



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 021 622 A1** 2006.11.16

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 021 622.6**

(22) Anmeldetag: **05.05.2005**

(43) Offenlegungstag: **16.11.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61L 27/34** (2006.01)

**A61L 27/54** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

**A61L 31/16** (2006.01)

**C09D 5/14** (2006.01)

**A61F 2/00** (2006.01)

(71) Anmelder:

**Hemoteq GmbH, 52146 Würselen, DE**

(74) Vertreter:

**Arth, Bucher & Kollegen, 82152 Planegg**

(72) Erfinder:

**Horres, Roland, 52223 Stolberg, DE; Hoffmann, Michael, Dr., 52249 Eschweiler, DE; Linssen, Marita, 52066 Aachen, DE; Hoffmann, Erika, 52249 Eschweiler, DE; Caspers, Roger, 52459 Inden, DE; Styrnik, Michaela, 52249 Eschweiler, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
gezogene Druckschriften:

**DE 102 37 572 A1**

**US2004/00 71 861 A1**

**US 62 06 916 B1**

**EP 09 23 953 A2**

**WO 03/0 35 131 A1**

**WO 02/0 85 424 A1**

**WO 02/41 931 A2**

**WO 02/24 249 A2**

**WO 02/15 951 A2**

**WO 00/45 744 A1**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Ganzflächige Beschichtung von Medizinprodukten**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur vollflächigen Beschichtung von Medizinprodukten, wobei die Medizinprodukte zuerst mit einer dünnen die Oberfläche des Medizinproduktes bedeckenden Schicht versehen werden und in einem zweiten Beschichtungsschritt eine vollflächige Beschichtung der Oberflächen der Medizinprodukte erfolgt, wobei diese vollflächige Beschichtung auch Öffnungen, Zwischenräume oder Aussparungen der Oberfläche des Medizinprodukts überdeckt.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur vollflächigen Beschichtung von Medizinprodukten.

## Stand der Technik

**[0002]** Die Organismen höherer Lebewesen sind kompliziert aufgebaut und benötigen hochentwickelte Transport-Systeme, um feste, gasförmige und flüssige Stoffe an ihren Bestimmungsort zu bringen bzw. im gesamten Körper zu verteilen und wieder aus dem Körper zu leiten.

**[0003]** Zu den bekanntesten Transportsystemen im Körper gehören der (kleine und der große) Blutkreislauf. Als weitere Beispiele seien die Speiseröhre, Gallenwege, der Urogenitaltrakt genannt.

**[0004]** Krankhafte Veränderungen in und an diesen Körperdurchgängen können zu Verengungen und gar völligem Verschluss führen.

**[0005]** Das bekannteste Beispiel hierfür ist der in der Statistik der Todesursachen an erster Stelle stehende Herzinfarkt. Neben der akuten Thrombose ist die Arteriosklerose, häufig Ursache für den Herzinfarkt, die sich aufgrund falscher Ernährung, Übergewicht, Streß etc. aber auch genetischer Prädisposition zunächst durch die Entwicklung einer fibrösen Plaque an der Gefäßwand äußert. Die Ablagerungen ragen in das Gefäßlumen hinein und führen nach und nach zu einer Verengung des Blutgefäßes. Das Blut kann nicht mehr ungehindert und gleichmäßig fließen, so dass es zu Turbulenzen im Blutstrom kommt, die die Thrombusbildung an diesen Bereichen fördern. Ähnliche Beispiele stellen das Raucherbein und der Schlaganfall dar.

**[0006]** Eine weitere und gleichfalls häufig auftretende Gefahr ist die maligne und benigne Tumorbildung, die auch in diesen Bereichen auftreten kann. Durch schnelle und unkontrollierte Zellteilung kommt es zur Ausbreitung des Tumors in die Hohlorgane und so zur Behinderung bzw. Verschlüssen in den Körperwegen. Als Beispiele seien der Speiseröhrenkrebs, der Darmkrebs, der Lungenkrebs, der Nierenkrebs, Verschlüsse der Gallenwege, der Bauchspeicheldrüse und der Harnröhre erwähnt. Zur Weitung verengter Gefäße hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten der Stent als Gefäßstütze bewährt. Er wird nach Entfernung der Verengung bzw. Weitung der betroffenen Stelle, im Blutgefäß an die betroffene Stelle angebracht, wo er in expandierter Form die Gefäßwand so nach außen drückt, dass der native Gefäßdurchmesser des betroffenen Gefäßes wiederhergestellt und das Gefäß offengehalten wird. Das gleiche System wird genutzt, um Tumorwachstum in die Speiseröhre oder in die Trachea bronchiale zu verhindern. Diese

Stents werden mit einer vollflächigen Mantel versehen, der den Stent vollständig einhüllt und als Barriere gegen das Ausbreiten des Tumors in das Lumen dienen soll.

**[0007]** Unbeschichtete Implantate verursachen besonders im Falle der mit Blut in Kontakt kommenden Stentsysteme, als Fremdkörper die Bildung von Restenosen. Weiterentwicklungen hin zu einer verbesserten Biokompatibilität des Stent-Materials, höhere Flexibilität und Verkleinerung der Fremdoberfläche führen zu einer immer höheren Gewährleistung, das Risiko der Stent-induzierten Restenoserate immer weiter zu minimieren.

**[0008]** Als vielversprechendste Weiterentwicklung hat sich bisher die Beschichtung der Stentoberfläche mit biokompatiblen bioabbaubaren oder biostabilen Material erwiesen, welche zudem einen antirestenotisch agierenden Wirkstoff enthält. Dieser soll den restenosefördernden Prozess durch einen an die Erfordernisse zeitlich- und konzentrationsadaptierten Release stoppen.

**[0009]** Die Anforderungen nicht nur an den Stent selbst, sondern auch an das Beschichtungsmaterial, die Qualität der Beschichtung und die Wirkstoffe sind gleichermaßen hoch.

**[0010]** Beispielsweise muss ein Stent, der in der Speiseröhre eingesetzt wird, gegen Magensäure, die einen pH von 1 erreicht, unempfindlich sein. Er sollte so flexibel wie die Speiseröhre sein, so dass die Stentoberfläche ebenfalls gering bleiben muss. Er sollte trotzdem so fest sitzen, dass er beim Würgen oder Erbrechen nicht bewegt werden kann, damit den Brechreiz noch verstärkt oder mit dem Erbrochenen ausgeworfen wird. Ein Stent, der in der Trachea platziert werden soll, muss z.B. beim Niesen oder gar Husten, den dabei entstehenden hohen Drücken und Geschwindigkeiten, standhalten. In den Nierengängen, Harnleitern oder beispielsweise den Gallengängen sind wiederum andere, dieser Umgebung angepasste, Voraussetzungen an den Stent und an das Beschichtungsmaterial wie auch Beschichtungsform zu stellen.

