

(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
16. Januar 2014 (16.01.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/008875 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 29/08 (2006.01) A61L 29/16 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2013/000034

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Januar 2013 (21.01.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

20 2012 006 700.1 12. Juli 2012 (12.07.2012) DE
20 2012 007 330.3 31. Juli 2012 (31.07.2012) DE

(71) Anmelder: CARDIONOVUM GMBH [DE/DE]; Am
Bonner Bogen 2, 53227 Bonn (DE).

(72) Erfinder: ORLOWSKI, Michael; Am Büchel 75, 53173
Bonn (DE). SELLIN, Lothar; Keltenstr. 35, 52074
Aachen (DE).

(74) Anwalt: CASTELL, Klaus; Liermann-Castell, Willi-
Bleicher-Str. 7, 52353 Düren (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

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

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: CATHETER BALLOON, METHOD FOR PRODUCING A COATED CATHETER BALLOON AND USE OF THE
PHARMACOLOGICAL ACTIVE INGREDIENT

(54) Bezeichnung : KATHETERBALLON, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES BESCHICHTETEN
KATHETERBALLONS SOWIE VERWENDUNG DES PHARMAKOLOGISCHEN WIRKSTOFFS

(57) Abstract: The balloon surface of a catheter balloon can have a coating with paclitaxel in the form of a nanoparticle formulation
bound to albumin (nab-paclitaxel) or TPGS NF, d- α -tocopheryl polyethylene glycol. Paclitaxel in the form of a nanoparticle
formulation bound to albumin (nab-paclitaxel) is also available under the trademark Abraxane. Alternatively, the balloon surface can
also have a combination of paclitaxel in the form of a nanoparticle formulation bound to albumin and TPGS NF, d- α -tocopheryl
polyethylene glycol. Paclitaxel in the form of a nanoparticle formulation bound to albumin does not necessarily have to be used for
the coating and therefore in many cases a combination of conventional paclitaxel and TPGS NF, d- α -tocopheryl polyethylene glycol
is also sufficient.

(57) Zusammenfassung: Die Ballonoberfläche eines Katheterballons kann eine Beschichtung mit Paclitaxel als an Albumin
gebundene Nanopartikelformulierung (nab-Paclitaxel) oder TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol aufweisen. Paclitaxel als
an Albumin gebundene Nanopartikelformulierung (nab-Paclitaxel) ist auch unter der Marke Abraxane erhältlich. Alternativ kann die
Ballonoberfläche auch einer Kombination von Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikelformulierung und TPGS NF, d- α -
Tocopheryl Polyethylenglycol aufweisen. Für die Beschichtung muss jedoch nicht unbedingt Paclitaxel als an Albumin gebundene
Nanopartikelformulierung verwendet werden und daher ist in vielen Fällen auch eine Kombination von herkömmlichem Paclitaxel
und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol ausreichend.

WO 2014/008875 A1

Katheterballon, Verfahren zur Herstellung eines beschichteten Katheterballons sowie Verwendung des pharmakologischen Wirkstoffs

[01] Die Erfindung bezieht sich auf einen Katheterballon, ein Verfahren zur Herstellung eines beschichteten Katheterballons, vorzugsweise von strukturierten Katheterballonen, mit dem pharmakologischen Wirkstoff, einen Dilatationskatheter und eine Verwendung des pharmakologischen Wirkstoffs.

[02] Überdies bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Verwendung solcher beschichteter Katheterballons für die Kurzzeitfreisetzung eines pharmazeutisch wirksamen Agens für die Prophylaxe und Behandlung von Restenose, vorzugsweise von durch Angioplastie verursachter Restenose. Die beschichteten Katheterballone können allein oder in Kombination mit einem beschichteten oder unbeschichteten Stent, der vor oder nach dem Beschichten auf den Katheterballon gekrimpt wird, verwendet werden.

[03] Heutzutage ist die Implantierung von Gefäßprothesen wie zum Beispiel Stents für die Behandlung von Stenosen zu einer gut etablierten chirurgischen Intervention geworden. In diesem Zusammenhang ist die sogenannte Restenose (rezidivierende Stenose), d.h. der Wiederverschluss des Gefäßes, eine häufig auftretende Komplikation. In der Literatur ist keine exakte Definition des Begriffs Restenose zu finden. Die am häufigsten verwendete, morphologische Definition für Restenose definiert eine Restenose als Verringerung des Gefäßdurchmessers auf weniger als 50 % des Normalwertes im Anschluss an eine erfolgreiche PTA (perkutane transluminale Angioplastie). Die besagte Definition beschreibt einen empirisch ermittelten Wert und ihrer hämodynamischen Bedeutung und Assoziierung mit klinischen Symptomen fehlt der wissenschaftliche Hintergrund. In der Praxis wird häufig die klinische Verschlechterung eines Patienten als Zeichen für das Auftreten einer Restenose in dem zuvor behandelten Gefäßabschnitt gewertet.

[04] Restenose nach einer Stenteinsetzung ist einer der Hauptgründe für weitere Hospitalisierungen. Durch Stenteinsetzung ausgelöste Gefäßverletzungen verursachen Entzündungsreaktionen, die eine maßgebliche Rolle beim Heilungsprozess während der ersten sieben Tage spie-

len. In der jüngeren Vergangenheit wurde ebenso gefunden, dass mit einer medikamentenfreisetzenden Schicht versehene Stents Spätthrombosen verursachen könnten, d.h. zusätzlich zur Restenose könnte der Stent auch zu einem Langzeitproblem wie Spätthrombosen führen.

[05] Bedenken wurden geäußert, dass die biostabile oder bioresorbierbare polymere Matrix des Stents, in die das Medikament eingebettet ist, eine anhaltende Entzündung mit einer erhöhten neointimalen Proliferation auslösen könnte. Zusätzlich ist die Wirkstoffkonzentration im Gewebe nicht homogen: Sie ist in der Nähe der Stentstreben am höchsten und zwischen den Stentstreben am niedrigsten; dies verursacht eine ungleichmäßige Inhibierung der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen und könnte eine verzögerte und inhomogene Reendothelialisierung in verschiedenen Stentsegmenten auslösen. Für beide Mechanismen wurde eine signifikante Beteiligung bei Spätthrombosen und In Stent-Restenose vorgeschlagen. Das Problem der Spätthrombosen, die durch medikamentenfreisetzende Stents wie Paclitaxel freisetzenden Stents verursacht werden, wurde als schwerwiegendes Problem beschrieben, das den Tod eines Patienten verursachen kann.

[06] Im Vergleich zu wirkstofffreisetzenden Stents, die den Wirkstoff über einen bestimmten Zeitraum freisetzen, müssen wirkstoffbeschichtete Katheterballone den Wirkstoff sofort freisetzen, da die Dilatierung eines Katheterballons nicht länger als 60 Sekunden in Anspruch nehmen darf, um jeden Schaden für den Patienten zu vermeiden, und zwei- bis dreimal wiederholt werden könnte. Allerdings ist sogar das Wiederholen der Dilatierung, um eine Gesamtdilatierungszeit von drei oder vier oder fünf Minuten zu erhalten, weiterhin eine Kurzzeitfreisetzung des Wirkstoffs im Vergleich zu Stents, die den Wirkstoff über Tage, Wochen oder Monate freisetzen.

[07] Um solche Probleme zu vermeiden, kann ein sogenanntes "biologisches Stenting" durchgeführt werden, bei dem nur ein beschichteter Katheterballon, ohne irgendeinen Stent, d.h. die Gefäße werden an einer verengten Stelle durch die Dilatierung des beschichteten Katheterballons erweitert, wobei, während der Katheterballon für eine kurze Zeit dilatiert wird, eine ausreichende Menge des pharmakologischen Wirkstoffs an die Gefäßwand übertragen wird, um eine Wiederverengung oder einen Wiederverschluss des Gefäßes wegen der Erweiterung des Gefäßes und der Wirkstoffabgabe zu vermeiden.

[08] Solche beschichteten Katheterballone sind bereits aus der WO 2005/089855 A1 bekannt und die internationale Patentanmeldung WO 2004/028582 A1 offenbart mehrfach gefaltete Ballons, die mit einer Zusammensetzung eines pharmakologischen Wirkstoffs und einem Kontrastmittel beschichtet sind, vorzugsweise innerhalb der Falten. Eine Methode zum Sprüh-
5 beschichten von Katheterballonen wird in der WO 2004/006976 A1 beschrieben.

[09] In der DE 10 2007 003 184 A1 wird gezeigt, dass es messbare Paclitaxelkonzentrationen im Koronararteriengewebe nach Behandlung mit einer paclitaxelbeschichteten Ballondilatierung (Paclitaxel in DMSO) einer Koronararterie vom Schwein gibt. Allerdings stellt die relativ lange Inflatierungszeit (60 s), um eine messbare Paclitaxeindringung in die Arterienwand
10 zu erreichen, den Nachteil des beschichteten, dilatierbaren Katheterballons des Stands der Technik dar. Die üblicherweise empfohlene Inflatierungszeit von 60 s kann verlängerte Ischämien und arterielle Verletzungen verursachen.

[10] Darüber haben bereits mehrere Forschungsgruppen erkannt, dass die bisher gemessenen Paclitaxelkonzentrationen in Koronararterien vom Schwein nach Behandlung mit den Paclitaxel
15 beschichteten Katheterballons des Stands der Technik nicht wirksam waren, um einen therapeutischen Effekt auf die Restenoseinhibierung auszuüben.

[11] Dr. Cortese vom Ospedale Misericordia di Grosseto (Italien) hielt 2009 bei der European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EuroPCR) einen Vortrag über die klinische PICCOLETO-Studie, in der er die Wirksamkeit eines Paclitaxel beschichteten
20 Stents mit einem Paclitaxel beschichteten Katheterballon ohne weitere Zusätze verglich. Die klinische Studie wurde nach 2/3 der Zeit abgebrochen, weil es bereits ersichtlich geworden war, dass der mit Paclitaxel beschichtete Katheterballon in seinen Händen keinen Effekt im Vergleich zum Paclitaxel beschichteten Stent zeigte. Es muss deutlich gemacht werden, dass ein mit reinem Paclitaxel beschichteter Katheterballon, d.h. nur Paclitaxel ohne irgendwelche weiteren Verbindungen oder Zusätzen wie Penetrationsverstärker, Verbindungen zur Mizellenbildung, Lösungsvermittler, Kontrastmittel, Harnstoff, organischen Säuren, organischen Säureester, oligomere oder polymere Substanzen oder ähnliche, offensichtlich nicht wirksam war, um
25 Restenose zu verringern, und daher therapeutisch nicht nutzbar war.

[12] Bruno Scheller, Ulrich Speck et al., Circulation 2004, 110, 810-814 wiesen nach, dass mit reinem Paclitaxel beschichtete Katheterballone gar keinen therapeutischen Effekt zeigten. Ein therapeutischer Effekt wurde nur erreicht, falls das Paclitaxel mit der Kontrastmittellösung ULTRAVIST® kombiniert wurde. ULTRAVIST® ist eine Lösung des Kontrastmittels Iopromid. Die gleiche Beobachtung wurde von Cremers et al., Clin. Res. Cardiol., 2008, 97 - Suppl. 1 gemacht. Sie verglichen den mit Paclitaxel und ULTRAVIST® beschichteten PACCOCATH® Katheterballon mit dem mit Paclitaxel beschichteten DIOR® Katheterballon der ersten Generation der Firma Eurocor GmbH. Der späte Lumenverlust wurde in Schweinen nach Behandlung mit PACCOCATH® oder einem nur mit Paclitaxel beschichteten DIOR® Katheterballon der ersten Generation der Firma Eurocor GmbH gegen eine Kontrollgruppe bestimmt. Die Behandlung mit PACCOCATH® führte zu einer signifikanten Verringerung des späten Lumenverlustes, wobei die mit dem DIOR® Katheterballon behandelte Gruppe in ihren Händen keine signifikante Verringerung des späten Lumenverlustes zeigte.

[13] Die Taxane Paclitaxel und Docetaxel spielen seit Jahren eine wesentliche Rolle in der Tumorthherapie. Aufgrund ihrer extrem hydrophoben Natur, benötigt man jedoch Lösungsmittel wie Cremophor EL oder Tween 80, um sie beschichtungsfähig zu machen, dies bringt diverse Nachteile mit sich, die das eigentliche Potenzial der Zytostatika limitieren. So bewirken die Solventien etwa eine nicht-lineare Pharmakokinetik der Taxane, wodurch eine Steigerung der Standarddosis nur eine höhere Toxizität, nicht aber eine größerer Effektivität zur Folge hat. Gleichzeitig tragen die Lösungsmittel selbst zu Toxizitäten wie Neuropathie und Neutropenie bei.

