dargestellt. Die Figur 10 zeigt schematisch den Schnitt durch einen Teil eines Gittergerüsts 14 eines Stents, der mit einem Polymer 16 funktionell beschichtet wurde und in dessen Polymerbeschichtung 16 ein Wirkstoff 7 eingebettet ist. Der teilweise in die Polymerbeschichtung 16 eingebettete Wirkstoff ist mit der Bezugsziffer 7a gekennzeichnet, der vollständig eingebettete Wirkstoff ist mit der Bezugsziffer 7b gekennzeichnet.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Erzeugung einer bioaktiven Oberfläche auf einer Endoprothese oder auf dem Ballon (3) eines Ballonkatheters (1), worin
5 die Oberfläche (15) der Endoprothese bzw. die Oberfläche (4) des Ballons (3) angeweicht wird; die Oberfläche (15) der Endoprothese bzw. die Oberfläche (4) des Ballons (3) mit einer Lösung (6) eines Wirkstoffes (7) benetzt wird; und das Lösungsmittel (8) von dem Wirkstoff (7) getrennt wird.
- 10 2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Oberfläche (15) der Endoprothese bzw. die Oberfläche (4) des Ballons (3) mit Hilfe eines Lösungsmittels (8) angeweicht wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, worin
15 die Oberfläche (15) der Endoprothese bzw. die Oberfläche (4) des Ballons (3) mit Hilfe der Lösung (6) des Wirkstoffes (7) angeweicht wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin als Lösungsmittel (8) Dimethylsulfoxid (DMSO), Dioxan, Dimethylformamid
20 (DMF), Tetrahydrofuran (THF), Methylchlorid oder Chloroform verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin eine Endoprothese oder ein Ballon (3) verwendet wird, deren/dessen
25 Oberfläche (4, 15) ein Polymer umfasst.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin eine Endoprothese oder ein Ballon (3) verwendet wird, die/der aus einem Polymer besteht.
30
7. Verfahren nach Anspruch 6, worin ein Ballon (3) aus Nylon oder aus einem Nylon-Pebax-Gemisch verwendet wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, worin
der verwendete Wirkstoff (7) Tretinoin und/oder Tretinoinderivate und/oder
Orphanrezeptoragonisten und/oder Elafinderivate und/oder Corticosteroide
und/oder Steroidhormone und/oder Paclitaxel und/oder Taxol und/oder
5 Taxolderivate und/oder Rapamune und/oder Tacrolimus und/oder
hydrophobe Proteine und/oder zellproliferationsverändernde Substanzen
umfasst.
9. Verfahren nach Anspruch 8, worin
10 als Steroidhormone Methylprednisolon, Dexamethason oder Östradiol
verwendet werden.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin
die Oberfläche (4, 15) der Endoprothese bzw. des Ballons (3) vor dem
15 Anweichen vergrößert wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, worin
die Oberfläche (4, 15) der Endoprothese bzw. des Ballons (3) mechanisch,
thermisch oder chemisch vergrößert wird.
20
12. Verfahren nach Anspruch 11, worin
die Oberfläche (4, 19) der Endoprothese bzw. des Ballons (3) durch
Strukturieren oder Profilieren vergrößert wird.
- 25 13. Verfahren nach Anspruch 12, worin
die Oberfläche (4, 19) der Endoprothese bzw. des Ballons (3) durch
Aufrauen strukturiert oder profiliert wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, worin
30 durch das Vergrößern der Oberfläche (4, 15) der Endoprothese bzw. des
Ballons (3) auf der Oberfläche (4, 15) Vertiefungen mit einer Tiefe von 5-50
µm und einer Breite von 5-50 µm erzeugt werden.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin

- die Oberfläche (15) der Endoprothese bzw. die Oberfläche (4) des Ballons (3) mit einer Lösung (6) eines Wirkstoffes (7) in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel (8) benetzt wird, wobei der Wirkstoff (7) eine Löslichkeit von maximal 0,9 mg/ml in destilliertem Wasser hat; und das
- 5 Lösungsmittel (8) von dem Wirkstoff (7) getrennt wird indem die benetzte Endoprothese bzw. der benetzte Ballon (3) in Wasser (9) getaucht wird, wobei der in Wasser unlösliche Wirkstoff (7) ausfällt und sich teilweise auf der Oberfläche (4, 15) abscheidet.
- 10 16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, worin das Lösungsmittel (8) von dem Wirkstoff (7) durch Verflüchtigen lassen des Lösungsmittels (8) getrennt wird.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, worin
- 15 die Oberfläche (4, 15) der Endoprothese bzw. des Ballons (3) vor der Erzeugung der bioaktiven Oberfläche mit einer Polymerschicht (16) funktionell beschichtet wird.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, worin
- 20 als Endoprothese ein Stent (14) verwendet wird.
19. Ballon (3) eines Ballonkatheters (1), der eine unbeschichtete Oberfläche (4) umfasst,
- dadurch gekennzeichnet, dass
- 25 ein ungekapselter Wirkstoff (7) zumindest partiell in das Material der Oberfläche (4) eingebettet ist.
20. Ballon (3) nach Anspruch 19,
- dadurch gekennzeichnet, dass
- 30 das Material der Oberfläche (4) ein Polymer umfasst.
21. Ballon (3) nach Anspruch 20,
- dadurch gekennzeichnet, dass
- es sich bei dem Polymer um Nylon oder ein Nylon-Pebax-Gemisch handelt.

22. Ballon (3) nach einem der Ansprüche 19 bis 21,
dadurch gekennzeichnet, dass
der Wirkstoff (7) Tretinoin und/oder Tretinoinderivate und/oder
5 Orphanrezeptoragonisten und/oder Elafinderivate und/oder Corticosteroide
und/oder Steroidhormone und/oder Paclitaxel und/oder Taxol und/oder
Taxolderivate und/oder Rapamune und/oder Tacrolimus und/oder
hydrophobe Proteine und/oder zellproliferationsverändernde Substanzen
umfasst.
- 10
23. Ballon (3) nach Anspruch 22,
dadurch gekennzeichnet, dass
die Steroidhormone Methylprednisolon, Dexamethason oder Östradiol
umfassen.
- 15
24. Ballonkatheter (1), der einen Ballon (3) nach einem der Ansprüche 19 bis
23 umfasst.
25. Endoprothese, die eine unbeschichtete Oberfläche (15) umfasst,
20 dadurch gekennzeichnet, dass
ein Wirkstoff (7) zumindest partiell in das Material der Oberfläche (15)
eingebettet ist.