**[0011]** Zudem darf das Implantat den Abfluss bzw. Durchfluss von Sekret, Schleim oder anderen Körperflüssigkeiten nicht verzögern oder behindern, so dass zwischen der Oberflächenbeschaffenheit der Außenseite und der dem Lumen zugewandte Innenseite gegebenenfalls differenziert werden muß.

**[0012]** Während der für den Einsatz im Blutgefäß vorgesehene Stent primär die Aufgabe erfüllen muss, das Gefäß von innen auf den ursprünglichen und nativen Durchmesser des Gefäßes aufzuweiten, liegt bei Tumorpatienten das Hauptanliegen in der Prävention des Einwachsens in die betroffenen Körper-

durchgänge. In beiden Fällen wird der Stent als Stütze eingesetzt. Während der vasculäre beschichtete als auch unbeschichtete Stent möglichst wenig Fremd-Oberfläche aufweisen sollte, kann ein Stent in der Tumorbehandlung nur dann eine Barriere darstellen, wenn er den betroffenen Bereich vollständig abdecken kann.

**[0013]** So beschreibt US5876448 (WO 93/22986) einen selbstexpandierenden Esophagus-Stent, dem im mittleren Bereich einen Silikonschlauch übergestülpt wird, der diesen Stentbereich komprimiert, so dass der Stent in diesem Bereich einen geringeren Durchmesser aufweist als in den unbeschichteten proximalen und distalen Bereichen. Das proximale und distale Ende sind nicht beschichtet, um mit Hilfe der Struts eine bessere Fixierung an den Wänden des Hohlraumes zu erreichen. Doch hat sich dieser Stent nicht als erfolgreich erwiesen, da sich durch die Verengung Probleme ergeben, z.B. wird der Druck beim Erbrechen auf den Stent noch verstärkt und die entstehenden enormen Kräfte lösen den Stent ab. Zudem kann sich die Beschichtung ablösen.

**[0014]** WO 2005/030086 beschreibt dagegen eine Methode zur vollflächigen Beschichtung von ebenfalls selbstexpandierenden Stentkörpern, mit einer Polyurethanhülle, bei der nach einem ersten Spraycoating des Stents mit dem Polymer, das Polymer mit Hilfe eines Ballons oder einer anderen passenden hohlförmigen Schablone als Folie von innen an die Struts angelegt wird. Die anschließende Erhitzung des Systems über die Erweichungstemperatur soll das Polyurethan an den Stent binden. Doch auch hier gibt es Probleme.

**[0015]** Die Beschichtung erfolgt von innen, damit auf der Außenseite die Struts zur Verfügung stehen, um dem Stent Halt an der angebrachten Stelle zu geben. Diese Methode birgt aber einige Probleme bei der Fertigung. So ist beispielsweise das Erhitzen über den Erweichungspunkt der polymeren Schicht riskant, da einerseits das Spraycoating auf der Außenseite der Stent-Struts verlaufen kann und andererseits die Haftung des Polymerüberzuges nicht nur an den Stent, sondern auch an den Ballon erfolgen kann. Schwerwiegende Folgen sind Haftungsprobleme, da das innen liegende Coating sich vom Stent löst. Dann kann sich zwischen Überzug und Innenwand Nahrung bzw. Schleim absetzen, der nach und nach die Beschichtung vom Stent trennt. Das sich lösende Material ragt in das Gefäß. Additiv wird dadurch auch die Defixierung des Stentes verursacht. Zu den Schwachstellen, die zum Lösen der Schicht führen, zählen die Enden der Stents, an denen die Beschichtung sich leicht lösen kann. Oftmals entstehen hier auch Löcher in der Beschichtung, weil die Enden des Stents sich bei Bewegung durch die sie bedeckende Schicht bohren. Hinzu kommen Gewebeerirritationen durch den Kontakt von Stentmetall als

Fremdoberfläche und Gefäßwand, so dass Entzündungen und Verletzungen hervorgerufen werden, die die Tumorbildung unterstützen.

#### Aufgabenstellung

**[0016]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein Implantat bereitzustellen, welches die Nachteile des Standes der Technik vermeidet und ein optimales Herstellungsverfahren für derartige Implantate zur Verfügung zu stellen.

**[0017]** Diese Aufgabe wird durch die technische Lehre der unabhängigen Ansprüche der vorliegenden Erfindung gelöst. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung sowie den Beispielen.

**[0018]** Es wurde gefunden, dass die Probleme des Standes der Technik dadurch gelöst werden können, dass man auf das Medizinprodukt eine erste untere Schicht aufbringt, welche die offenen Stellen und Zwischenräume in der Oberfläche des Medizinproduktes nicht überdeckt und danach eine weitere Schicht aufträgt, welche auch die offenen Stellen und Zwischenräume in der Oberfläche des Medizinproduktes überdeckt, so dass eine vollflächige Beschichtung resultiert.

**[0019]** Somit betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur überdeckenden vollflächigen Beschichtung von Medizinprodukten bzw. Teilen von Medizinprodukten mit Öffnungen, Löchern, Zwischenräumen, Aussparungen, Vertiefungen oder sonst wie nicht durchgängig massiven Oberflächen, indem in einem ersten Beschichtungsschritt die Oberflächen des Medizinproduktes vollständig oder zumindest teilweise mit einer polymeren Beschichtung überzogen werden und in einem zweiten Beschichtungsschritt die Öffnungen, Löcher, Zwischenräume, Aussparungen, Vertiefungen oder die nicht massiven Stellen der Oberflächen mit einer polymeren Schicht überdeckt werden, so dass sich eine durchgängige polymere Beschichtung auf dem Medizinprodukt oder des Teils eines Medizinproduktes ergibt, welche die Öffnungen, Löcher, Zwischenräume, Aussparungen, Vertiefungen oder die nicht massiven Stellen der Oberflächen überzieht.

**[0020]** Das erfindungsgemäße Verfahren zur vollflächigen Beschichtung von Medizinprodukten umfasst die folgenden Schritte:

- a) Bereitstellung eines nicht vollflächigen Medizinproduktes oder nicht vollflächigen Teil eines Medizinproduktes umfassend eine innere Oberfläche und eine äußere Oberfläche mit Zwischenräumen oder Aussparungen zwischen innerer und äußerer Oberfläche,
- b) Beschichtung der inneren als auch äußeren

Oberflächen des Medizinproduktes oder des Teils eines Medizinproduktes mit einem Polymer A,  
 c) Benetzung der Oberfläche des mit dem Polymer A beschichteten Medizinprodukt bzw. des Teils des Medizinproduktes mit einem Lösungsmittel,

d) Tauchen des benetzten Medizinproduktes oder des benetzten Teils des Medizinproduktes in eine Lösung eines Polymers B und

e) vollflächige Beschichtung der gesamten inneren sowie äußeren Oberfläche des Medizinproduktes oder des Teils des Medizinproduktes, wobei auch die Zwischenräume oder Aussparungen zwischen innerer und äußerer Oberfläche mit einer polymeren Beschichtung eines Polymers B überzogen werden.