[14] Da der Wirkstoff Paclitaxel sich als besonders nützlich für die Verhinderung von Restenose erwiesen hat, wie vor allem im europäischen Patent Nr. EP 0 706 376 B1 gesehen werden kann, während dagegen beschichtete Stents nachteilig sind hinsichtlich der oben beschriebenen Spätthrombosen, ist es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, den Wirkstoff in derartiger Weise auf einen Katheterballon aufzubringen, dass eine Beschichtung entsteht, die leicht vom Ballon abgelöst wird und effektiv an die Gefäßwand übertragen werden kann, so dass ein therapeutischer Effekt hinsichtlich der Verringerung von Restenose erzielt werden kann.

[15] Besagte Aufgabe wird durch die technische Lehre der unabhängigen Ansprüche gelöst. Weitere vorteilhafte Ausführungsformen ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung, den Figuren und den Beispielen.

[16] Die Ballonoberfläche eines Katheterballons kann somit eine Beschichtung mit Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikelformulierung (nab-Paclitaxel) oder TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol aufweisen. Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikelformulierung (nab-Paclitaxel) ist auch unter der Marke Abraxane erhältlich. Alternativ kann die Ballonoberfläche auch einer Kombination von Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikelformulierung und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol aufweisen. Für die Beschichtung muss jedoch nicht unbedingt Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikelformulierung verwendet werden und daher ist in vielen Fällen auch eine Kombination von herkömmlichem Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol ausreichend.

[17] Abraxane haben durch die nab-Technologie d.h. bedingt durch eine Zugabe von Albumin einen besseren Wirkstofftransport.

[18] Mit der Zulassung von Abraxane, d.h. nab-Paclitaxel wurde es möglich, diese Probleme der Taxantherapie zu vermeiden. Seine Entwicklung beruht auf dem Einsatz der nab (nanoparticle albumin-bound)-Technologie, bei der der Wirkstoff in Albumin-Nanopartikel von etwa 130 nm Durchmesser eingeschlossen wird. Die natürlichen Eigenschaften von Albumin als Transportprotein für wasserunlösliche Substanzen im Blut sorgen dafür, dass der Wirkstoff gezielt zur betroffenen Stelle transportiert und dort angereichert wird. Durch diese Optimierung des Wirkstofftransports kann neben einer höheren Effektivität auch eine bessere Verträglichkeit erreicht werden. Bei diesem gezielten Transport docken die Albumin-Partikel zunächst an die gp60-Rezeptoren von Endothelzellen an. Über die Aktivierung von Caveolin-1 führt dies zur Internalisierung des Albumin-Rezeptor-Komplexes in Membranvesikel, die durch die Endothelzelle geschleust werden und so in das geschädigte Gebiet gelangen. Hier reichern sich Albumin und der daran gebundene Wirkstoff an, wobei unter anderem das spezifisch albuminbindende Protein SPARC eine zentrale Rolle spielt, das von vielen geschädigten Gebieten überexprimiert wird.

[19] TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol ist auch als Vitamin E TPGS (d-Alpha-tocopheryl polyethylenglykol 1000-succinat) verfügbar. Pharmaceutical - Vitamin E TPGS verbessert die Absorption, Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit von pharmazeutischen Wirkstoffen.

- 5 [20] Dabei kann das Beschichtungsmaterial weitere Komponenten enthalten, die die funktionellen Eigenschaften der Ballonbeschichtung beeinflussen und/oder physiologisch relevant sind. Diese Aufgabe, funktionelle Beschichtungen auf Ballonkatheter insbesondere PTCA-Katheter im human- und veterinärmedizinischen Bereich herzustellen, wird dadurch gelöst, dass als Beschichtungsmaterial Abraxane (nab Paclitaxel) für sich oder in Kombination mit weiteren
- 10 Materialien verwendet werden, wobei die weiteren Materialien organischer oder anorganischer Natur sein können. Bei den anorganischen Materialien kann es sich um Oxide und/oder Salze handeln. Dies sind beispielsweise Phosphate, Sulfate, Silicate, Carbonate oder Mischungen daraus. Bei den organischen Materialien kann es sich um Lipide und deren Komponenten oder um um Carbonsäuren, deren Derivate und Substitutionsprodukte handeln.
- 15 [21] Dabei können die Abraxane (nab Paclitaxel) Materialien sowohl natürlichen als auch synthetischen oder semisynthetischen Ursprungs sein.

[22] Abraxane (nab Paclitaxel) können den folgenden Stoffklassen angehören: Monoterpene, Sesquiterpene, Diterpene, Sesterterpene, Triterpene und Tetraterpene oder Mischungen daraus.

- 20 [23] Das Beschichtungsmaterial kann Abraxane, Kolophonium, die Harze Dammar und/oder Mastix, Shellolsäure oder Abietinsäure enthalten.

[24] Das Trägermaterial kann eine Schichtdicke von 0,01 bis 10,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ aufweisen und

- [25] das Zytostatikum Abraxane (nab Paclitaxel) kann eine Konzentration von 0,5 bis 10,0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ auf dem Trägermaterial aufweisen. Die Wirksubstanz Abraxane (nab Paclitaxel) weist
- 25 vorzugsweise nanokristalline Eigenschaften auf.

[26] Wahlweise kann dem Beschichtungsmaterial zu den Grundbestandteilen der Abraxane (nab Paclitaxel) ein organischer oder anorganischer Zusatzstoff oder ein anwendungsspezifisches Additiv zugesetzt werden. Die Zugabe eines Additivs kann auch in Form von soliden Nano- oder Mikropartikeln bzw. -kapseln erfolgen. Neben der direkten Zugabe von bioaktiven Substanzen, wie beispielsweise Antibiotika, Zytostatika, Hormonen oder Wachstumsfaktoren bzw. einer Kombination dieser Substanzklassen können die bioaktiven Substanzen auch immobilisiert zum Einsatz kommen. Über die Art und Weise der Immobilisierung/Verkapselung kann eine direkte Freisetzung der Wirksubstanzen über den Ballonkatheter erzielt werden.

[27] Die verfahrenstechnische Umsetzung der Herstellung der Beschichtung beginnt damit, dass die Abraxan (nab Paclitaxel) Komponente in eine homogene Lösung überführt wird. Nach Einstellung der gewünschten Konzentration werden die anorganische oder organischen Materialien und wahlweise ein anwendungsspezifisches Additiv zugesetzt. Sind alle Komponenten zusammengegeben, erfolgt in Abhängigkeit von der Viskosität der Masse eine Homogenisierung durch verschiedene Rührtechniken (Rührwerke, Dispergatoren). Die Beschichtungslösung lässt sich z.B. ausgießen, auspressen, spritzen oder auch versprühen. Weiterhin lässt sich auch durch Tauchung oder durch Druckminderung das Beschichtungsmaterial auf die Oberfläche des Ballonkatheters aufbringen. Dabei ist die Anwendung nicht nur auf statische Oberflächen beschränkt, sondern auch auf rotierende Ballonkatheter erweiterbar. Zur Beschichtung mit Abraxane (nab Paclitaxel) sind natürliche oder synthetische Materialien zur Verwendung auf einem Ballonkatheter geeignet, unabhängig von dessen Rauigkeit, Vorbehandlung oder Vorbeschichtung.

[28] Die vorliegende Ballonbeschichtung mit Abraxane (nab Paclitaxel) gewährleistet sowohl den Schutz des Ballonkatheters, eröffnet aber auch die Möglichkeit, funktionell wirksam zu werden. Dieser funktionelle Aspekt betrifft Materialeigenschaften, wie Festigkeit und Elastizität der Beschichtung und die von der Beschichtung ausgehenden Wirkungen, wie z.B. Anti-restonose Effekte. Die anwendungsspezifischen Additive ermöglichen eine breite pharmakologische Wirkung der Beschichtung. Die Festigkeit und Elastizität stellen insbesondere günstige Voraussetzungen für den Einsatz der Ballonkatheter dar.

[29] Als Beschichtungsmethode wird das folgende Verfahren vorgeschlagen:

Beladen oder Beschichten von dilatierbaren Katheterballonen mit folgenden Schritten:

- Bereitstellen eines unbeschichteten Katheterballons

- Bereitstellen einer Lösung von Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol
- Bereitstellen einer Lösung von Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Bereitstellen einer Lösung von TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol
- 5 - Beschichten der Oberfläche des Katheterballons mit der Lösung von Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol.
- Beschichten der Oberfläche des Katheterballons mit der Lösung von Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und anschließend mit der Lösung von TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol oder Beschichten der Oberfläche des Katheterballons mit der Lösung von TPGS
- 10 NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol und anschließend mit der Lösung von Paclitaxel oder nab-Paclitaxel,
- Trocknen des beschichteten Katheterballons.

[30] Der Begriff „unbeschichtet“, wie hier verwendet, bezieht sich auf einen Katheterballon mit einer glatten oder strukturierten oder aufgerauten Oberfläche ohne jede Wirkstoffbeschichtung, d.h. die Ballonoberfläche umfasst kein pharmazeutisch wirksames Agens und besonders

15 keinen antiproliferativen, antioangiogenen oder Antirestenosewirkstoff und keine Beschichtung, enthaltend einen antiproliferativen, antioangiogenen oder Antirestenosewirkstoff.

[31] Es wurde überraschend gefunden, dass solch eine Paclitaxel oder nab-Paclitaxel-TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol Beschichtung therapeutisch höchst nützlich ist, um

20 Blutgefäße offen zu halten, um den späten Lumenverlust zu reduzieren und um eine Restenose zu reduzieren. Im Vergleich zu einem mit reinem Paclitaxel beschichteten Katheterballon, der gemäß der Studie von Dr. Cortese nicht wirksam ist, um Blutgefäße offen zu halten oder um den späten Lumenverlust zu reduzieren oder um Restenose zu reduzieren, war es sehr überraschend, dass eine Kombination aus Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol

25 zu einem höchst nützlichen Katheterballon führt.

[32] Deshalb stellt die vorliegende Erfindung einen Katheterballon und einen Ballonkatheter vor, umfassend einen Katheterballon, beschichtet mit einer Kombination aus Paclitaxel oder nab Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol, der sogar nach kurzer Dilatierungszeit von 30 Sekunden therapeutisch höchst nützlich ist, um Blutgefäße offen zu halten und

30 um den späten Lumenverlust zu reduzieren und um Restenose zu reduzieren.

[33] Es war höchst überraschend, dass durch das Verwenden eines Ballonkatheters, der einen mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichteten Katheterballon aufweist, nach einer Balloninflatierungszeit von nur 30 Sekunden (s), die weniger arterielle Verletzungen verursacht und von den Patienten unter klinischen Umständen besser toleriert wird, effektive Gewebekonzentrationen von Paclitaxel erreicht wurden. Nach 30 Sekunden wird die longitudinale/horizontale Gewebssättigungsgrenze erreicht mit weiterer geringfügiger Zunahme in der Gewebswirkstoffkonzentration nur in der vertikalen Richtung. Die Inflatierungszeit von 30 s mit Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichteten Katheterballonen ist so wirksam wie die Inflatierungszeit von 60 s oder 2 x 30 s, die üblicherweise für einen wirkstofffreisetzenden Ballon empfohlen wird. Längere Inflatierung des Ballons führt zu einer unerwünschten Freisetzung des Wirkstoffs in den systemischen Kreislauf. Kurze Exposition von Paclitaxel an die arterielle Wand resultiert in einer Eindringung des Wirkstoffs in sowohl longitudinaler als auch vertikaler Richtung. Im Gegensatz zu wirkstofffreisetzenden Stents ist die Wirkstoffabgabe bei Verwendung eines wirkstoffbeschichteten, dilatierbaren Katheterballons rasch und homogen. Dadurch wird die maximale Gewebswirkstoffkonzentration zur Zeit des höchsten Grades an durch die Behandlungsmethode induzierter örtlicher Gewebsverletzung, die wiederum restenotische und thrombotische Kaskaden auslöst, erreicht.

[34] Eine Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung ist nicht günstig für einen Katheterballon, da es das Ziel ist, im Gegensatz zu einem Stent, soviel des beschichteten Wirkstoffs innerhalb einer möglichst kurzen Zeitspanne freizusetzen, um die Inflatierungszeit auf ein absolutes Minimum zu verkürzen. Daher war es überraschend und unerwartet, dass ein mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichteter Katheterballon in einem profunden Anstieg der Wirkstofffreisetzung resultierte im Vergleich zu einem Katheterballon, der nicht mit TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichtet war. Mit der erfindungsgemäßen Methode beschichtete Katheterballone ergaben eine bis zu 25-fach höhere Gewebekonzentration im Vergleich zu Ballontypen des Stands der Technik (Posa et al., Coron Artery Dis, 2008, 19, 243-7) und eine optimale Gewebekonzentration für die Inhibierung der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen bereits nach einer Dilatierung für 30 s. Die Wirksamkeit einer kurzen Paclitaxelexposition an die Gefäßwand wurde im Überdehnungs-Verletzungsmodell durch die signifikant kleinere neointimale Hyperplasie im Vergleich zu dem unbeschichteten Katheterballon gezeigt. Gegebenfalls kann die Inflatierungszeit sogar weiter verkürzt werden, um die Wirkstoffmenge, die in das Gewebe freigesetzt wird, zu kontrollieren.