FIG 1

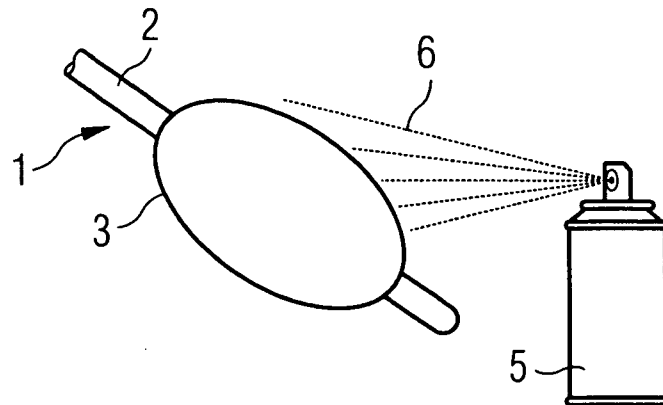


FIG 2

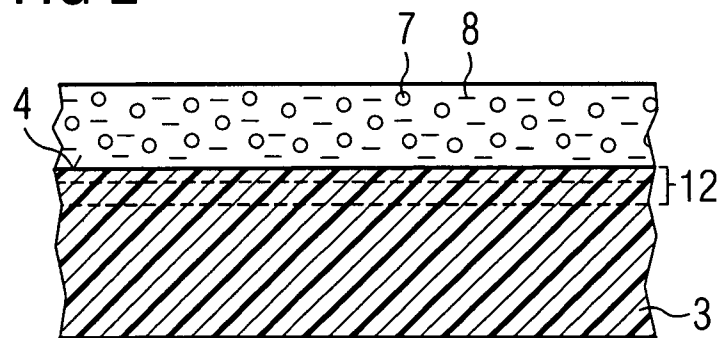


FIG 3

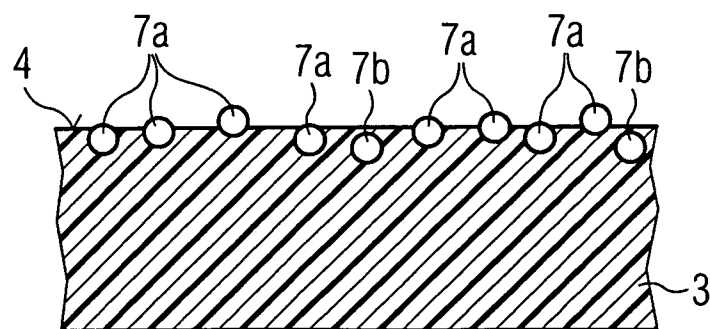


FIG 4

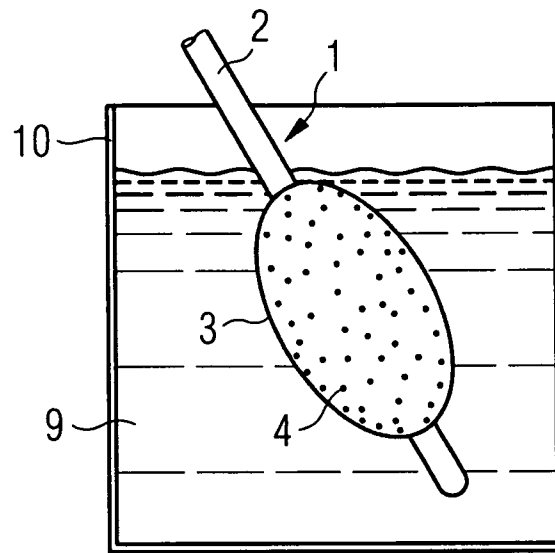


FIG 5

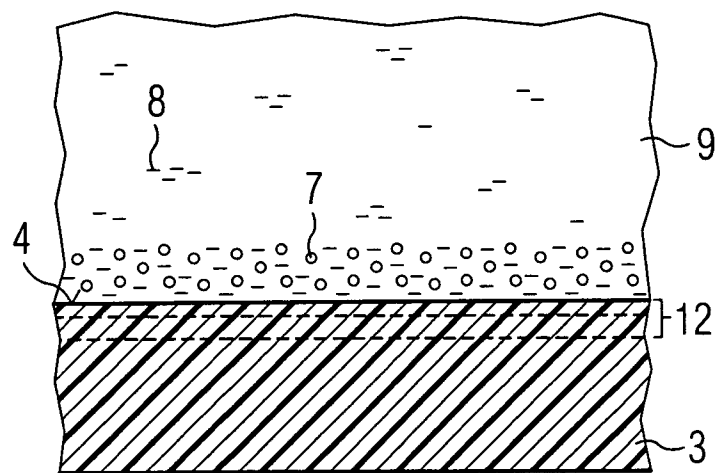


FIG 6

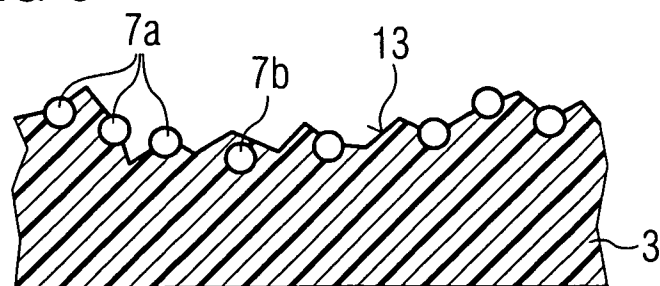


FIG 7

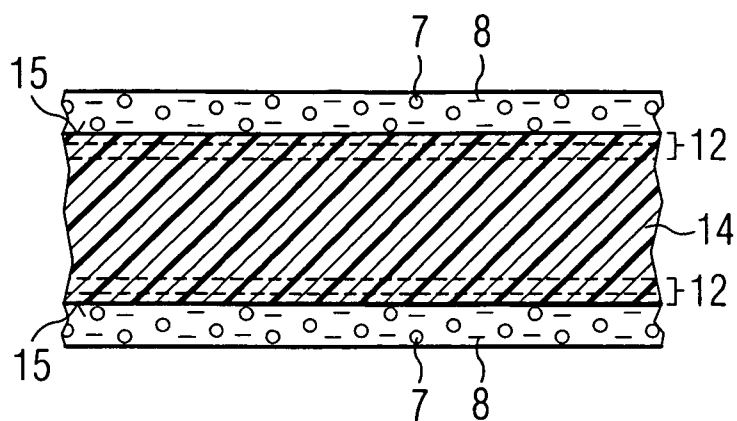


FIG 8

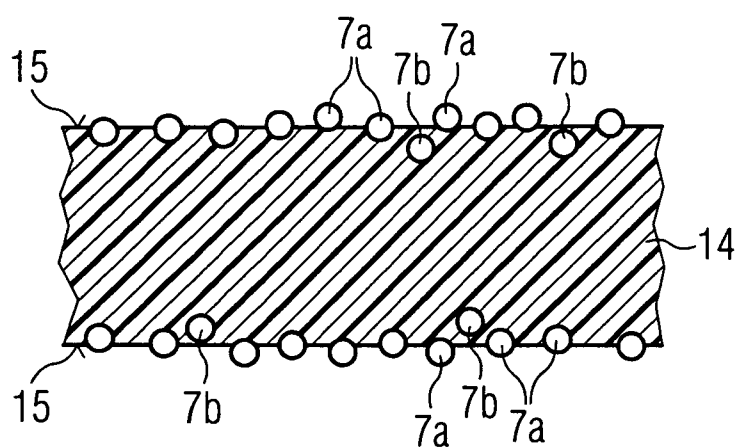


FIG 9

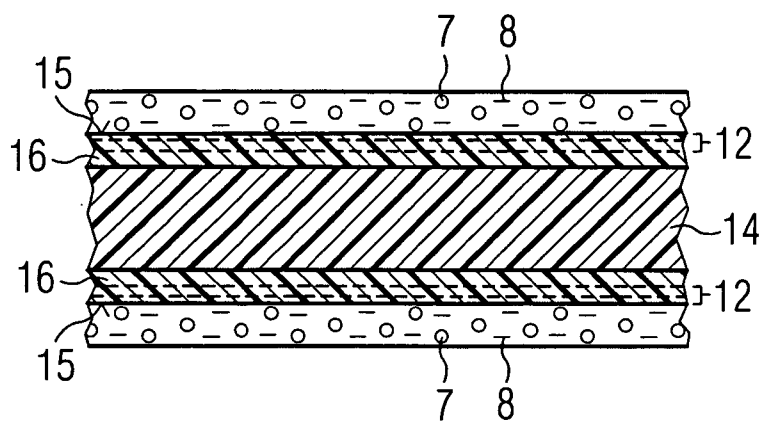
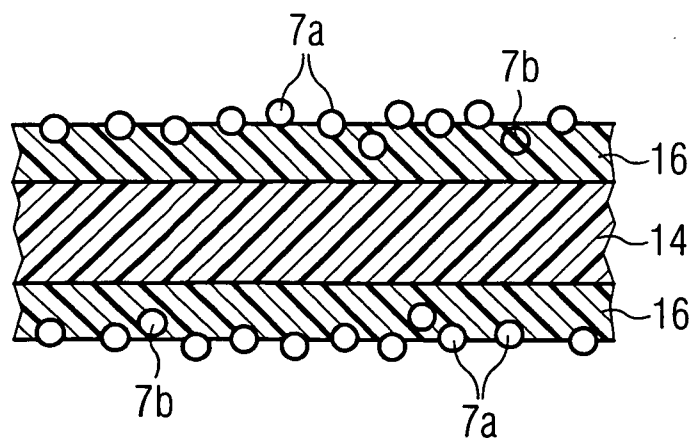


FIG 10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/002960

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61L29/16 A61L31/16 A61M29/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L A61M

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 102 402 A (DROR MICHAEL [US] ET AL) 7 April 1992 (1992-04-07) cited in the application claims 13-15	1
X	WO 01/52915 A (BIOCOMPATIBLES LTD [GB]; HUGHES GERALD LAURENCE [GB]; VICK TERRENCE AL) 26 July 2001 (2001-07-26) page 9, line 17 - line 30 claims 23-27,29	1-18,25
X	WO 02/055122 A (BIOCOMPATIBLES LTD [GB]; LEWIS ANDREW LENNARD [GB]; LEPPARD SIMON WILL) 18 July 2002 (2002-07-18) page 19, line 25 - page 20, line 11 ----- -/--	1-5, 16-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 Januar 2009