**[0021]** Vorzugsweise wird der Beschichtungsschritt b) mittels Sprühverfahren ausgeführt, während die Schritte c), d) und e) mittels Tauchverfahren durchgeführt werden.

**[0022]** Die verwendeten vorzugsweise unbeschichteten Medizinprodukte haben eine Struktur, welche nicht vollflächig ist, sondern Aussparungen oder Zwischenräume zwischen innerer und äußerer Oberfläche aufweist.

**[0023]** Der Bezug auf innere und äußere Oberflächen läßt erkennen, dass die Medizinprodukte oder auch bestimmte Teile von Medizinprodukten, welche bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden können, vorzugsweise eine röhrenförmige Struktur besitzen. Die zu beschichtenden Medizinprodukte oder Teile davon sind vorzugsweise länglich und innen hohl, so dass röhrenförmige, spiralförmige, netzartige, geflochtene und/oder gitterartige Strukturen bevorzugt sind. Dabei ist die Hülle oder Wand nicht massiv, sondern weist offene Stellen bzw. Zwischenräume, Aussparungen oder auch Vertiefungen auf, wie sie beispielsweise bei einer zirkularen Gitterstruktur oder einem Stent zwischen den einzelnen Streben anzutreffen sind. Bevorzugte Medizinprodukte sind Gefäßstützen, insbesondere Stents.

**[0024]** Unter dem Begriff "Teile von Medizinprodukten" ist nicht zu verstehen, dass beispielsweise nur ein Teilstück eines Stent beschichtet wird oder beispielsweise ein Stent nur teilweise beschichtet wird, sondern darunter ist zu verstehen, dass ein konkretes Bauteil eines Medizinproduktes beschichtet wird, wobei die Beschichtung so durchgeführt werden kann, dass das konkrete Bauteil als Einzelteil beschichtet wird und als beschichtetes Bauteil in dem Medizinprodukt verwendet wird oder das vollständige Medizinprodukt bei dem Verfahren eingesetzt wird und dabei jedoch nur das konkrete Einzelteil beschichtet wird. Als Medizinprodukte gelten beispielsweise Gefäßstützen und als Teile von Medizinprodukten beispielsweise ein Ballon eines Katheters

oder der Führungsdraht (guide wire) eines Katheters. Ferner können beispielsweise auch Kanülen, künstliche Darmausgänge, Implantate für den Halsbereich, die einem Menschen zum Sprechen verhelfen, der keinen Kehlkopf mehr hat, oder auch Bifurkationsstents, wo in einem Ast direkt an der Verzweigung ein Aneurisma liegt, mittels der erfindungsgemäßen Verfahren beschichtet werden.

**[0025]** Derartige erfindungsgemäß einsetzbare Medizinprodukte können einerseits beschichtet werden, indem auf dem massiven Material, beispielsweise den einzelnen Streben eine Beschichtung aufgetragen wird und andererseits, indem die Zwischenräume mit einer polymeren Schicht überdeckt werden. Diese polymere Schicht über diese Zwischenräume liegt nicht direkt auf massivem Material des Medizinproduktes auf, sondern vermag aufgrund der Polymereigenschaften die Zwischenräume zu überdecken. Somit können sämtliche Teile von Medizinprodukten oder Medizinprodukte als Ganzes erfindungsgemäß beschichtet werden, welche eben solche Öffnungen, Lücken, Aussparungen oder Zwischenräume in der Oberflächenstruktur aufweisen.

**[0026]** Die Beschichtung der massiven Teile beispielsweise der einzelnen Streben von Gefäßstützen erfolgt vorzugsweise mittels Sprühverfahren und die erhaltene Schicht ist deutlich dünner als die darauffolgende vollflächige Beschichtung. Bei der ersten Beschichtung, d.h. bei dem Beschichtungsschritt b) werden somit die Öffnungen, Lücken, Aussparungen oder Zwischenräume noch nicht zumindest noch nicht vollständig überdeckt oder zugedeckt. Die vollflächige Überdeckung erfolgt erst im zweiten Beschichtungsschritt, der vorzugsweise im Tauchverfahren ausgeführt wird.

**[0027]** Der erste Beschichtungsschritt kann aber auch im Tauchverfahren, Plasmaabscheidungsverfahren oder Gasphasenbeschichtungsverfahren durchgeführt werden.

**[0028]** Bei der ersten Beschichtung wird vorzugsweise ein Polymer A und beim zweiten Beschichtungsschritt ein Polymer B eingesetzt, wobei es auch möglich ist, bei beiden Beschichtungsschritten dasselbe Polymer zu verwenden.

**[0029]** Bevorzugt ist die Verwendung eines biostabilen Polymers A für die erste Beschichtung und eines biologisch abbaubaren oder resorbierbaren Polymer B für die überdeckende zweite Beschichtung. Ferner ist bevorzugt, wenn als Polymer A ein biostabiles Polymer und als Polymer B ebenfalls ein biostabiles Polymer eingesetzt wird. Für den Fall, dass als Polymer A und Polymer B biologisch abbaubare Polymere eingesetzt werden, ist es bevorzugt, wenn unter der ersten Schicht aus Polymer A eine hämokompatible Schicht aufgebracht wird. Eine solche hämokompa-

tible Schicht wird vorzugsweise kovalent an die unbeschichtete Oberfläche des Medizinproduktes gebunden oder mittels Quervernetzung z.B. mit Glutardialdehyd auf der Oberfläche des Medizinproduktes immobilisiert.

**[0030]** Diese unterste hämokompatible Schicht wird aus folgenden bevorzugten Stoffen hergestellt: Heparin nativen Ursprungs als auch regioselektiv hergestellte Derivate unterschiedlicher Sulfatierungsgrade und Acetylierungsgrade im Molekulargewichtsbereich von dem für die antithrombotische Wirkung verantwortlichen Pentasaccharides bis zum Standardmolekulargewicht des käuflichen Heparins von ca. 13kD, Heparansulfate und seine Derivate, Oligo- und Polysaccharide der Erythrocytenglycolcalix, Oligosaccharide, Polysaccharide, vollständig desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, N-carboxymethyliertes und/oder partiell N-acetyliertes Chitosan, Polyacrylsäure, Polyetheretherketone, Polyvinylpyrrolidon, und/oder Polyethylenglykol sowie Mischungen dieser Substanzen.

**[0031]** Ferner ist bevorzugt, wenn als Polymer A und Polymer B gleiche Polymere eingesetzt werden. Als gleiche Polymere werden beispielsweise Polymere einer Substanzklasse bezeichnet, welche geringe strukturelle Unterschiede aufweisen wie beispielsweise ein Polyethersulfon mit einer Pentamethyleneinheit als Polymer A und ein Polyethersulfon mit einer Hexamethyleneinheit als Polymer B oder Polyacrylat als Polymer A und Polymethacrylat als Polymer B. Ferner werden als gleiche Polymere auch Polymere derselben Struktur bezeichnet jedoch mit unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften, z.B. Polylactid als Polymer A und Polyglactid als Polymer B, wobei der Polymerisationsgrad oder das Molekulargewichtsmittel von Polymer A geringer ist als von Polymer B.