Wahlweise kann die Menge an Wirkstoffbeschichtung auf dem Katheterballon verringert werden, weil die Freisetzung des Wirkstoffs viel effizienter ist - bis zu 25-fach im Vergleich zu bekannten, beschichteten Katheterballons.

[35] Folglich war es für einen Fachmann nicht offensichtlich, dass TPGS NF, d- α -Tocophery Polyethylenglycol die Wirksamkeit eines Paclitaxel oder nab-Paclitaxel beschichteten Katheterballons erhöhen würde und eine weitere Verringerung der Dilatierungszeit ermöglichen würde. Im Gegenteil würde der Fachmann auf der Basis der offenbarten Ergebnisse für den Paclitaxel-beschichteten Stent eher erwarten, dass die Anwesenheit von TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol die Freisetzung von Paclitaxel verzögern würde, was zu längeren Dilatierungszeiten führen würde, um ausreichende Gewebskonzentrationen an Paclitaxel zu erreichen.

[36] Bei Verwenden eines mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichteten Katheterballons wurde sowohl eine horizontale/longitudinale (angrenzende Referenzsegmente) Verteilung von Paclitaxel als auch eine vertikale Wirkstoffeindringung in das Gewebe bis zu einer Tiefe von 2,2 mm erreicht. Dies ermöglicht wirksame Wirkstoffkonzentrationen sogar in der Anwesenheit einer dicken Plaque einer atherosklerotischen Koronararterie. Die Verwendung eines mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichteten Ballonkatheters ergab eine bis zu 25-fach höhere Gewebskonzentration verglichen mit nur Paclitaxel beschichteten Ballontypen und eine optimale Gewebskonzentration für die Inhibierung der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen.

[37] Die Balloninflatierungszeitabhängigkeitsstudie zeigte maximale Paclitaxelgewebekonzentration nach einer Balloninflatierungszeit von 30 s mit minimaler weiterer Zunahme in Gewebswirkstoffkonzentration nach 45 Minuten und Freisetzung des Wirkstoffs in den Kreislauf nach einer einminütigen Inflationszeit. Die Balloninflatierungszeit von 30 s verursachte weniger arterielle Verletzungen und wird von den Patienten in einem klinischen Umfeld besser toleriert. Eine Studie zeigte auch die Wirksamkeit einer kurzen Paclitaxelexposition an die Gefäßwand durch eine signifikant kleinere neointimale Hyperplasie im Vergleich zu einem herkömmlichen Ballon in einem Überdehnungsverletzungsmodell. Die Studien wurden mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und von TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichteten Kathe-

terballon durchgeführt, wobei das Gewichtsverhältnis von 100:1 bis 1:100 war. Die Paclitaxelfreisetzung war am besten bei Verhältnissen von 10:1 bis 1:10; allerdings konnte die Paclitaxelfreisetzung bis zu einem Paclitaxel zu TPGS NF, d- α -Tocophery Polyethylenglyco-Verhältnis von bis zu 100:1 bis 1:100 gemessen werden.

- 5 [38] Bei einer Ausführungsform ist der mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichtete Ballonkatheter weiter charakterisiert, dadurch dass nach Balloninflation für 30 s bevorzugt > 25% des Paclitaxels von der Ballonoberfläche freigesetzt werden, mehr bevorzugt > 30%, mehr bevorzugt > 40%, weiter mehr bevorzugt > 50%, sogar mehr bevorzugt > 60% am meisten bevorzugt > 70%. Folglich ist eine Dilatierungszeit von < 30 Sekunden für eine einzelne Dilatierung bevorzugt. Überdies ist eine Gesamtdilatierungszeit von < 60 Sekunden bevorzugt, was bedeutet, dass die einzelne Dilatierung von < 30 Sekunden einmal wiederholt wird.

- 15 [39] Bei einer weiteren Ausführungsform ist der mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichtete Katheterballon weiter dadurch charakterisiert, dass nach einer Balloninflatierungszeit von 30 Sekunden im dilatierten Segment 45 Minuten nach Dilatierung eine Paclitaxelgewebkonzentration von bevorzugt > 10 $\mu\text{M/L}$, mehr bevorzugt > 30 $\mu\text{M/L}$, sogar mehr bevorzugt > 50 $\mu\text{M/L}$, weiter mehr bevorzugt > 80 $\mu\text{M/L}$, sogar mehr bevorzugt > 100 $\mu\text{M/L}$, weiter bevorzugt > 120 $\mu\text{M/L}$, am meisten bevorzugt > 140 $\mu\text{M/L}$ erreicht werden kann.

- 20 [40] Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der mit Paclitaxel oder nab Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocophery Polyethylenglyco beschichtete Katheterballon dadurch charakterisiert, dass nach einer Balloninflatierungszeit von 15 s im dilatierten Segment 45 Minuten nach Dilatierung eine Paclitaxelgewebkonzentration von bevorzugt > 1 $\mu\text{M/L}$, mehr bevorzugt > 3 $\mu\text{M/L}$, sogar mehr bevorzugt > 5 $\mu\text{M/L}$, weiter mehr bevorzugt > 8 $\mu\text{M/L}$, sogar mehr bevorzugt > 10 $\mu\text{M/L}$, weiter bevorzugt > 15 $\mu\text{M/L}$, am meisten bevorzugt > 20 $\mu\text{M/L}$ erreicht werden kann.

- [41] Bei einer weiteren Ausführungsform ist der Katheterballon mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichtet, wobei das Gewichtsverhältnis von Paclitaxel zu TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol von 100:1 bis 1:100,

bevorzugt 95:1 bis 1:95, mehr bevorzugt 90:1 bis 1:90, mehr bevorzugt 85:1 bis 1:85, weiter bevorzugt 80:1 bis 1:80, mehr bevorzugt 75:1 bis 1:75, mehr bevorzugt 70:1 bis 1:70, mehr bevorzugt 65:1 bis 1:65, mehr bevorzugt 60:1 bis 1:60, mehr bevorzugt 55:1 bis 1:55, mehr bevorzugt 50:1 bis 1:50, mehr bevorzugt 45:1 bis 1:45, mehr bevorzugt 40:1 bis 1:40, mehr
5 bevorzugt 35:1 bis 1:35, mehr bevorzugt 30:1 bis 1:30, mehr bevorzugt 25:1 bis 1:25, mehr bevorzugt 20:1 bis 1:20, sogar mehr bevorzugt 15:1 bis 1:15, weiter bevorzugt 10:1 bis 1:10 und am meisten bevorzugt 5:1 bis 1:5 ist.

[42] Die Paclitaxelkonzentration in der frisch gefrorenen Arterienwand und Ballonoberfläche wurde mit Hochdurchsatz-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) gemessen. Nach dem Auftauen wurden die Gewebe bei Umgebungstemperatur gewogen und in Abhängigkeit von Gewichts-
10 differenzen wurde Ethanolvolumen hinzugefügt (ausreichend Ethanol um das Gewebe vollständig zu bedecken). Dann wurden die Proben für 40 min mit Ultraschall behandelt, und Aliquote wurde dann zentrifugiert und für die nachfolgenden Messungen gelagert. Eine Eichkurve wurde für den Bereich zwischen 50 und 5000 ng/ml erstellt. Für die Messung der auf der
15 Ballonoberfläche verbleibenden Paclitaxelkonzentration wurde der Katheterballon für 5 Minuten in Ethanol (> 96 %) getaucht. Die erhaltene Lösung wurde für weitere 5 Minuten wirbelnd gemischt und dann zentrifugiert.

[43] Der Überstand wurde für die HPLC-Messung verwendet. Die Proben für die Eichkurve wurden durch Verdünnung einer Stammlösung mit einer Konzentration von 1000 pg/ml hergestellt. Aliquote aller Proben (Proben vom Gewebe oder Ballon und Eichkurve) wurden in Auto-
20 sampler-Gefäße überführt und das gleiche Volumen an 0,1 % Ameisensäure wurde hinzugefügt. Die Flussrate des HPLC-Systems war 0,2 ml/min durch eine OSD Hypersil-Säule (Thermo-Electron Corporation), Partikelgröße 5 M, Porengröße 120 Å. Die isokratische mobile Phase bestand aus 70 % Methanol und 30 % 0,1-prozentiger Ameisensäuren. Paclitaxel wurde mit
25 Massenspektrometrie im Mehrfachreaktionsüberwachungsmodus bei einer Transition von 85 bis 105 AMU für Paclitaxel detektiert. Die Gewebekonzentration von Paclitaxel wurde in gM/l dargestellt, deren Messung unabhängig vom Probengewicht ist.

[44] Jeder beliebige kommerziell erhältliche dilatierbare Katheterballon kann als Katheterballon verwendet werden. Es können aber auch sogenannte Mehrfaltenballone (Multifold-
30 Ballone) werden verwendet, wie sie zum Beispiel in der internationalen Patentanmeldung WO

94/23787 A1 von David H. Rammner, Labintelligence, USA, beschrieben sind oder in der internationalen Patentanmeldung von Scimed Life Sciences, Inc., USA oder der internationalen Patentanmeldung WO 2004/028582 A1 von Prof. Dr. Ulrich Speck oder dem europäischen Patent Nr. EP 0519063 B1 von Medtronic Inc., USA.

5 [45] Solche Ballone werden mit Falten oder Flügeln versehen, im westlichen geschlossene Höhlungen bildend, wenn der Ballon in seinem deflatierten Zustand ist, aber während der Dilatierung auswärts biegend und fähig zum Freisetzen der in den Falten enthaltenen Substanzen beziehungsweise zum Drücken der Substanzen gegen die Gefäßwand.

[46] Solche Ballone sind vorteilhaft, weil die von den Falten umschlossenen Substanzen
10 beziehungsweise das von den Falten umschlossene Paclitaxel oder nab-Paclitaxel während der Einführung durch den Katheter vor einer zu frühen Ablösung geschützt werden.

[47] Um das wirksame Agens Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vor einer frühen Ablösung vom Katheterballon zu schützen, kann Paclitaxel oder nab-Paclitaxel auch in eine Trägersubstanz, bevorzugt einen polymeren Träger, inkorporiert oder eingebettet werden. TPGS NF, d- α -
15 Tocopheryl Polyethylenglycol ist der am meisten bevorzugte biologisch biodegradierbare Träger. Unabhängig von der Quelle des TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycols.

[48] Geeignete zusätzliche Träger sind solche Substanzen, die auch als Ballonmaterial verwendet werden, insbesondere polymere und polymerisierbare Substanzen.

[49] Auch in Fällen, bei denen die Beschichtung, d.h. das Paclitaxel, nicht durch die Falten
20 eines Mehrfaltenballons (Multifold-Ballons) geschützt werden oder bei denen das Paclitaxel nicht in einem großen Überschuss an TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol eingebettet ist, kann eine ausreichende Menge des reinen wirksamen Agens Paclitaxel auf den Katheterballon aufgebracht werden.

[50] Das Paclitaxel ist in den TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol eingebettet, wo-
25 bei ungefähr 30 % der Gesamtmenge während der Einführung des Katheterballons frühzeitig abgelöst werden, so dass noch eine ausreichend hohe und therapeutisch wirksame Menge an Paclitaxel auf dem Ballon vorhanden ist, sobald er seine Zielposition erreicht hat.

[51] Deshalb ist bevorzugt, das wirksame Agens Paclitaxel/nab-Paclitaxel vor frühzeitiger Ablösung durch Einbettung in Schallack auf der Oberfläche des Katheterballons und optional unter den Falten des Ballons zu schützen.

[52] Im Allgemeinen kann eine Menge von 0,1 µg bis 30 µg Paclitaxel pro mm² auf die Oberfläche des zu beschichtenden Ballonkatheters aufgebracht werden, während eine Paclitaxelmenge von 0,5 µg/mm² bis 6 µg/mm² ausreichend ist, um den gewünschten Effekt auf die Restenoseprophylaxe zu erzielen. Vorzugsweise liegt die Menge an Paclitaxel pro mm² Ballonoberfläche zwischen 1 µg/mm² und 5 µg/mm², mehr bevorzugt zwischen 1,5 µg/mm² und 4,5 µg/mm², noch mehr bevorzugt zwischen 2,0 µg/mm² und 4,0 µg/mm² und am meisten bevorzugt zwischen 2,5 µg/mm² und 3,5 µg/mm².