Date of mailing of the international search report

22/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Heck, Georg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/002960

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/032904 A (UNIV NOTTINGHAM [GB]; BAYSTON ROGER [GB]) 30 March 2006 (2006-03-30) page 14, line 18 - line 25 page 16, line 8 - line 17 claim 44 -----	1-17, 19-24.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2008/002960

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5102402	A	07-04-1992	CA 2077539 A1	05-07-1992
			DE 69119753 D1	27-06-1996
			DE 69119753 T2	23-01-1997
			EP 0519063 A1	23-12-1992
			IE 920018 A1	15-07-1992
			JP 5505132 T	05-08-1993
			JP 3327470 B2	24-09-2002
			WO 9211890 A1	23-07-1992
WO 0152915	A	26-07-2001	AT 310542 T	15-12-2005
			AU 2865301 A	31-07-2001
			DE 60115203 D1	29-12-2005
			DE 60115203 T2	03-08-2006
			JP 2003520107 T	02-07-2003
			US 2003086957 A1	08-05-2003
WO 02055122	A	18-07-2002	AT 290895 T	15-04-2005
			DE 60203265 D1	21-04-2005
			DE 60203265 T2	30-03-2006
			EP 1357956 A1	05-11-2003
			ES 2239228 T3	16-09-2005
			JP 2004529674 T	30-09-2004
			US 2005004661 A1	06-01-2005
WO 2006032904	A	30-03-2006	CA 2580894 A1	30-03-2006
			EP 1804845 A2	11-07-2007
			JP 2008513172 T	01-05-2008
			US 2007224243 A1	27-09-2007

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002960

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61L29/16 A61L31/16 A61M29/02

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61L A61M

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 102 402 A (DROR MICHAEL [US] ET AL) 7. April 1992 (1992-04-07) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 13-15	1
X	WO 01/52915 A (BIOCOMPATIBLES LTD [GB]; HUGHES GERALD LAURENCE [GB]; VICK TERRENCE AL) 26. Juli 2001 (2001-07-26) Seite 9, Zeile 17 - Zeile 30 Ansprüche 23-27, 29	1-18, 25
X	WO 02/055122 A (BIOCOMPATIBLES LTD [GB]; LEWIS ANDREW LENNARD [GB]; LEPPARD SIMON WILL) 18. Juli 2002 (2002-07-18) Seite 19, Zeile 25 - Seite 20, Zeile 11	1-5, 16-18
	----- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

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

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

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

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

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

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

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

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

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Januar 2009

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/01/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, Georg

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002960

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2006/032904 A (UNIV NOTTINGHAM [GB]; BAYSTON ROGER [GB]) 30. März 2006 (2006-03-30) Seite 14, Zeile 18 - Zeile 25 Seite 16, Zeile 8 - Zeile 17 Anspruch 44 -----	1-17, 19-24

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/002960

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5102402 A	07-04-1992	CA 2077539 A1	05-07-1992
		DE 69119753 D1	27-06-1996
		DE 69119753 T2	23-01-1997
		EP 0519063 A1	23-12-1992
		IE 920018 A1	15-07-1992
		JP 5505132 T	05-08-1993
		JP 3327470 B2	24-09-2002
		WO 9211890 A1	23-07-1992
WO 0152915 A	26-07-2001	AT 310542 T	15-12-2005
		AU 2865301 A	31-07-2001
		DE 60115203 D1	29-12-2005
		DE 60115203 T2	03-08-2006
		JP 2003520107 T	02-07-2003
		US 2003086957 A1	08-05-2003
WO 02055122 A	18-07-2002	AT 290895 T	15-04-2005
		DE 60203265 D1	21-04-2005
		DE 60203265 T2	30-03-2006
		EP 1357956 A1	05-11-2003
		ES 2239228 T3	16-09-2005
		JP 2004529674 T	30-09-2004
		US 2005004661 A1	06-01-2005
WO 2006032904 A	30-03-2006	CA 2580894 A1	30-03-2006
		EP 1804845 A2	11-07-2007
		JP 2008513172 T	01-05-2008
		US 2007224243 A1	27-09-2007