**[0032]** Als biologisch stabile und nur langsam biologisch abbaubare Polymere können genannt werden: Polyacrylsäure und Polyacrylate wie Polymethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyacrylamid, Polyacrylonitrile, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide, Polycarbonate, Polycarbonate, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide, Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyvinylaromaten, Polyvinylester, Polyvinylpyrrolidone, Polyoxymethylene, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyurethane, Polyolefin-Elastomere, Polysobutylene, EPDM-Gummis, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosan, Polyethylenterephthalat, Polyvalerate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Rayon, Rayontriacetate, Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate, Celluloseacetat-butyrat, Ethylvinylacetat-copolymere, Polysulfone, Polyethersulfone, Epoxyharze, ABS-Harze, EPDM-Gummis, Silicone wie Polysiloxane, Polyvinyl-

halogene und Copolymere, Celluloseether, Cellulosetriacetate, Chitosan, Chitosanderivate, polymerisierbare Öle wie z.B. Leinöl und Copolymere und/oder Mischungen derselben.

**[0033]** Als biologisch abbaubare oder resorbierbare Polymere können beispielsweise verwendet werden: Polyvalerolactone, Poly- $\epsilon$ -Decalactone, Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide, Poly- $\epsilon$ -caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-para-dioxanone, Polyanhydride wie Polymaleinsäureanhydride, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly-b-Maleinsäure Polycaprolactonbutyl-acrylate, Multiblockpolymere wie z.B. aus Oligocaprolactondiole und Oligodioxanondiole, Polyetherester-multiblockpolymere wie z.B. PEG und Poly(butylenterephthalat. Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethyl-carbonate Polycaprolacton-glycolide, Poly(g-ethylglutamat), Poly(DTH-Iminocarbonat), Poly(DTE-co-DT-carbonat), Poly(Bisphenol A-iminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycol-säuretrimethylcarbonate, Polytrimethylcarbonate, Polyiminocarbonate, Poly(N-vinyl)-Pyrrolidon, Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan] Polyhydroxypentansäure, Polyanhydride, Polyethylenoxid-propylenoxid, weiche Polyurethane, Polyurethane mit Aminosäurereste im Backbone, Polyetherester wie das Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren Copolymere, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, protein-basierende Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, modifiziertes Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure, Actinsäure, modifiziertes und unmodifiziertes Fibrin und Casein, Carboxymethylsulfat, Albumin, desweiteren Hyaluronsäure, Heparansulfat, Heparin, Chondroitinsulfat, Dextran, b-Cyclodextrine, und Copolymere mit PEG und Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen Collagen-N-Hydroxysuccinimid, Modifikationen und Copolymere und/oder Mischungen der vorgenannten Substanzen.

**[0034]** Ferner ist bevorzugt, dass bei dem zweiten vollflächigen Beschichtungsschritt keine glatte oder plane äußere Oberfläche resultiert, sondern beispielsweise bei einem Stent die Stentstruktur, d.h. die Struktur der Streben erkenntlich bleibt. Dies hat den Vorteil, dass die äußere zur Gefäßwand gerichtete beschichtete Oberfläche der Gefäßstütze eine gewellte und unebene Struktur aufweist, wodurch ein besserer Halt im Gefäß garantiert wird.

**[0035]** Ferner ist bevorzugt, wenn der zweite Beschichtungsschritt in zwei Stufen abläuft. Die zu beschichtenden Medizinprodukte sind zumeist vorzugs-

weise röhrenförmig mit zumindest einem offenen Ende an einer Seite zumeist jedoch an beiden Seiten. Dieses Medizinprodukt wird vorzugsweise zur Ausführung des zweiten Beschichtungsschritts [Schritte c), d) und e)] auf einen Stab oder Stift gewünschten Durchmessers aufgesetzt und in ein geeignetes Lösungsmittel getaucht. Der Stab oder Stift hat den Durchmesser, der dem gewünschten späteren Innendurchmesser des Medizinproduktes nach erfolgter Beschichtung entsprechen soll.

**[0036]** Bevorzugt ist ferner, wenn das Medizinprodukt mit Hilfe des Tauchverfahrens derart beschichtet wird, dass die von außen aufgezoogene Schicht auf der Innenseite des Medizinproduktes eine glatte, gleichmäßige Beschichtung ergibt und auf der Außenseite die Oberflächenstruktur des Medizinproduktes unter der Beschichtung hervortritt bzw. beibehalten werden kann.

**[0037]** Als Lösungsmittel werden vorzugsweise solche gut benetzenden organischen Lösungsmittel verwendet, welche das Polymer B gut lösen. Das verwendete Lösungsmittel kann bereits das Polymer B in einer geringen Konzentration enthalten, so dass die Viskosität der Lösung noch derart gering ist, dass eine gute und vollständige Benetzung insbesondere der inneren Oberfläche des Medizinproduktes erfolgt. Die Konzentration des Polymeren B in dem zur Benetzung verwendeten Lösungsmittel gemäß Schritt c) ist geringer als die Konzentration des Polymeren B in der zur Beschichtung verwendeten Lösung gemäß Schritt d) und e). Als Lösungsmittel werden Lösungsmittel mit geringem Dampfdruck bevorzugt wie Aceton, THF, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Methanol, Ethanol, Ether, Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Benzol, Toluol, Essigsäureethylester oder Essigsäure eingesetzt.

**[0038]** Der Benetzungsschritt c) hat den Vorteil, dass dadurch der Einschluß von Luftblasen in der vollflächigen Polymerschicht aus Polymer B vermieden wird und eine intensive Anhaftung bzw. Verschmelzung der Polymerschicht aus Polymer A und der Polymerschicht aus Polymer B stattfindet.

**[0039]** Anstelle des Benetzungsschrittes oder zusätzlich zu dem Benetzungsschritt können die beiden Polymerschichten unter Einwirkung von Wärme miteinander verschmolzen werden.

**[0040]** Das mit Lösungsmittel benetzte oder bereits mit einer verdünnten Lösung des Polymeren B benetzte oder teilweise beschichtete Medizinprodukt wird dann mit einer konzentrierteren Lösung des Polymeren B vollflächig beschichtet. Dies kann geschehen, indem man das Medizinprodukt in eine konzentriertere Tauchlösung überführt oder die verdünnte Lösung des Polymeren B aufkonzentriert, wobei die erste Ausführungsform bevorzugt ist.

**[0041]** Ferner ist bevorzugt, wenn die Benetzungslösung und die Beschichtungslösung dasselbe Lösungsmittel enthält, wobei dies aber nicht zwingend der Fall sein muss. Wichtig ist jedoch, dass das Lösungsmittel für die Benetzungslösung und das Lösungsmittel für die vollflächige Beschichtung gemäß Schritt d) und e) miteinander mischbar sind und vorzugsweise das Polymere B gleichgut lösen oder nicht zu einer Fällung des Polymeren B oder zu einer Trübung der Beschichtungslösung führen.