[53] Um den Träger TPGS NF, d-α-Tocopheryl Polyethylenglycol oder weitere zusätzliche Träger auf die Katheterballonoberfläche aufzubringen, kann die Trägersubstanz der Paclitaxel-lösung zugesetzt werden oder sie kann als eine zweite Lösung ohne oder sogar wieder mit Paclitaxel aufgebracht werden. Solche Lösungen, enthaltend Paclitaxel und/oder TPGS NF, d-α-Tocopheryl Polyethylenglycol und optional weitere Trägersubstanzen, werden dann mittels herkömmlicher Beschichtungsverfahren, insbesondere Spritz-, Sprüh- oder Tauchverfahren auf die Katheterballonoberfläche aufgebracht.

[54] Bevorzugt ist eine Gesamtmenge an Paclitaxel von 10 bis 1000 µg pro Katheterballon und am meisten bevorzugt von 20 µg bis 400 µg pro Katheterballon.

[55] Paclitaxel ist unter dem Handelsnamen Taxol® bekannt und wird auch mit verschiedenen synonymen Namen bezeichnet wie:

[56] BMS 181339-01, BMS-181339, BMS-181339-01, Capxol, DRG-0190, DTS-301, Ebe-taxel, Genaxol, Gen-exol, Genexol-PM, HSDB 6839, Intaxel, KBio2_002509, KBio2_005077, KBio2_007645, KBio3_002987, KBio-GR_002509, KBioSS_002517, LipoPac, MBT 0206, MPI-5018, Nanotaxel, NCI60_000601, Nova-12005, NSC 125973, NSC-125973, NSC125973, Onxol, Pacligel, Paxceed, Paxene, Paxoral, Plaxicel, QW8184, SDP-013,TA1, Tax-11-en-9-on, TaxAlbin, Taxol A, Xorane der Yewtaxan.

[57] Das erfindungsgemäße Beschichtungsverfahren kann auf zwei alternative Arten durchgeführt werden. Ein Katheterballon und vorzugsweise ein unbeschichteter Katheterballon oder ein Katheterballon ohne jedes freisetzbare wirksame Agens in seiner Oberfläche wird bereitgestellt. Dann wird eine Lösung von Paclitaxel zusammen mit TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol in einem geeigneten Lösungsmittel wie Aceton, Ethylacetat, Ethanol, Methanol, DMSO, THF, Chloroform, Methylenchlorid oder einer ähnlichen Substanz hergestellt und mittels herkömmlicher Beschichtungsverfahren wie Sprühbeschichten, Tauchbeschichten usw. aufgebracht, um nach dem Trocknungsschritt eine feste Paclitaxel-TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol-Beschichtung auf der Oberfläche des Katheterballons zu erhalten.

10 [58] Eine alternative Weise ist, eine Paclitaxellösung und eine zweite TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol-Lösung herzustellen und beide Lösungen gleichzeitig oder nacheinander aufzubringen, um nach dem Trocknungsschritt eine feste Paclitaxel-TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol-Beschichtung auf der Oberfläche des Katheterballons zu erhalten.

15 [59] Die genannten Beschichtungsschritte können mehrmals wiederholt werden. Typischerweise wird die Beschichtungsprozedur einmal oder zweimal oder dreimal wiederholt, aber die besagte Wiederholung ist nicht zwingend. Sogar nur eine Beschichtungsprozedur kann für die Aufbringung der benötigten Menge an Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol auf den Katheterballon ausreichend sein.

20 [60] [Der Trocknungsschritt kann bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen bis zu 50 °C und bei Atmosphärendruck oder unter reduziertem Druck bis Hochvakuum durchgeführt werden. Falls die Beschichtungsschritte wiederholt werden, werden die Trocknungsschritte bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck durchgeführt, während vorzugsweise nach dem letzten Beschichtungsschritt des Zyklus der Trocknungsschritt intensiver ist, d.h. länger oder unter
25 Vakuum oder mit erhöhter Temperatur.

[61] Der Katheterballon ist dilatierbar oder expandierbar und ist am meisten bevorzugt ein Angioplastiekatheterballon, der ohne gekrimpten Stent oder mit einem gekrimpten Stent verwendet werden kann. Als Stent können alle Arten herkömmlicher Stents wie selbstexpandierbare Stents, nicht-selbstexpandierbare Stents, Metallstents, Polymerstents, biodegradierbare

Stents, Bifurkationsstents, unbeschichtete (blanke) Stents, Polymer beschichtete Stents, Wirkstofffreisetzung beschichtete Stents, Stents mit einer reinen wirksamen Agensbeschichtung usw. verwendet werden.

[62] Überdies kann der Stent auf den Katheterballon gekrimpt werden bevor die erfinderi-
5 sche Beschichtungsmethode ausgeführt wird, so dass der Ballonkatheter und der Stent zusammen mit einer TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol-Paclitaxel-Beschichtung beschichtet werden. Falls der Katheterballon zuerst beschichtet wird und der Stent danach auf den Ballon gekrimpt wird, könnte ein Paclitaxel beschichteter Stent oder ein Paclitaxel- TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol-beschichteter Stent verwendet werden, der die gleiche oder eine
10 unterschiedliche Konzentration an Paclitaxel und/oder TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol auf der Oberfläche aufweist.

[63] Es ist jedoch bevorzugt, den beschichteten Katheterballon der vorliegenden Erfindung ohne Stent zu verwenden.

[64] Der bereitgestellte Katheterballon ist üblicherweise ein Mehrfaltenkatheterballon (Multifold-Katheterballon), der auch unter oder innerhalb der Falten beschichtet wird. Überdies ist
15 es möglich, die Falten selektiv zu beschichten oder zu befüllen. Die Beschichtung innerhalb oder unter den Falten besitzt den Vorteil, dass während der Einführung des Katheterballons die Beschichtung und daher das Paclitaxel gegen eine Abwaschung durch den Blutstrom geschützt sind.

[65] Darüber hinaus kann der Katheterballon in seinem expandierten (inflatierten) oder deflatierten Zustand beschichtet werden.

[66] Die bevorzugten Lösungsmittel für TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol ist Aqua dest. oder NaCl 0,9 % und für Paclitaxel sind flüchtige, leicht entfernbare Lösungsmittel wie Aceton, Ethylacetat, Ethanol, Methanol, DMSO (Dimethylsulfoxid), THF (Tetrahydro-
25 furan), Chloroform und Methylenchlorid geeignet.

[67] Die gesamte Oberflächenbeladung des Katheterballons mit Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol liegt zwischen 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ und 12 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Vorzugsweise liegt

die Menge an Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol auf der beschichteten Ballonoberfläche zwischen 2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ und 10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, mehr bevorzugt zwischen 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ und 9 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, noch mehr bevorzugt zwischen 4 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ und 8 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$, noch mehr bevorzugt zwischen 5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ und 7 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ und am meisten bevorzugt zwischen 5,5 μg und 6,5 μg Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol pro mm^2 Ballonoberfläche ($\mu\text{g}/\text{mm}^2$).

[68] Die erfinderische Beschichtungsmethode kann als optionalen weiteren Schritt die Sterilisierung der Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichteten Katheterballone aufweisen. Die Sterilisierung wird am meisten bevorzugt mit Ethylenoxid durchgeführt.

[69] Außerdem kann die erfinderische Beschichtungsmethode optional folgenden weiteren Schritt umfassen: Schützen der Teile des Ballonkatheters, die nicht beschichtet werden sollen, mit einer entfernbaren Schutzhülle.

[70] Da der Katheterballon nur ein Teil eines Ballonkatheters ist, können die Oberflächen des Ballonkatheters, die nicht mit der Paclitaxel-TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol-Zusammensetzung beschichtet werden sollen, durch eine entfernbare Schutzhülle wie eine Kunststofftüte oder Kunststofffolie geschützt werden, und nur der Katheterballon bleibt frei zugänglich, sodass nur der freigelegene Teil beschichtet wird. Nachdem das Beschichtungsverfahren vervollständigt ist, wird die Schutzhülle entfernt.

[71] Eine entfernbare Schutzhülle ist nützlich, um den Katheterballon und vor allem die Beschichtung auf dem Katheterballon zu schützen.

[72] Die Paclitaxel enthaltende Beschichtungslösung kann optional mindestens eine weitere Trägersubstanz aus folgender Gruppe enthalten:

[73] Parylene C, Parylene D, Parylene N, Parylene F, Polyvalerolacton, Poly- ϵ -decalacton, Polymilchsäure, Polyglycolsäure, Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide, Poly- ϵ -caprolacton, Polyhydroxybutyrylsäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrat-co-valerat, Poly(1,4-dioxane-2,3-dion), Poly(1,3-dioxane-2-on),

Poly-para-dioxanon, Polyanhydride, Polymaleinsäureanhydrid, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolacton-dimethylacrylate, Poly- β -maleinsäure, Polycaprolactonbutylacrylate, Multiblockpolymere aus Oligocaprolactonediolen und Oligodioxanonediolen, Polyetherester-Multiblockpolymere aus PEG and Polybutylenterephthalate, Polypivotolactone,

5 Polyglycolsäure-trimethylcarbonate, Polycaprolactonglycolide, Poly(Y-ethylglutamat), Poly(DTH-iminocarbonat), Poly(DTE-co- DT-carbonat), Poly(bisphenol A-iminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycolsäure-trimethylcarbonat, Polytrimethylcarbonat, Polyiminocarbonat, Poly(N-vinyl)-pyrrolidon, Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glykosilierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan], Polyhydroxypentansäure,

10 Polyanhydride, Polyethylenoxide, Propylenoxide, weiche Polyurethane, Polyurethane mit Aminosäureresten in der Hauptkette, Polyetherester, Polyethylenoxide, Polyalkenoxalate, Polyorthoester als auch deren Copolymere, Lipide, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, Polymer auf Proteinbasis, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pektinsäure, Aktininsäure, Carboxymethylsulfate, Albumin, Hyaluronsäure, Chitosan and dessen Derivative, Heparansulfate und deren Derivate, Heparine, Chondroitinsulfate, Dextran, β -Cyclodextrine, Copolymere mit PEG und Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Kollagen N-Hydroxysuccinimid, Phospholipide, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethylmethacrylate, Polybutylmethacrylate, Polyacrylamide, Polyacrylonitrile, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide, Polycarbonate, Polycarbourethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide, Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyisobutylen, Polyvinylaromaten, Polyvinylesters, Polyvinylpyrrolidon, Polyoxymethylen, Polytetramethylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluoroethylen, Polyurethane, Polyetherurethane, Siliconpolyetherurethane, Silicon-Polyurethane, Siliconpolycarbonaturethane, Polyolefinelastomere, EPDM Gummis, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosane, Polyaryletheretherketone, Polyetheretherketone, Polyethylenterephthalate, Polyvaleriate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Viskose, Viskosetriacetate, Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate, Celluloseacetatbutyrate, Ethylvinylacetat-Copolymere, Polysulfone, Epoxyharze, ABS Harze, Silicone, Polysiloxane, Polydimethylsiloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether, Cellulosetriacetate, Chitosane und Copolymere und/oder Mischungen der vorge-

20
 25
 30 nannten Polymere.

[74] Aus der Gruppe dieser Substanzen kann auch das Material des Katheterballons bestehen.

[75] Polyamide, Block-Copolymere von Polyamiden-Polyether-Polyester, Polyurethane, Polyester und Polyolefine sind bevorzugt.

[76] Falls eine strukturierte Oberfläche des Katheterballons gewünscht ist, kann die Oberfläche des Katheterballons mechanisch, chemisch, elektronisch und/oder durch Bestrahlung
5 strukturiert werden, um eine verbesserte Anhaftung von Paclitaxel zu ermöglichen und um die Abscheidung oder Kristallisation des Paclitaxels zu fördern.

[77] Bei der Strukturierung der Oberfläche des Katheterballons muss die Oberfläche des Katheterballons im Bereich von Nanometern bis Mikrometern modifiziert werden, d.h. eine Art einer mikrounebenen Oberflächenstruktur muss bereitgestellt werden. Oberflächenstrukturie-
10 rung wird vorzugsweise auf die ganze zu beschichtende Fläche des Katheterballons angewandt und kann in organisierten oder zufälligen Strukturen resultieren.

[78] Es ist von Bedeutung, während die Ballonoberfläche strukturiert wird jeden Schaden an den Katheterballonen zu vermeiden und sicherzustellen, dass deren Fähigkeit zu expandieren nicht nachteilig betroffen wird. Daher dürfen die Verfahren zur Mikrostrukturierung der Bal-
15 lonoberfläche nicht zur Bildung von Löchern, Mikroporen oder Rissen im Ballonmaterial führen. Idealerweise wird nur die äußere Oberfläche des Ballons, d.h. bis zu einer maximalen Tiefe von 1 mm, strukturiert.

[79] Der dilatierbare Katheterballon kann mit einer feilenartigen Vorrichtung, einer Feile oder einer Festpartikelstrahlmethode wie ein Sandstrahlverfahren mechanisch strukturiert wer-
20 den.

[80] Bei einem chemisch-mechanischen Verfahren wird eine Suspension oder Dispersion fester Teilchen in einem Lösungsmittel, insbesondere in Wasser, verwendet. Solche Methoden werden auch als chemische Polierverfahren bezeichnet. Durch das Reiben solcher Zusammen-
25 setzungen auf der Oberfläche des Ballonmaterials wird das Material angeraut, ohne dass tiefe Risse oder Löcher entstehen.

[81] Bei einer rein chemisch strukturierenden Methode werden die Oberfläche des Ballonmaterials angreifende Säuren, Basen, Ätzchemikalien und/oder oxidierende Chemikalien ver-

wendet. Allerdings müssen solche Chemikalien mit Vorsicht verwendet werden, da das Ballonmaterial beschädigt werden könnte, falls die Expositionszeit zu lang oder zu heftig ist.

[82] Wenn ein elektrisches oder elektronisches Verfahren für das Strukturieren der Oberfläche des dilatierbaren Katheterballons verwendet wird, wird das Strukturieren mithilfe von
5 Konduktoren, die durch elektrischen Stromfluss erwärmt werden, durchgeführt. Zum Beispiel kann eine feine, warme, heiße oder glühende Nadel verwendet werden, um die Oberfläche des Ballonmaterials zu schmelzen, wobei, vor allem wenn die Nadel entlang der Oberfläche des Katheterballons bewegt wird, bestimmte Muster auf der Oberfläche geschaffen werden können.

[83] Eine elegante Methode für das Schaffen von organisierten Strukturen, vor allem in
10 Form von Mikrovertiefungen oder Mikrokanälen, kann in der Verwendung eines Lasers oder allgemein von stark fokussierender Strahlung bestehen. Besagte Strahlungsmittel sind sehr genau und können besonders für die Schaffung von definierten Strukturen wie Rastern, Spiralen oder Linien verwendet werden.

[84] Die strukturierte oder mikromodifizierte bis nanomodifizierte Oberfläche des Katheter-
15 ballons als auch die nicht strukturierten Katheterballone können vor Auftragen der Beschichtungslösung mit allen gängigen Methoden benetzt werden, um die Anhaftung der Beschichtung an die Ballonoberfläche zu erhöhen.

[85] Jede Art von gängigen Beschichtungsverfahren wie Sprühbeschichtung, Pinselbeschichtung, Tauchbeschichtung, Aufdampfung, Pipettieren und ähnliche können verwendet
20 werden, um die Paclitaxel-TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol-Lösung oder die Paclitaxellösung und die TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol auf die Ballonoberfläche aufzubringen.

[86] Der Gehalt an Paclitaxel in der Paclitaxel enthaltenden Lösung liegt zwischen 1 μ g bis 1 mg Paclitaxel pro ml Lösung, bevorzugt zwischen 10 μ g bis 500 μ g Paclitaxel pro 1 ml Lösung,
25 mehr bevorzugt zwischen 30 μ g bis 300 μ g Paclitaxel pro 1 ml Lösung und am meisten bevorzugt zwischen 50 μ g bis 100 μ g Paclitaxel pro 1 ml Lösung. Zum Beispiel kann die Lösung von Paclitaxel in Ethanol, Aceton, Ethylacetat oder DMSO auf die Ballonoberfläche über Spritzen, Tauchen, Plasmaablagerung, Pinselauftrag oder Sprühen aufgebracht werden. Wäh-

rend die ganze Oberfläche des Katheterballons normalerweise beschichtet wird, falls ein Tauchverfahren oder Plasmabscheidungsverfahren verwendet wird, können Spritzen, Pinseln und Sprühen auch dann verwendet werden, wenn nur ein Teil der Ballonoberfläche beschichtet werden soll.

5 [87] Erfindungsgemäß muss der Katheterballon nicht vollständig beschichtet sein. Eine Teilbeschichtung des Katheterballons oder eine Teilbeladung von bestimmten Strukturelementen auf der Oberfläche des Katheterballons können ausreichend sein. Ein besonderer Katheterballon einschließlich Mikronadeln oder Mikroporen oder Mikrokammern ist in der internationalen Patentanmeldung Nr. WO 02/043796 A2, ausgestellt auf Scimed Life Systems, Inc., USA,
10 offenbart, bei der inflatablere und strukturierte Flächen auf der Ballonoberfläche vorhanden sind. Dabei wäre die Beladung oder Inflation bestimmter Teile der Ballonoberfläche ausreichend, um den gewünschten therapeutischen Erfolg zu erzielen, wobei es offensichtlich auch möglich ist, dass die gesamte Oberfläche beschichtet ist.

[88] Ein Beispiel, bei dem es wünschenswert ist, den Katheterballon nur teilweise zu beschichten, ist die Valvuloplastie. Ballonvalvuloplastie ist ein Verfahren, bei dem eine verengte Herzklappe über ein Verfahren aufgedehnt wird, das keine Operation am offenen Herzen erfordert. Bei manchen Leuten sind die Klappen zu eng. Ballonvalvuloplastie wird durchgeführt, um die Klappenfunktion und den Blutfluss durch Vergrößerung der Klappenöffnung zu verbessern. Sie ist eine Behandlung für Aorten-, Mitralk- und Pulmonalstenose. Bei der Ballonvalvuloplastie
20 wird ein dünner Katheterballon durch die Haut in der Leistengegend in ein Blutgefäß eingeführt und dann bis zur Öffnung der verengten Herzklappe vorgeschoben. Der Ballon wird aufgeblasen, um die Klappe zu dehnen und um das Klappenhindernis abzubauen. Die Verhinderung der Restenose ist auch ein Anliegen; allerdings sind Katheterballone, die auf der gesamten Oberfläche beschichtet sind, nicht geeignet, weil nur ein kleiner Teil in der Mitte des Katheterballons
25 in Kontakt mit der Klappe kommt, während der Rest des Katheterballons in der Kammer und den Vorhöfen des Herzens liegt. Nach Inflation des Ballons kommen auch die Wände in der Herzkammer und den Vorhöfen des Herzens in Kontakt mit dem vollständig wirkstoffbeschichteten Katheterballon, was nicht wünschenswert ist und zu schweren Nebenwirkungen führen könnte.

[89] Der erfindungsgemäße Ballonkatheter ist daher für derartige Anwendungen nur in der Region beschichtet, die in direkten Kontakt mit der Klappe kommt und wo eine Inhibierung der Restenose erwünscht ist. Daher ist eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ein mit TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol und Paclitaxel beschichteter Katheterballon, bei dem nur der Teil des Katheterballons beschichtet ist, der in Kontakt mit der Herzklappe kommt. Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist auf einen Katheterballon gerichtet, der vollständig mit TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichtet ist, der aber nur um den Teil des Katheterballons, der in Kontakt mit der Herzklappe kommt, mit Paclitaxel beschichtet ist.

10 [90] Darüber hinaus besteht eine andere Möglichkeit in einer teilweisen Beschichtung des Katheterballons, d.h. es werden zunächst nur bestimmte Abschnitte des Katheterballons beschichtet und nachfolgend werden zusätzliche Flächen beschichtet bis ein, falls gewünscht, vollständig beschichteter Katheterballon erhalten wird.

15 [91] Es wurde gefunden, dass vollständiges oder teilweises Befeuchten der Oberfläche des Katheterballons, der beschichtet werden soll, einen vorteilhaften Effekt dahingehend ausübt, dass die Anhaftung der Paclitaxel- TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol-Beschichtung an der Ballonoberfläche erhöht wird, falls bestimmte Lösungsmittel oder Konzentrationen für die Paclitaxel und/oder TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol enthaltende Lösung verwendet werden.

20 [92] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Paclitaxel- TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichtete Katheterballons, erhältlich durch die hier offenbarte Beschichtungsmethode, als auch auf besagte Paclitaxel TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beschichtete Katheterballons umfassend Ballonkatheter und Dilatationskatheter.

25 [93] Darüber hinaus kann ein anderes wirksames Agens zu der Paclitaxel enthaltenden Lösung hinzugefügt werden. Besagtes weiteres wirksames Agens kann aus der folgenden Gruppe, umfassend oder bestehend aus, ausgewählt werden:

[94] Abciximab, Acemetacin, Acetylvismione B, Aclarubicin, Ademetionine, Adriamycin, Aescin, Afromosone, Aka- gerine, Aldesleukin, Amidoron, Aminoglutethimid, Amsacrine,

Anakinra, Anastrozol, Anemonin, Anopterin, Antimycotica, Antithrombotica, Apocymarin, Argatroban, Aristolactam-All, Aristolochinsäure, Ascomycin, Asparaginase, Aspirin, Atorvastatin, Auranofin, Azathioprin, Azithromycin, Baccatin, Bafilomycin, Basiliximab, Bendamustine, Benzocain, Berberin, Betulin, Betulinsäure, Bilobol, Bisparthenolidin, Bleomycin, Combrestatin, Boswellinsäure und deren Derivate, Bruceanol A, B und C, Bryophyllin A, Busulfan, Antithrombin, Bivalirudin, Cadherine, Camptothecin, Capecitabine, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Carboplatin, Carmustine, Celecoxib, Cepharanthin, Cerivastatin, CETP-Inhibitoren, Chlorambucil, Chloroquinphosphat, Cicutoxin, Ciprofloxacin, Cisplatin, Cladribine, Clarithromycin, Colchicin, Concanamycin, Coumadin, C-Typ natriuretisches Peptid(CNP), Cudraiso flavone A, Curcumin, Cyclophosphamid, Ciclosporin A, Cytarabine, Dacarbazine, Daclizumab, Dactinomycin, Dapsone, Daunorubicin, Diclofenac, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, Docetaxel, Doxorubicin, Daunamycin, Epirubicin, Epothilon A und B, Erythromycin, Estramustine, Etoposid, Everolimus, Filgrastim, Fluroblastin, Fluvastatin, Fludarabine, Fludarabine-5'-dihydrogenphosphat, Fluoruracil, Folimycin, Fosfestrol, Gemcitabine, Ghalakinoside, Ginkgol, Ginkgolsäure, Glycosid 1a, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Idarubicin, Ifosfamid, Josamycin, Lapachol, Lomustine, Lovastatin, Melphalan, Midecamycin, Mitoxantron, Nimustine, Pitavastatin, Pravastatin, Procarbazin, Mitomycin, Methotrexate, Mercaptopurin, Thioguanine, Oxaliplatin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosine, Pentostatin, Pegaspargase, Exemestane, Letrozol, Formestan, Mycophenolat, Mofetil, β -Lapachon, Podophyllotoxin, Podophyllinsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon α -2b, Lenograstim (r-HuG-CSF), Macrogol, Selectin (Cytokineantagonist), Cytokinininhibitoren, COX-2-Inhibitor, Angiopeptin, Muskelzellproliferation-inhibierende monoklonale Antikörper, bFGF-Antagonisten, Probuco, Prostaglandins, 1-Hydroxy-11-methoxycanthin-6-on, Scopoletin, NO-Donatoren, Pentaerythryltetranitrat und Sydnioimines, S-Nitrosoderivative, Tamoxifen, Staurosporine, β -Estradiol, o Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere in der Krebstherapie verwendete Terpenoide, Verapamil, Tyrosinkinaseinhibitoren (Tyrphostins), Paclitaxel and dessen Derivative, 6-a-Hydroxy-paclitaxel, Taxotere, Mofebutazone, Lonazolac, Lidocaine, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Natriumaurothiomalat, Oxaceprol, β -Sitosterol, Myrtecin, Polidocanol, Nonivamide, Levomenthol, Ellipticine, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocine, Nocodazole, Bacitracin, Vitronectinrezeptorantagonisten, Aze lastine, Guanidylcyclasestimulatoren, Gewebeinhibitor der Metalloproteinasen-1 und -2, freie Nukleinsäuren, Nukleinsäuren inkorporiert in Virenüberträger, DNS und RNS-Fragmente,