**[0042]** Die Sprüchlösung für die erste Beschichtung enthält vorzugsweise eine Polymerkonzentration an Polymer A von 0,01 bis 80Gew.-%, bevorzugt von 0,1 bis 50Gew.-%, insbesondere bevorzugt von 0,5 bis 25Gew.-%.

**[0043]** Die Schichtdicke dieser ersten unteren vorzugsweise im Sprühverfahren aufgebrauchte Schicht liegt bevorzugt zwischen 0,0001 und 1000 µm, weiter bevorzugt zwischen 0,001 und 500µm und insbesondere bevorzugt zwischen 0,1 und 250µm.

**[0044]** Die Konzentration an Polymer B in der Tauchlösung für die vollflächige Beschichtung liegt vorzugsweise zwischen 0,1 und 80Gew.-%, weiter bevorzugt zwischen 5 und 50Gew.-% und insbesondere bevorzugt zwischen 10 und 20Gew.-%.

**[0045]** Die Schichtdicke der zweiten Polymerschicht aus dem Polymer B optional enthaltend einen oder mehrere pharmakologische Wirkstoffe liegt vorzugsweise zwischen 0,1 und 1500 µm, weiter bevorzugt zwischen 1 und 1000 µm und insbesondere bevorzugt zwischen 2 und 500 µm.

**[0046]** Ferner ist bevorzugt, wenn die äußere Schicht auf der inneren Oberfläche des Medizinproduktes aus einem anderen Polymeren B' besteht wie auf der äußeren Oberfläche, welche beispielsweise mit dem Polymer B" beschichtet ist. Derartige Beschichtungen lassen sich realisieren, indem beispielsweise das Medizinprodukt auf einen Stift oder Stab aufgesetzt wird, der einen geringen Durchmesser als das Medizinprodukt selbst hat und danach innere sowie äußere Oberfläche des Medizinproduktes mit dem Polymer B' beschichtet werden und danach ein weiterer Beschichtungsschritt folgt, wo nur noch die äußere Oberfläche mit dem Polymer B" beschichtet werden kann, da der Zwischenraum zwischen innerer Oberfläche des Medizinproduktes und Oberfläche des Stiftes oder Stabes bereits vollständig mit dem Polymer B' ausgefüllt ist. Eine andere Möglichkeit besteht darin, einen Stift oder Stab zu verwenden, der denselben Durchmesser wie das Medizinprodukt hat und die äußere Oberfläche sowie die Zwischenräume mit einem Polymer B' beschichtet werden und danach im Inneren des Medizinproduktes eine weitere Beschichtung angewendet wird, welche zur Aufbringung des Polymeren B" dient.

**[0047]** Die Aufbringung der ersten unteren und dünnen Beschichtung ist insbesondere vorteilhaft bei dem Einsatz von Medizinprodukten aus Metall, Metallsalzen, Metalllegierungen oder Mischungen der vorgenannten Materialien, um vor Ionenaustritt, Korrosion sowie der Bildung von Lokalelementen zu schützen. Diese erste untere Schicht kann weggelassen werden, wenn Medizinprodukte aus nicht metallischen Materialien wie beispielsweise Kunststoffe (z.B. Teflon) eingesetzt werden. In einem solchen Fall kann die vollflächige Beschichtung mit dem Material des Medizinproduktes verschmelzen.

**[0048]** Bei weiteren bevorzugten Ausführungsformen werden Lösungen des Polymers A und/oder des Polymers B verwendet, welche ferner mindestens einen antiproliferativen, antimigrativen, antiangiogenen, antiinflammatorischen, antiphlogistischen, zytostatischen, zytotoxischen und/oder antithrombotischen Wirkstoff enthalten. Dieser Wirkstoff kann in kovalent gebunden Form oder in adhäsiv oder ionisch gebunden Form enthalten sein. Dadurch werden beschichtete Medizinprodukte erhalten, welche mindestens einen Wirkstoff in der Polymerschicht aus Polymer A und/oder vorzugsweise mindestens einen Wirkstoff in der Polymerschicht aus Polymer B enthalten, vorzugsweise in Form einer wirkstofffrei-setzenden Schicht (drug release system). Natürlich ist es auch möglich, den oder die Wirkstoffe in einem weiteren Beschichtungsschritt auf die erste oder bevorzugt zweite Schicht aufzutragen, so dass eine weitere Wirkstoffschicht vorhanden ist.

**[0049]** Die Konzentration pro Wirkstoff liegt vorzugsweise im Bereich von 0,001–500mg pro cm<sup>2</sup> beschichteter Oberfläche des Medizinproduktes.

**[0050]** Der oder die Wirkstoffe können sich je nach Beschichtungsverfahren unter, in und/oder auf der ersten und/oder zweiten Polymerschicht befinden. Als antiproliferative, antimigrative, antiangiogene, antiinflammatorische, antiphlogistische, zytostatische, zytotoxische und/oder antithrombotische Wirkstoffe können bevorzugt eingesetzt werden: Sirolimus (Rapamycin), Everolimus, Pimecrolimus, Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Dunaimycin, Ascomycin, Bafilomycin, Erythromycin, Midecamycin, Josamycin, Concanamycin, Clarithromycin, Troleandomycin, Folimycin, Cerivastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Etobosid, Teniposid, Nimustin, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Estramustin, Melphalan, Ifosfamid, Tropfosfamid, Chlorambucil, Bendamustin, Dacarbazin, Busulfan, Procarbazine, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepe, Daunorubicin, Doxorubicin, Aclarubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Idarubicin, Bleomycin, Mitomycin, Dactinomycin, Methotrexat, Fludarabin, Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Cladribin, Mercaptopurin, Thio-

guanin, Cytarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Capecitabin, Docetaxel, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Amsacrin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Aldesleukin, Tretinoin, Asparaginase, Pegasparsin, Anastrozol, Exemestan, Letrozol, Formestan, Aminoglutethemid, Adriamycin, Azithromycin, Spiramycin, Cepharantin, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Epothilone A und B, Mitoxantrone, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, b-myc-Antisense, Betulinsäure, Camptothecin, PI-88 (sulfatiertes Oligosaccharid), Melanocyte-stimulating hormon ( $\alpha$ -MSH), aktiviertes Protein C, IL1- $\beta$ -Inhibitor, Thymosin  $\alpha$ -1, Fumarsäure und deren Ester, Calcipotriol, Tacalcitol, Lapachol,  $\beta$ -Lapachon, Podophyllotoxin, Betulin, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon  $\alpha$ -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Filgrastim, Macrogol, Dacarbazin, Basiliximab, Daclizumab, Selectin (Cytokinantagonist), CETP-Inhibitor, Cadherine, Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NFkB, Angiopeptin, Ciprofloxacin, Camptothecin, Fluroblastin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF-Antagonisten, Probuco, Prostaglandine, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scopolectin, Colchicin, NO-Donoren wie Pentaerythryl-tetranitrat und Synoimine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen, Staurosporin,  $\beta$ -Estradiol,  $\alpha$ -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Fosfestrol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrphostine), Cyclosporin A, Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- $\alpha$ -Hydroxy-Paclitaxel, Baccatin, Taxotere, synthetisch hergestellte als auch aus nativen Quellen gewonnene macrocyclische Oligomere des Kohlenstoffoxids (MCS) und seine Derivate, Mofebutazon, Acemetacin, Diclofenac, Lonazolac, Dapson, o-Carbamoylphenoxycyessigsäure, Lidocain, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Chloroquinphosphat, Penicillamin, Tumstatin, Avastin, D-24851, SC-58125, Hydroxychloroquin, Aurano-fin, Natriumurothiomalat, Oxaceprol, Celecoxib,  $\beta$ -Sitosterin, Ademetonin, Myrtecin, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, Benzocain, Aescin, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocin, Nocardazole, S 100 Protein, Bacitracin, Vitronectin-Rezeptor Antagonisten, Azelastin, Guanidylcyclase-Stimulator Gewebsinhibitor der Metallproteinase-1 und 2, freie Nukleinsäuren, Nukleinsäuren in Virenüberträger inkorporiert, DNA- und RNA-Fragmente, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-2, Antisense Oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1, Wirkstoffe aus der Gruppe der Antibiotika wie Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefotixin, Tobramycin, Gentamycin, Penicilline wie Dicloxacillin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Antithrombotika wie Argatroban, Aspirin, Abciximab, synthetisches Antithrombin, Bivalirudin, Coumadin, Enoxoparin, desulfatiertes und N-acety-

liertes Heparin, Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembranrezeptor, Faktor X<sub>a</sub>-Inhibitor Antikörper, Heparin, Hirudin, r-Hirudin, PPACK, Protamin, Natriumsalz der 2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren wie Dipyridamol, Trepidil, Nitroprusside, PDGF-Antagonisten wie Triazolopyrimidin und Seramin, ACE-Inhibitoren wie Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, Thioproteaseinhibitoren, Prostacyclin, Vapiprost, Interferon  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ , Histaminantagonisten, Serotoninblocker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren wie p65, NF- $\kappa$ B oder Bcl-xL-Antisense-Oligonukleotiden, Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol, Vitamin B1, B2, B6 und B12, Folsäure, Tranirast, Molsidomin, Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Boswellinsäuren und ihre Derivate, Leflunomid, Anakinra, Etanercept, Sulfasalazin, Etoposid, Dicloxacyllin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procainimid, D24851, SC-58125, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotolol, Amidoron, natürliche und synthetisch hergestellte Steroide wie Bryophyllin A, Inotodiol, Maquirosid A, Ghalakinosid, Mansonin, Streblosid, Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason, nichtsteroidale Substanzen (NSAIDS) wie Fenopofen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin, Antimykotika wie Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin, des weiteren natürliche Terpenoide wie Hippocaeosculin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodioldide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Bruceanole A, B und C, Bruceantinoside C, Yadanzioside N und P, Isoleoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A, B, C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Zeorin, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6- $\alpha$ -Senecioyloxychaparrin, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolid, des weiteren Cymarin, Apocymarin, Aristolochsäure, Anopterin, Hydroxyanopterin, Anemonin, Protoanemonin, Berberin, Cheliburinchlorid, Cictoxin, Sinococulin, Bombrestatin A und B, Cudraiso flavon A, Curcumin, Dihydronitidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxypregnadien 3,20-dion, Bilobol, Ginkgol, Ginkgolsäure, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol, Glykosid 1a, Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoricidin, Margetin, Pancratistatin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Aristolactam-All, Bisparthenolidin, Periplocosid A, Ghalakinosid, Ursolsäure, Deoxyprospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, Sphatheliachromen, Stizophyllin, Man-

sonin, Streblosid, Akagerin, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarensin, Berberin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylariciresinol, Syringaresinol, Umbelliferon, Afromoson, Acetylvismion B, Desacetylvismion A, Vismion A und B und schwefelhaltige Aminosäuren wie Cystin sowie Salze, Hydrate, Solvate, Enantiomere, Racemate, Enantiomerengemische, Diastereomerengemische und Mischungen der vorgenannten Wirkstoffe.

**[0051]** Die erfindungsgemäßen Verfahren sind zur Beschichtung von beispielsweise Gefäßstützen, Stents, Führungsdrähte, Spiralen, Katheter, Kanülen, Schläuche sowie allgemein röhrenförmigen Implantaten geeignet. Sofern expandierbare Medizinprodukte eingesetzt werden, erfolgt die Beschichtung vorzugsweise im expandierten Zustand.

**[0052]** Die beschichteten Medizinprodukte werden insbesondere zur Offenhaltung aller gangartigen Strukturen eingesetzt, beispielsweise von Harnwegen, Speiseröhren, Luftröhren, Gallenwegen, Blutgefäßen im gesamten Körper einschließlich Gehirn, Duodenum, Pylorus, Dünn- und Dickdarm, künstliche Ausgänge oder Anschlüsse jeder Art.

**[0053]** Somit sind die beschichteten Medizinprodukte zur Verhinderung, Verminderung oder Behandlung von Stenosen, Restenosen, Arteriosklerose, Ateiosklerose, Gefäßverschlüsse, Gefäßverengungen sowie zur Offenhaltung künstlicher oder natürlicher Ausgänge und Körperöffnungen geeignet.

**[0054]** Ferner ist bevorzugt, wenn die Beschichtung über die Länge des Medizinproduktes hinausgeht und nicht mit den Enden des Medizinproduktes abschließt.

**[0055]** Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich überraschenderweise gezeigt hat, dass es zur Beschichtung von Stents aber auch von anderen biostabilen wie biodegradierbaren Medizinprodukten, ein Verfahren gibt, mit dem die beschriebenen Nachteile des Standes der Technik verhindert werden. Das besonders problematische Ablösen der Hülle, das Fixieren im Gefäß, das Durchstoßen der Schicht an den Rändern und den die Gewebsirritationen verursachenden Kontakt zwischen Metall und Gefäßwand lassen sich mit diesem erfindungsgemäßen Verfahren vermeiden. Dabei erhält die den Stent umgebende Hülle die Flexibilität des Stents, trägt aber gleichzeitig zur mechanischen Festigkeit des Medizinproduktes bei. Es besteht mit diesem zusätzlich die Möglichkeit gezielt Wirkstoffe seitenspezifisch einzubringen, so z.B. ein Cytostatikum, dass von der äußeren Oberfläche in die Gefäßwand diffundieren kann und ein Antibiotikum in der Innenfläche des Medizinproduktes Infektionen verhindert.



**[0056]** Weitere Additive sind möglich, z.B. Substanzen, wie Bariumsulfat oder Edelmetalle, die ein implantiertes derart beschichtetes Medizinprodukt röntgenographisch sichtbar machen können. Des Weiteren lassen sich die Außenfläche und die Innenfläche mit unterschiedlichem Material ummanteln wie oben ausgeführt. So lässt sich beispielsweise ein Medizinprodukt herstellen, dass auf der Außenseite eine hydrophobe Polymerhülle besitzt, während die Innenfläche aus hydrophilem Polymer besteht.