Plasminogenakti- vator-Inhibitor 1, Plasminogenaktivator-Inhibitor 2, Antisense-
 oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1, Wirkstoffe aus der Gruppe der Antibiotika,
 Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefoxitin, Tobramycin, Gentamicin, Pe- nicillins, Dicloxacil-
 lin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Enoxaparin, Heparin, Hirudin, PPACK, Protamin,
 5 Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren, Dipyramidol, Trepidil, Nit-
 roprusside, PDGF-Antagonisten, Triazolopyrimidin, Seramin, ACE-Inhibitoren, Captopril,
 Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, Thioproteaseinhibitoren, Prostacyclin, Vapiprost,
 Interferon α , β und γ Histaminantagonisten, Serotoninblo- cker, Apoptoseinhibitoren, Apopto-
 seregulatoren, Halofuginone, Nifedipin, Tocopherol, Tranilast, Molsidomine, Teepolyphenole,
 10 Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Leflunomide, Etanercept, Sulfasalazin, Dicloxacillin,
 Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procainimid, Retinsäure, Quinidin, Disopyrimid, Fle-
 cainide, Propa- fenone, Sotalol, natürliche und künstlich erhaltene Steroide wie Bryophyllin A,
 Inotodiol, Maquiroside A, Ghalakinosid, Mansonin, Streblosid, Hydrocortison, Betamethason,
 Dexamethason, nicht-steroidale Substanzen (NSAIDS) wie Fenoprofen, Fenoprofen, Ibuprofen,
 15 Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon, antivirale Wirkstoffe, Acyclovir, Ganciclovir
 Zidovudin, Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nysta- tin, Terbin-
 afin, antiprotozoische Wirkstoffe, Chloroquin, Mefloquin, Quinin, natürliche Terpenoide, Hip-
 pocaesculin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agros-
 tistachin, 17-Hydroxyagrosti- stachin, Ovatodiols, 4,7-Oxycycloanisomelinsäure-
 20 baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Brucean- tinoside C, Yadanzioside N und P,
 Isodeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A, B C und D, Ursolsäure, Hypta-
 tinsäure A, Iso-iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B,
 Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-a-
 senecioyloxychaparrin, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolide, Cymarin, Hydroxyanopte-
 25 rin, Protoanemonin, Cheliburinchlorid, Sinococuli- ne A und B, Dihydrontidine, Nitidinchlo-
 rid, 12- β -Hydroxypregnadien-3,20-dion, Helenalin, Indicin, Indicine-N-oxid, Lasiocarpin, In-
 otodiol, Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Iso-
 butyrylmallotochromanol, Marchantin A, Maytansin, Lycoridicin, Margetine, Pancratistatin,
 Liriodenine, Oxoushinsunin, Periplocosid A, Deoxypsorospermin, Psychorubin, Ricin A, San-
 30 guinarin, Säure aus Manwuweizen, Methylsorbifolin, Chromone aus Spathelia, Stizophyllin,
 Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin,
 Usambarensin, Liriodenine, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylari- ciresinol, Syringaresinol,
 Sirolimus (Rapamycin), Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Troleandomycin, Simvasta-
 tin, Rosuvastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Teniposid, Vinorelbin, Trofosfamid, Treo-

sulfan, Temozolomid, Thiotepa, Tretinoin, Spiramycin, Umbelliferon, Desacetylvismion A, Vismione A und B, Zeorin.

[95] Darüber hinaus bezieht sich die vorliegende Erfindung auf dilatierbare und expandierbare Katheterballone und insbesondere auf mehrfach gefaltete Ballone für mit einer erfinderi-
5 schen Methode beschichtete Katheter.

[96] Die Katheterballone werden mit im Wesentlichen reinem Paclitaxel beschichtet. Daher tragen die Katheterballone eine Schicht, bestehend aus einem wirksamen Agens in Form von in das TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol eingearbeitetem Paclitaxel, wobei in besagter Schicht nur Spuren von Lösungsmittel vorhanden sind, während optional ein anderes wirksa-
10 mes Agens und/oder eine andere Trägersubstanz in der gleichen oder einer unterschiedlichen Menge wie das Paclitaxel oder der Menge an TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol anwesend sein können.

[97] Aufgrund der speziellen Beschichtungsmethode hat die auf der Oberfläche des Katheterballons getrocknete Paclitaxel- TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol-
15 Zusammensetzung eine besondere Beschaffenheit, die schwer zu charakterisieren ist, aber für die Übertragung an die Zellwand und die Inkorporierung vor allem in die glatten Gefäßmuskelzellen entscheidend ist.

[98] Im Falle von mehrfach gefalteten Ballonen, wird ein Teil einer Paclitaxel- TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol enthaltenden Beschichtung unter den Falten bereitgestellt, falls
20 der Ballon sich in seinem komprimierten, d.h. deflatierten Zustand, befindet. Die besagte Menge ist ausreichend, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erreichen, sogar falls die verbleibende unbeschichtete Ballonoberfläche nicht mit dem wirksamen Agens Paclitaxel beschichtet ist.

[99] Deswegen bezieht sich die vorliegende Erfindung auch auf Ballonkatheter, umfassend
25 einen mit Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol und optional mit einem weiteren wirksamen Agens und/oder optional mit einer weiteren Trägersubstanz oder Matrixsubstanz beschichteten Katheterballon.

[100] Solche Katheter werden vorzugsweise für das Behandeln von verengten Gefäßabschnitten, besonders von Blutgefäßen und für die Behandlung und Prophylaxe von Stenose, Restenose, Arteriosklerose, Atherosklerose und fibrotischer Gefäßverengung verwendet.

5 [101] Darüber hinaus sind die Katheterballons, die erfindungsgemäß beschichtet sind, für die Behandlung und/oder Prophylaxe von In-Stent-Restenose, d.h. einer wiederkehrenden Gefäßverengung innerhalb eines bereits eingesetzten Stents geeignet – insbesondere auch in Fällen, bei denen sich die Platzierung eines zusätzlichen Stents als sehr problematisch oder aus medizinischer Sicht sogar als undurchführbar erweisen würde. Solche In-Stent-Restenosen können wirksam, ohne einen zusätzlichen Stent einsetzen zu müssen, durch das Verabreichen eines
10 wirksamen Agens mithilfe des erfindungsgemäß beschichteten Katheters beziehungsweise eines Katheterballons eines Dilatationskatheters, dessen Ballon erfindungsgemäß beschichtet ist, behandelt werden.

[102] Darüber hinaus sind die erfindungsgemäß beschichteten Katheterballone besonders geeignet für die Behandlung von kleinen Gefäßen, bevorzugt von solchen Gefäßen, die einen
15 Gefäßdurchmesser von weniger als 2,25 mm aufweisen.

[103] Die erfindungsgemäß beschichteten Katheterballone werden vorzugsweise im kardiovaskulären Bereich verwendet, aber die erfindungsgemäß beschichteten Katheterballone sind auch für die Behandlung von Gefäßverengungen von Gallengängen, Speiseröhren, Harnwegen, Bauchspeicheldrüsen, Nierenwegen, Lungenwegen, Luftröhren, Dünndarm und Dickdarm
20 geeignet.

[104] Die beschriebenen Beschichtungen eignen sich besonders für Katheterballone und PCTA Katheter aber auch für Stents. Derartige Ballonbeschichtungen können in human- und veterinärmedizinischen Bereichen insbesondere aber in kardiologischen Bereichen eingesetzt werden.

25 [105] Die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen mögliche Ausführungsformen der Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung auf die besagten konkreten Beispiele zu begrenzen.

Beispiel 1a

[106] Abraxane werden 24 h unter Rühren in 100 ml Wasser gelöst. Dieser Lösung wird 2 % Stearin (w/w) zugesetzt. man lässt noch weitere 4 h bei 30 °C rühren. In diese Lösung werden die Ballonkatheter getaucht. Durch mehrmaliges Tauchen wird die gewünschte Schichtdicke von ca. 0,5 µg/mm² Ballon erreicht. Anschließend wird bei 40 °C 1 h getrocknet.

Beispiel 1b

[107] Abraxane werden 24 h unter Rühren in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird mittels Sprühtechnik auf den Ballonkatheter aufgebracht. Anschließend wird im Tauch oder Sprühverfahren mit einem Polymer stabilisiert. Das Abraxan (nab Paclitaxel) wird nach wenigen Minuten (0,5 - 2 min) abgegeben.

Beispiel 2a

[108] Ein käuflich erhältlicher Dilatationskatheter mit einem expandierbaren, aus einem Polyamid bestehenden Ballon wird bereitgestellt.

[109] Paclitaxel (kommerziell erhältlich von Sigma, Fermentek, BC Biotech oder Arianna International) wird zusammen mit TPGS NF, d-α-Tocopheryl Polyethylenglycol in einer Konzentration von 50 µg Paclitaxel und 100 µg TPGS NF, d-α-Tocopheryl Polyethylenglycol pro ml Aceton in Aceton gelöst.

[110] Die Lösung aus Paclitaxel und TPGS NF, d-α-Tocopheryl Polyethylenglycol in Lösung wird auf den Katheterballon gesprüht und wird weitere dreimal nach dem Trocknen der beschichteten Ballonoberfläche wiederholt. Der Trocknungsschritt wird bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck durchgeführt.

[111] Nach dem letzten Beschichtungsschritt wird der Katheterballon bei reduziertem Druck getrocknet und mit Ethylenoxid sterilisiert. Dann wird die beschichtete Ballonoberfläche mit einer Schutzhülle geschützt und für den Versand oder die Lagerung verpackt.

Beispiel 2b

[112] Ein käuflich erhältlicher Dilatationskatheter mit einem expandierbaren, aus einem Polyamid bestehenden Ballon wird bereitgestellt.

[113] Paclitaxel (kommerziell erhältlich von Sigma, Fermentek, BC Biotech oder Arianna international) wird zusammen mit TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol in einer Konzentration von 50 μ g Paclitaxel und 100 μ g TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol pro ml Ethanol in Ethanol gelöst.

[114] Die Lösung aus Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol in Ethanol wird mit einer Mikropipette auf den Katheterballon aufgebracht.

10 [115] Nach dem Beschichtungsschritt wird der Katheterballon bei reduziertem Druck getrocknet und mit Ethylenoxid sterilisiert. Dann wird die beschichtete Ballonoberfläche mit einer Schutzhülle geschützt und für den Versand oder die Lagerung verpackt.

Beispiel 2c

15 [116] Ein käuflich erhältlicher Dilatationskatheter mit einem expandierbaren, aus einem Polyamid bestehenden Ballon wird bereitgestellt.

[117] Paclitaxel (kommerziell erhältlich von Sigma, Fermentek, BC Biotech oder Arianna International) wird zusammen mit TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol in einer Konzentration von 50 μ g Paclitaxel und 100 μ g Schellack pro ml Ethanol in Ethanol gelöst.

20 [118] Die Lösung aus Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol in Ethanol wird durch Tauchen (Tauchbeschichtung) des Katheterballons auf den Katheterballon aufgebracht.

[119] Nach dem Beschichtungsschritt wird der Katheterballon bei reduziertem Druck getrocknet und mit Ethylenoxid sterilisiert. Dann wird die beschichtete Ballonoberfläche mit einer Schutzhülle geschützt und für den Versand oder die Lagerung verpackt.

Beispiel 3

[120] Ein mehrfach gefalteter Ballon wie zum Beispiel in WO 2004/028582 A1, WO 94/23787 A1 oder WO 03/059430 A1 beschrieben, wird bereitgestellt. Der mehrfach gefaltete Ballon wird mit insgesamt 5 Falten bereitgestellt, umschließend eine Höhlung, wenn der Ballon in komprimierten Zustand ist, und nach auswärts gekrümmt, wenn er in einem expandierten Zustand ist, so dass der Ballon in seinem expandierten Zustand eine im Wesentlichen röhren-ähnliche Form aufweist.

[121] Der mehrfach gefaltete Ballon wird expandiert und dann wird die Oberfläche durch ein sogenanntes „chemisches Polierverfahren“ aufgeraut, wobei eine Suspension feiner Teilchen, vorzugsweise im Bereich von Mikrometern verwendet wird, indem die Suspension über die Oberfläche des expandierten Katheterballons gerieben wird, so dass eine aufgeraute Oberfläche geschaffen wird.

[122] Eine Lösung von 80 µg Paclitaxel in 1,0 ml Ethylacetat und eine Lösung von 100 µg TPGS NF, d-α-Tocopheryl Polyethylenglycol in THF wird bereitgestellt. Der aufgeraute, expandierte Ballon wird mehrmals in die besagte Lösung von Paclitaxel in Ethylacetat getaucht und bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck nach jedem Tauchen getrocknet.

[123] Dann wird die TPGS NF, d-α-Tocopheryl Polyethylenglycol in THF in eine Pipette gefüllt und auf die trockene Paclitaxelbeschichtung auf der Ballonoberfläche aufgebracht.

[124] Die gesamte Paclitaxelbeladung auf der Ballonoberfläche liegt zwischen 1 µg bis 5 µg Paclitaxel pro mm² beschichteter Ballonoberfläche.

[125] Nach der Sterilisierung wird der Ballon mit einer Schutzhülle versehen mit der Absicht, das wirksame Agens auf dem beschichteten, dilatierbaren Katheterballon während des Transports und der Lagerung zu schützen, wobei die Hülle vor der Einführung des Katheters durch den Kardiologen entfernt wird.