**[0057]** Dieses Verfahren bietet daher eine Vielfalt von Möglichkeiten, Medizinprodukte durch Variation und Kombination jedwede biostabile und biodegradierbare Beschichtungs-Materialien mit und ohne Additive auf Medizinprodukte im Bedarfsfall in Form einer Hülle aufzubringen.

**[0058]** Das Problem der möglichen Ablösung vom Medizinprodukt wird verhindert, indem man den Stent nicht wie in WO2005/030086 beschrieben vom Innenraum aus vollständig beschichtet, sondern die polymere Haut von der Außenseite anbringt. Obwohl die Beschichtung von außen aufgebracht wird, ist die Stentinnenseite glatt und mit einer lückenlosen Polymerschicht ausgekleidet, während sich auf der ebenfalls beschichteten Außenseite ein ebenfalls lückenloser durchgängiger Überzug befindet. Die Unebenheiten der Oberflächenstruktur, beim Stent in Form der Stentstreben, bleiben als Unebenheit unter der Beschichtung erhalten und heben sich hervor, ohne dass es in der Beschichtung an irgendeiner Stelle zu Lücken kommt. So wird trotz beidseitigem und vollflächigem Überzug die Fixierung im Gefäß ermöglicht.

**[0059]** Mit Hilfe des hier beschriebenen Verfahrens wird erreicht, dass zum einen das Ablösen der Beschichtung nicht möglich ist, da die Beschichtung mit dem Implantat eine feste Einheit bildet und zum anderen die Fixierung des beschichteten Stents auch unter den extremsten Bedingungen gewährleistet wird. Gewebsirritationen können nicht auftreten, da das Metall keinen Kontakt zum Gewebe hat.

**[0060]** Jedes Implantat unabhängig von Form und Material kann auf diese Weise vollständig oder unvollständig mit einem durchgängigen Überzug versehen werden.

**[0061]** Wichtig ist, dass mit Hilfe dieses Verfahrens der Überzug ein integraler Bestandteil des Implantates wird, so dass unter keinen Umständen eine Separierung von Polymerschicht und Stent bzw. eine Ablösung der Polymerschicht vom Stent erfolgen kann. Gleichzeitig kann der Überzug zur mechanischen Festigkeit eines Implantates beitragen ohne seine Flexibilität zu beeinträchtigen.

**[0062]** Das erfindungsgemäße Verfahren zur vollständigen flächendeckenden Beschichtung wird be-

vorzugt in drei voneinander getrennten Verfahrensschritten angewendet.

**[0063]** Im ersten Schritt werden nur die Bestandteile des Implantates und nicht die Freiräume gleichmäßig und in dünner Schicht mit einer Sprühhöhlung, die das ausgewählte Polymere A enthält, beschichtet. Die Sprühbeschichtung ist wichtig für den nächsten Schritt des vollflächigen Beschichtens.

**[0064]** Das Polymer kann synthetischer oder natürlicher Herkunft sein oder auch aus Mischungen aus verschiedenen biodegradierbaren und/oder bioabbaubaren Polymeren bestehen. Die Beimischung eines oder mehrerer Wirkstoffe, die den Heilungsprozess durch langsamen Release unterstützen können, lassen sich zufügen. Geeignete Wirkstoffe sind je nach Erkrankung auszuwählen, z.B. Entzündungshemmer, Cytostatika und Cytotoxika, Antibiotika, Antimykotika, Fungizide sowie die oben genannten Wirkstoffe.

**[0065]** Der zweite Schritt, indem das sprühbeschichtete Implantat flächendeckend überzogen wird, erfolgt bevorzugt als Tauchprozess. Dazu wird das Implantat bzw. Medizinprodukt auf ein in Größe und Form passendes Cover-Werkzeug wie ein Fingerling auf einen Finger aufgezogen, doch so, dass es nicht verrutschen kann. Es darf auch nicht so fest sitzen, dass es deformiert wird. Die Wahl des selbstverständlich nicht rostenden Materials des Beschichtungswerkzeuges ist dabei auch nicht unwichtig. Die spezifische Wärmekapazität des Werkzeuges beeinflusst auch beispielsweise das Verdunsten des Lösungsmittels aus der Tauchlösung, so dass Dicke und Gleichmäßigkeit des Überzuges beeinträchtigt werden können.

**[0066]** Der Tauchprozess selbst ist vorzugsweise zweistufig. Zuerst wird das auf dem Werkzeug aufgebraute Implantat in reines Lösungsmittel bzw. in eine stark verdünnte Lösung des Polymers, das als Überzug vorgesehen ist, getaucht. Die vorhandene Sprühbeschichtung dient als Korrosionsbarriere zwischen metallischem Implantat und einem metallischem Coverwerkzeug und hat zudem die wichtige Funktion, einen gewissen Abstand zwischen der unbeschichteten Oberfläche des Medizinproduktes und dem im Medizinprodukt befindlichen Stift oder Stab zu erzeugen.

**[0067]** Zum einen lassen sich aus dieser Lösung die beim Eintauchen eines Körpers in eine Flüssigkeit sich bildenden Luftblasen in der nicht viskosen Lösung entfernen, zum anderen wird so die Haftung der eigentlichen und viskosen Cover-Lösung durch Anlösen erhöht. Essentiell für das Covering ist der durch die Sprühbeschichtung erreichte Abstand zwischen Implantat und Werkzeug, da nur so die Coverlösung enthaltend Polymer B durch Kapillarwirkung an die

Innenseite des Implantats gelangt und das flächendeckende Covering von innen möglich wird.

**[0068]** Das Implantat erhält damit die auf der Innenseite glatte einheitliche Fläche, die erforderlich ist, z.B. damit der Schleimabfluß gegeben ist. An der Außenseite dagegen heben sich unter der Polymerschicht die Bestandteile des Implantats hervor, was und auch unter den extremen Bedingungen, die z.B. im Esophagus oder in der Trachea entstehen können, dem Implantat Halt gibt.

**[0069]** Mit diesem Verfahren ist es zudem machbar, die Außenseite mit einem anderen polymeren Material zu versehen, als die Innenseite. So lässt sich z.B. für den Trachea-Stent die Innenseite zusätzlich mit einem hydrophilen Polymer überziehen. Damit kann man den Schleimabfluß noch verbessern.

**[0070]** Zusätzlich hat man auch hier die Möglichkeit, geeignete Wirkstoffe in den Überzug mit einzubringen, die ebenfalls auf der Außenseite andere sein können als auf der Innenseite.