Beispiel 4

[126] Ein käuflich erhältlicher Dilatationskatheter mit einem expandierbaren, aus einem Polyamid bestehenden Ballon wird bereitgestellt. Der Katheterballon besteht aus einem Block-Copolymer eines Polyamids, Polyethers und Polyesters oder aus einem Polyurethan, einem Polyester oder einem Polyolefin. Die Ballonoberfläche ist glatt und nicht strukturiert und ohne Kanäle oder Kavitäten.

[127] Eine Lösung aus 70 µg Paclitaxel und 50 µg TPGS NF, d-α-Tocopheryl Polyethylenglycol in 1,0 ml Ethanol mit einem Wassergehalt von ungefähr 3 Volumenprozent wird hergestellt und auf die horizontale Fläche der Oberfläche des Katheterballons durch Pinseln oder Spritzen aufgebracht.

[128] Anschließend wird der Katheterballon gründlich getrocknet und mit Ethylenoxid sterilisiert. Nach der Sterilisierung wird der Ballon mit einer Schutzhülle versehen mit der Absicht, das wirksame Agens auf dem beschichteten, dilatierbaren Katheterballon während des Transports und der Lagerung zu schützen, wobei die Hülle vor der Einführung des Katheters durch den Kardiologen entfernt wird.

Beispiel 5

[129] Ein beschichteter Katheterballon mit einem Paclitaxelgehalt an 3 µg Paclitaxel/mm² Ballonoberfläche wird hergestellt.

[130] Die unten beschriebene Technik wird für das Beschichten eines PTCA-Ballonkatheters für die Anwendung bei Koronarstenosen verwendet. Die Beschichtung besteht aus einer abbaubaren, wirkstofffreisetzenden

[131] TPGS NF, d-α-Tocopheryl Polyethylenglycol-Paclitaxel-Zusammensetzung mit einer Oberflächenbeladung von üblicherweise insgesamt 4 bis 8 µg/mm², wobei der Gewichtsanteil des Paclitaxelbestandteils vorzugsweise nominell 1 bis 3 µg/mm² beträgt. Diese Beschichtungs-

schicht wird mit der Absicht aufgebracht, einen ausreichenden Teil des Paclitaxels an die örtliche Gefäßwand an der dilatierten Stenose freizusetzen.

[132] Die vollständigen Verfahren für Qualitätssicherung, Beschichten und Verpacken werden unter reinraumähnlichen Bedingungen durch Verwendung eines Sicherheitsschranks für Zytostatika und einer Sterilwerkbank durchgeführt.

[133] Die Beschichtungslösung ist eine Mischung aus Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol im Verhältnis 1:1 in einer notwendigen Menge an Ethylalkohol. Alle Rohmaterialien unterliegen einer Eingangsüberprüfung und werden über ihre Rohmaterialspezifikationen definiert.

10 [134] Vor dem Beschichtungsverfahren muss die Beschichtungsmenge berechnet werden. Die Beschichtungsmenge ist das Produkt aus Ballonoberfläche und der spezifischen Beladung von 3 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$. Nach dem Auspacken des Katheters muss das Schutzrohr entfernt werden. In einem Sicherheitsschrank für Zytostatika wird der Katheter in das Arbeitsrohr eingeführt und adjustiert. Nach Entfernung der Schutzhülle muss der Katheter in die Beschichtungsvorrichtung eingeführt werden. Dann würde der Katheter durch eine Druckluftstelleinheit fixiert und die visuelle Prüfung wird mit einer mikroskopischen Kamera durchgeführt. Danach wird die benötigte Menge an Beschichtungslösung über eine Pipette auf den Verteiler aufgetragen. Der Verteiler arbeitet unter Einfluss eines Warmluftgebläses bis die Lösung auf der Ballonoberfläche verteilt ist.

20 [135] Nach Verdunstung des Ethylalkohols ist die Beschichtung mit hoher Anhaftung an die Oberfläche fixiert. Die Nachbearbeitung erfolgt durch einen Trocknungsschritt mit warmer Luft und mit einer visuellen Oberflächenkontrolle durch eine Mikroskopkamera.

[136] Nun ist das Beschichtungsverfahren komplettiert und der Katheter muss aus der Fixierung entfernt werden; der Ballon wird über eine Schutzhülle geschützt und in die Schutzröhre eingeführt. Die Lagerung der beschichteten Vorrichtungen vor dem Verpacken erfolgt in einer Strömungssicherheitswerkbank.

[137] Das Paclitaxel-TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol-Beschichtungsverfahren wird ausschließlich mit kalibrierter und geeigneter Beschichtungsausrüstung und zertifizierten Rohmaterialien durchgeführt.

[138] Die gesamte Beladung an Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol beträgt 5 μg pro mm^2 Ballonoberfläche, während der Paclitaxelgehalt 1 μg pro mm^2 Ballonoberfläche beträgt.

Patentansprüche:

1. Katheterballon mit einer Ballonoberfläche, die eine Beschichtung mit Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikelformulierung (nab-Paclitaxel) aufweist
2. Katheterballon insbesondere nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet, dass* er eine Beschichtung mit TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol aufweist.
3. Katheterballon nach Anspruch 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet, dass* er eine Beschichtung mit Paclitaxel aufweist.
4. Katheterballon nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* nach einer Inflation des Ballons über eine Zeitspanne von 30 s mehr als 26 Prozent der Beschichtung von der Ballonoberfläche freigesetzt werden.
5. Katheterballon nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* nach einer Inflation des Ballons über eine Zeitspanne von 30 s die Konzentration an Paclitaxel im Gewebe des dilatierten Segments innerhalb von 45 Minuten nach der Dilatierung auf mehr als 10 pM/l ansteigt.
6. Katheterballon nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Beschichtung Paclitaxel oder nab Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol in einem Gewichtsverhältnis von zwischen 10:1 und 1:10 aufweist.
7. Verfahren zur Herstellung eines beschichteten Katheterballons nach einem der vorhergehenden Ansprüche, mit den folgenden Schritten:
 - Beschichten eines Katheterballons zunächst mit einer Lösung von Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und anschließend einer Lösung von TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol oder

- Beschichten eines Katheterballons zunächst mit einer Lösung von TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol und anschließend einer Lösung von Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder
 - Beschichten eines Katheterballons mit einer Lösung von Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol und Trocknen des beschichteten Katheterballons.
- 5
8. Verfahren nach Anspruch 7, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** eine zur Beschichtung verwendete Lösung mit Aceton, Ethylacetat, Ethanol, Methanol, DMSO, THF, Chloroform, Methylenchlorid, Aqua dest. oder NaCl oder Mischungen der vorgenannten Lösungsmittel hergestellt wird.
- 10
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** nach der Beschichtung die Oberflächenbeladung des Katheterballons mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol zwischen 1 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ und 12 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ liegt und/oder die Oberflächenbeladung des Katheterballons mit Paclitaxel zwischen 0.5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ und 6 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ liegt.
- 15
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** während des Beschichtens Teile des Ballonkatheters, die nicht beschichtet werden sollen, mit einer entfernbaren Schutzhülle geschützt werden.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** der Ballonkatheter nach dem Beschichten mit einer entfernbaren Schutzhülle geschützt wird.
- 20
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 11, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** das Material des Katheterballons oder die Trägersubstanz einer Paclitaxel oder nab-Paclitaxel aufweisenden Beschichtungslösung aus mindestens einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist: Parylene C, Parylene D, Parylene N, Parylene F, Polyvalerolactone, Poly- ϵ -decalactone, Polymilchsäure, Polyglycolsäure, Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide, Poly- ϵ -caprolactone, Polyhydroxybutyrylsäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrat-co-valerat, Poly (1,4-dioxane-2,3-dione), Poly(1,3-dioxane-2-one), Poly-para-dioxanone, Polyanhydride, Po-
- 25

lymaleinsäureanhydrid, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly- β -malein- säure, Polycaprolacton-butylacrylate, Multi-
 blockpolymere aus Oligocaprolactonediolen und Oligodioxanone- diolen, Polyetheres-
 ter-Multiblockpolymere aus PEG and Polybutylenterephthalate, Polypivotolactone, Po-
 5 lygly-colsäure-trimethylcarbonate, Polycaprolactonglycolide, Poly(Y-ethylglutamat),
 Poly(DTH-iminocarbonat), Poly (DTE-co-DT-carbonat), Poly(bisphenol A-
 iminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate, Polytrimethylcar-
 bonate, Polyiminocarbonat, Poly(N-vinyl)-pyrrolidone, Polyvinylalkohole, Polyester-
 amide, glykosilierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-
 10 carboxyphenoxy)propane], Polyhydroxy-pentansäure, Polyanhydride, Polyethylenoxi-
 de, Propylenoxide, weiche Polyurethane, Polyurethane mit Ami- nosäureresten in der
 Hauptkette, Polyetherester, Polyethylenoxide, Polyalkenoxalate, Polyorthoester als
 auch deren Copolymere, Lipide, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, Polymer
 auf Proteinbasis, Polyami- nosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, Polyhydro-
 15 xyalkanoate, Pektinsäure, Aktininsäure, Carboxy-methylsulfate, Albumin, Hyaluron-
 säure, Chitosan and dessen Derivative, Heparansulfate und deren Derivate, Heparine,
 Chondroitinsulfate, Dextran, β -Cyclodextrine, Copolymere mit PEG und Polypropy-
 lenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Kollagen N-Hydroxysuccinimid, Phos-
 pholipide, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Po- lymethylmethacrylate, Polybutylmethac-
 20 rylate, Polyacrylamide, Polyacrylonitrile, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylena-
 min, Polyimide, Polycarbonate, Oolcarbourethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalo-
 genide, Poly- vinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyisobutylene, Polyvinylaroma-
 ten, Polyvinylesters, Polyvinylpyrrolido-ne, Polyoxymethylen, Polytetramethylenoxid,
 Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluoroethylen, Polyuretha- ne, Polyetherurethane,
 25 Siliconpolyetherurethane, Silicon-Polyurethane, Siliconpolycarbonaturethane, Polyole-
 finelastomere, EPDM Gummis, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosane, Polyarylethe-
 retherketone, Polyethe- retherketone, Polyethylenterephthalate, Polyvaleriate, Car-
 boxymethylcellulose, Cellulose, Viskose, Viskose-triacetate, Cellulosenitrate, Cellulo-
 seacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate, Celluloseacetatbutyra- te, Ethylvi-
 30 nylacetat-Copolymere, Polysulfone, Epoxyharze, ABS Harze, Silicone, Polysiloxane,
 Polydimethyl-siloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether, Cellulose-
 triacetate, Chitosane und Copolymere und/oder Mischungen der vorgenannten Polyme-
 re.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 12, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** eine für die Beschichtung verwendete Lösung einen Gehalt an Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zwischen 10 und 500 µg Paclitaxel pro 1 ml Lösung hat.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 13, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** eine für die Beschichtung verwendete Lösung mehrmals aufgebracht wird.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 14, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** eine für die Beschichtung verwendete Lösung mittels Sprühbeschichten, Bürstenbeschichten, Tauchbeschichten, Gasphasenabscheidung oder Pipettieren aufgebracht wird.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 15, ***dadurch gekennzeichnet, dass*** eine für die Beschichtung verwendete Lösung einen zusätzlichen Wirkstoff aus der folgenden Gruppe aufweist: Abciximab, Acemetacin, Acetylvismione B, Aclarubicin, Ademetionine, Adriamycin, Aescin, Afromosone, Akagerine, Aldesleukin, Amidoron, Aminoglutethimid, Amsacrine, Anakinra, Anastrozol, Anemonin, Anopterin, Antimycotica, Antithrombotica, Apocymarin, Argatroban, Aristolactam-All, Aristolochinsäure, Ascomycin, Asparaginase, Aspirin, Atorvastatin, Auranofin, Azathioprin, Azithromycin, Bacatin, Bafilomycin, Basiliximab, Bendamustine, Benzocain, Berberin, Betulin, Betulin-säure, Bilobol, Bisparthenolidin, Bleomycin, Combrestatin, Boswellinsäure und deren Derivate, Bruceanol A, B und C, Bryophyllin A, Busulfan, Antithrombin, Bivalirudin, Cadherine, Camptothecin, Capecitabine, o-Carbamoyl-phenoxyessigsäure, Carboplatin, Carmustine, Celecoxib, Cepharanthin, Cerivastatin, CETP-Inhibitoren, Chlorambucil, Chloroquinphosphat, Cicutoxin, Ciprofloxacin, Cisplatin, Cladribine, Clarithromycin, Colchicin, Concanamycin, Coumadin, C-Typ natriuretisches Peptid (CNP), Cudraiso flavone A, Curcumin, Cyclophosphamid, Ciclosporin A, Cytarabine, Dacarbazine, Daclizumab, Dactinomycin, Dapsone, Daunorubicin, Diclofenac, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, Docetaxel, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Epothilon A und B, Erythromycin, Estramustine, Etoposid, Everolimus, Filgrastim, Fluroblastin, Fluvastatin, Fludarabine, Fludarabine-5'-dihydrogenphosphat, Fluoruracil, Folimycin, Fosfestrol, Gemcitabine, Ghalakinoside, Ginkgol, Ginkgolsäure, Glycosid 1a, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Idarubicin, Ifosfamid, Josamycin, Lapachol, Lomustine, Lovastatin, Melphalan, Midecamycin, Mitoxantron, Nimustine, Pitavastatin, Pravasta-

tin, Procarbazine, Mitomycin, Methotrexate, Mercaptopurin, Thioguanine, Oxaliplatin, Iri- notecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosine, Pentostatin, Pegaspargase, Exemestane, Letrozol, For-mestane, Mycophenolat Mofetil, β -Lapachon, Podophyllo- toxin, Podophyllinsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon

5 a-2b, Lenograstim (r-HuG-CSF), Macrogol, Selectin (Cytokineantagonist), Cytokinin- inhibitory, COX-2-Inhibitor, Angiopeptin, Muskelzellproliferation-inhibierende mo- noklonale Antikörper, bFGF-Antagonisten, Probucol, Prostaglandins, 1-Hydroxy-11- methoxycanthin-6-on, Scopoletin, NO-Do-natoren, Pentaerythrityltetranitrat und

10 Sydnioimines, S-Nitrosoderivative, Tamoxifen, Staurosporine, β -Estradiol, α -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiol- benzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere in der Krebstherapie verwendete Ter- penoide, Verapamil, Tyrosinkinaseinhibitoren (Tyrophostins), Paclitaxel and dessen De- rivative, 6-a-Hydroxy-paclitaxel, Taxotere, Mofebutazone, Lonazolac, ILdocaine, Ke- topufen, Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Penicillamin, Hydroxycho- roquin,

15 Natriumaurothiomalat, Oxaceprol, β -Sitosterol, Myrtecaine, Polidocanol, Nonivamide, Levomenthol, El-lipticine, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, In- danocine, Nocodazole, Bacitracin, Vitronec- tinrezeptorantagonisten, Azelastine, Gua- nidylcyclasestimulatoren, Gewebeinhibitor der Metalloproteinasen-1 und -2, freie Nuk- leinsäuren, Nukleinsäuren inkorporiert in Virenüberträger, DNS und RNS-Fragmente,

20 Plasminogenaktivator-Inhibitor 1, Plasminogenaktivator-Inhibitor 2, Antisense- oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1, Wirkstoffe aus der Gruppe der Antibiotika, Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefoxitin, Tobramycin, Gentamicin, Penicillin, Diclo- xacillin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Enoxaparin, Heparin, Hirudin, PPACK, Protamin, Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren, Dipyra- midol, Trepidil, Nitroprusside, PDGF-Antagonisten, Triazolopyrimidin, Seramin, ACE-

25 Inhibitoren, Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, Thioproteaseinhibito- ren, Prostacyclin, Vapiprost, Interferon α , β und γ , Histaminantagonisten, Serotoninblo- cker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren, Halofuginone, Nifedipin, Tocopherol, Tranilast, Molsidomine, Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Le-

30 flunomide, Etanercept, Sulfasalazin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procai- nimid, Retinsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainide, Propafenone, Sotalol, natürliche und künstlich erhaltene Steroide wie Bryophyllin A, Inotodiol, Maquirosid A, Ghal- kinosid, Mansonin, Streblosid, Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason, nicht-

- steroidale Substanzen (NSAIDS), Fenoprofen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon, antivirale Wirkstoffe, Acyclovir, Ganciclovir Zidovudin, Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprotozoische Wirkstoffe, Chloroquin, Mefloquin, Quinin, natürliche Terpenoide, Hippocae-
 5 lin, Barringtoge-nol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agros-
 tistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolids, 4,7-Oxycycloanisomelinsäure-
 baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Bruceantinoside C, Yad- anzoside N
 und P, Iseodeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A, B C und D, Ur-
 10 salsäure, Hyptatinsäure A, Iso-iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A
 und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-
 Dehydro-6-alphasenecioyloxychaparrin, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolide,
 Cymarin, Hydroxyanopterin, Protoanemonin, Cheliburinchlorid, Sinococuline A und B,
 Dihydroneitidine, Nitidinchlorid, 12- β -Hydroxypregnadien-3,20-dion, Helenalin, Indi-
 15 cin, Indicine-N-oxid, Lasio-carpin, Inotodiol, Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Lar-
 reatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Marchantin A,
 Maytansin, Lycoridicin, Margetine, Pancratistatin, Liriodenine, Oxoushinsunin, Peri-
 plocosid A, Deoxypsorospermin, Psychorubin, Ricin A, Sanguinarin, Säure aus Man-
 wuweizen, Methylsorbifolin, Chromone aus Spathelia, Stizophyllin, Dihydrousambar-
 20 ensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usamba-
 rensin, Liriodenine, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylariciresinol, Syringaresinol,
 Sirolimus (Rapamycin), Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Troleandomycin,
 Simvastatin, Rosuvastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Teniposid, Vinorelbin,
 Trofosfamid, Treosulfan, Temozolomid, Thiotepa, Tretinoin, Spiramycin, Umbellife-
 ron, Desacetylvismion A, Vismione A und B, Zeorin.
- 25 17. Dilatationskatheter mit einem Katheterballon nach einem der Ansprüche 1 bis 16.
18. Verwendung von Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikelformulierung (nab-
 Paclitaxel) und/oder TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol als Beschichtungs-
 material auf Dilatationskathetern oder Stents.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2013/000034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61L29/08 A61L29/16
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61L

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/042471 A2 (BOSTON SCIENT SCIMED INC [US]; WEBER JAN [NL]; SCHEUERMANN TORSTEN [DE] 15 April 2010 (2010-04-15)	1,3-5,18
Y	paragraphs [0013], [0017], [0018] - [0021], [0023], [0026], [0052] - [0056] -----	1-18
X	WO 2008/045184 A1 (BOSTON SCIENT SCIMED INC [US]; ATANASOKA LILIANA [US]; WEBER JAN [NL];) 17 April 2008 (2008-04-17) paragraphs [0001], [0009], [0011] page 12, lines 26, 27 paragraph [0048] -----	18
X	US 2011/190876 A1 (ZHAO JONATHON Z [US]) 4 August 2011 (2011-08-04)	2-18
Y	paragraphs [0724] - [0731], [0003], [0022], [0029], [0030], [0037] - [0042], [0161], [0574] ----- -/-	1-18



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 application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 May 2013

Date of mailing of the international search report

25/06/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Lamers, Wolfram

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2013/000034

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 2011/071629 A1 (ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS [US]; PACETTI STEPHEN [US]; STANKUS JOHN) 16 June 2011 (2011-06-16)	2-6,17,18
Y	page 1, lines 8-12 page 3, lines 16-24 page 4, lines 11-13,15 page 12, line 16 claims 1-6	1-18
X	----- US 2012/015019 A1 (PACETTI STEPHEN D [US] ET AL) 19 January 2012 (2012-01-19)	2-5,17,18
Y	paragraphs [0008], [0009], [0012], [0018], [0019] - [0021], [0025], [0028], [0030], [0031], [0055], [0056], [0057] paragraphs [0075], [0093], [0117]	1-18
X,P	----- DE 20 2012 006700 U1 (SELLIN LOTHAR [DE]) 14 August 2012 (2012-08-14) the whole document	1-18
X,P	----- DE 20 2012 007330 U1 (SELLIN LOTHAR [DE]) 29 August 2012 (2012-08-29) the whole document	1,3-5,17,18
A	----- Anonymous: "Vitamin E TPGS NF Grade", ISOCHEM , January 2011 (2011-01), pages 1-4, XP002697883, Retrieved from the Internet: URL:http://www.chaysechem.com/brochures/vitamin_e_tgps.pdf [retrieved on 2013-05-29] the whole document -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2013/000034

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010042471 A2	15-04-2010	EP 2349371 A2 US 2010087783 A1 WO 2010042471 A2	03-08-2011 08-04-2010 15-04-2010
WO 2008045184 A1	17-04-2008	EP 2084310 A1 US 2008086195 A1 WO 2008045184 A1	05-08-2009 10-04-2008 17-04-2008
US 2011190876 A1	04-08-2011	AU 2009201214 A1 BR PI0903464 A2 CA 2660325 A1 CN 101549187 A EP 2108390 A2 JP 2009240783 A KR 20090104782 A RU 2009111715 A US 2008181927 A1 US 2011190876 A1	15-10-2009 01-06-2010 30-09-2009 07-10-2009 14-10-2009 22-10-2009 06-10-2009 10-10-2010 31-07-2008 04-08-2011
WO 2011071629 A1	16-06-2011	CN 102791302 A EP 2509646 A1 US 2011144578 A1 WO 2011071629 A1	21-11-2012 17-10-2012 16-06-2011 16-06-2011
US 2012015019 A1	19-01-2012	NONE	
DE 202012006700 U1	14-08-2012	NONE	
DE 202012007330 U1	29-08-2012	NONE	

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

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 A61L

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

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

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2010/042471 A2 (BOSTON SCIENT SCIMED INC [US]; WEBER JAN [NL]; SCHEUERMANN TORSTEN [DE] 15. April 2010 (2010-04-15)	1,3-5,18
Y	Absätze [0013], [0017], [0018] - [0021], [0023], [0026], [0052] - [0056]	1-18

X	WO 2008/045184 A1 (BOSTON SCIENT SCIMED INC [US]; ATANASOKA LILIANA [US]; WEBER JAN [NL];) 17. April 2008 (2008-04-17)	18
	Absätze [0001], [0009], [0011] Seite 12, Zeilen 26, 27 Absatz [0048]	

X	US 2011/190876 A1 (ZHAO JONATHON Z [US]) 4. August 2011 (2011-08-04)	2-18
Y	Absätze [0724] - [0731], [0003], [0022], [0029], [0030], [0037] - [0042], [0161], [0574]	1-18

	-/-	



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

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

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

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

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

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

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Mai 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25/06/2013

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Lamers, Wolfram

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2011/071629 A1 (ABBOTT CARDIOVASCULAR SYSTEMS [US]; PACETTI STEPHEN [US]; STANKUS JOHN) 16. Juni 2011 (2011-06-16)	2-6,17,18
Y	Seite 1, Zeilen 8-12 Seite 3, Zeilen 16-24 Seite 4, Zeilen 11-13,15 Seite 12, Zeile 16 Ansprüche 1-6 -----	1-18
X	US 2012/015019 A1 (PACETTI STEPHEN D [US] ET AL) 19. Januar 2012 (2012-01-19)	2-5,17,18
Y	Absätze [0008], [0009], [0012], [0018], [0019] - [0021], [0025], [0028], [0030], [0031], [0055], [0056], [0057] Absätze [0075], [0093], [0117] -----	1-18
X,P	DE 20 2012 006700 U1 (SELLIN LOTHAR [DE]) 14. August 2012 (2012-08-14) das ganze Dokument -----	1-18
X,P	DE 20 2012 007330 U1 (SELLIN LOTHAR [DE]) 29. August 2012 (2012-08-29) das ganze Dokument -----	1,3-5,17,18
A	Anonymous: "Vitamin E TPGS NF Grade", ISOCEM , Januar 2011 (2011-01), Seiten 1-4, XP002697883, Gefunden im Internet: URL: http://www.chaysechem.com/brochures/vitamin_e_tgps.pdf [gefunden am 2013-05-29] das ganze Dokument -----	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2013/000034

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2010042471 A2	15-04-2010	EP 2349371 A2	03-08-2011
		US 2010087783 A1	08-04-2010
		WO 2010042471 A2	15-04-2010
WO 2008045184 A1	17-04-2008	EP 2084310 A1	05-08-2009
		US 2008086195 A1	10-04-2008
		WO 2008045184 A1	17-04-2008
US 2011190876 A1	04-08-2011	AU 2009201214 A1	15-10-2009
		BR PI0903464 A2	01-06-2010
		CA 2660325 A1	30-09-2009
		CN 101549187 A	07-10-2009
		EP 2108390 A2	14-10-2009
		JP 2009240783 A	22-10-2009
		KR 20090104782 A	06-10-2009
		RU 2009111715 A	10-10-2010
		US 2008181927 A1	31-07-2008
		US 2011190876 A1	04-08-2011
WO 2011071629 A1	16-06-2011	CN 102791302 A	21-11-2012
		EP 2509646 A1	17-10-2012
		US 2011144578 A1	16-06-2011
		WO 2011071629 A1	16-06-2011
US 2012015019 A1	19-01-2012	KEINE	
DE 202012006700 U1	14-08-2012	KEINE	
DE 202012007330 U1	29-08-2012	KEINE	