**[0071]** Um noch zu verhindern, dass es an den Implantatenden zu Verletzungen kommen kann, ist ein weiterer Schritt vorteilhaft. Der nach dem Tauchverfahren erhaltene Überzug wird nicht in Höhe des Implantates gekürzt, sondern es wird an beiden Enden ein Überstand gelassen, der nun in diesem letzten Arbeitsgang um den Implantatrand umgelegt wird. Unter der Einwirkung von Druck und Wärme wird der umgeschlagene Überstand in die darunter liegende Schicht integriert. Anschließend ist keine Schnittkante mehr zu erkennen. Der umgelegte Rand und der darunterliegende Überzug sind verschmolzen. Nur so besteht keine Gefahr mehr, dass sich der Überzug am Rande lösen kann. Ein weiterer Vorteil ist, dass der dickere Überzug sich nicht so leicht beschädigen lässt. Dies kann immer wieder geschehen, wenn z.B. ein Trachea-Stent bei einem Husten so mitbewegt wird, dass Strutenden durch die dünnere Beschichtung stoßen können. Als Folge kommt es zu Verletzungen an der Trachea durch den freigelegten Endpunkt aber auch zu einer Schwachstelle in der Beschichtung, die weitere Schwachstellen nach sich ziehen kann.

**[0072]** Mit Hilfe dieses Vorganges wird das verhindert, da der umgelegte Rand mit dem darunter gelegenen Material zu einer einzigen einheitlichen Schicht verschmilzt. Die dickere Randschicht ermöglicht zusätzlich neben der erhöhten Sicherheit auch das Anbringen von Vorrichtungen, so zum Beispiel zur Entfernung des Implantats, die unter den Rand migelegt werden können und mitversiegelt werden. Unter den Rand des umgeschlagenen Überzuges lassen sich auch Wirkstoffe einbringen, die dann aus diesem Depot langsam entweichen.

**[0073]** Ebenso besteht die Möglichkeit zur Verbesserung der Röntgensichtbarkeit beispielsweise dadurch, Schwermetallsalze oder Edelmetalle in den dickeren Rändern aber auch im gesamten Überzug einzubringen, ohne dass sich Lokalelemente bilden können, die bei direktem Kontakt zwischen den Metallen ohne weiteres entstehen können.

**[0074]** Somit hat sich gezeigt, dass die hierin beschriebenen Verfahren die oben beschriebenen Nachteile von bekannten Endoluminalprothesen vollständig beheben. Dabei sind die Variationsmöglichkeiten bezüglich Form und Material des Implantats sowie Beschichtungsmaterial und Wirkstoffe unbegrenzt und ergeben sich vor allem aus sinnvollen dem Patienten zugute kommenden Kombinationen.

**[0075]** So ist beispielsweise bis heute der Einsatz von Stents zum Zurückdrängen von Gallengangkarzinomen nicht üblich. Doch kann nur in ca. 10% der Fälle die chirurgische Radikaloperation durchgeführt werden. Die Lebenserwartung dieser Patienten liegt bei durchschnittlich 1 Jahr. Der Einsatz eines mit Hilfe dieses Verfahrens vollständig beschichteten und für den Gallengang geeigneten Implantates, welches z.B. ein Chemotherapeutikum enthält, könnte die Tumorbildung verlangsamen oder sogar stoppen und würde somit zumindest eine lebensverlängernde Maßnahme darstellen.

**[0076]** Ferner lässt sich die erfindungsgemäße Beschichtung auch im vasculären System nutzen. Bei der Aneurismenbildung beispielsweise so, dass die Beschichtung verhindert, dass das Blut in die Ausbuchtung fließen kann. Als weiteres Beispiel kann ein solches Medizinprodukt als Grundlage für Tissue engineering dienen.

#### Ausführungsbeispiel

Beispiel 1: Vorbeschichtung von Stents mit Sprühvorgang

**[0077]** An den Stab des Überkopfrührers wird mittels einer fest fixierten Wäscheklammer ein Stent befestigt und der Motor auf die Drehzahl 20 U/min eingestellt. Mit sehr langsamen Auf- und Abbewegungen der Pistole wird der Stent mit einer 1 %igen Polyurethanlösung eingesprüht. Die Sprühzeit ist von der Stentgröße abhängig. Durch das Aufsprühen wird der Stent gräulich-matt, so dass man eine optische Sprühkontrolle durchführen kann. Wenn die eine Hälfte fertig ist, dann wird der Stent abgenommen auf einer Glaspetrischale trocknen gelassen, dann hängt man den Stent anders herum auf und besprüht noch einmal. Besonders wichtig ist es, dass der Rand einwandfrei besprüht ist, was durch ein zusätzliches Sprühen rundherum gewährleistet wird. Dann lässt man wieder auf der Glaspetrischale trocknen.

### Beispiel 2: Covern des gesprühten Stents durch Tauchbeschichtung

**[0078]** Polyurethan wird in THF gelöst, so dass man eine 14 %ige Lösung erhält. Ein vorbeschichteter Stent wird vorsichtig auf das passende Werkzeug aufgeschoben.

**[0079]** In das Werkzeug mit dem aufgezogenen Stent wird der Hakengriff eingeschraubt und kopfüber für ca. eine Sekunde in reines THF getaucht bis Luftblasen erscheinen, dann dreht man den Kern ein wenig hin und her, so dass die Luftblasen aufsteigen können. Dann taucht man langsam in die 14%ige Polyurethan-Lösung und dreht in der Lösung den Kern langsam hin und her. Nach 15 Sekunden zieht man den Kern wieder langsam heraus und bringt ihn sofort in die Waagerechte und dreht den Kern, damit sich das PU gleichmäßig auf dem Stent verteilt und trocknet. Wenn es nicht mehr verläuft wird der Kern aufgehängt und für eine Stunde unter dem Abzug trocknen gelassen. Dann wird der Haltegriff abgeschraubt und das Werkzeug mit dem Stent für 45 min bei 95°C im Trockenschrank getempert. Danach werden die Enden des Coverings auf dem Werkzeug mit einem Skalpell entlang der in das Werkzeug eingefrästen Rinne abgeschnitten, das überstehende PU sorgfältig entfernt und der Kern in eine 50°C warme 0,3%ige SDS-Lösung eingetaucht, um den Stent vom Werkzeug abzulösen. Unter fließendem Wasser werden sowohl Kern wie auch gecoverter Stent 2–3 min gereinigt. Der Kern wird danach gut mit Ethanol gespült, der gecoverte Stent wird nach der Wäsche unter fließendem Wasser einmal in VE-Wasser getaucht und dann für 30 min in 0,5 m NaOH gespült und anschließend sehr gründlich unter fließendem lauwarmem Wasser und in VE-Wasser gespült.

### Beispiel 3: Bördeln (Fold-over) des Randes des PU-gecoverten Stents

**[0080]** Der ca. 5 mm überstehende Rand des Coverings wird mit Ethanol abgespritzt, damit das PU nicht aufeinanderklebt. Danach wird der Stentrand in Wasser geschwenkt und dann gebördelt. Dazu wird der Stent etwas eingedrückt, der PU-Rand dann mit einer Pinzette gefasst und über den rundherum um den Stentrand zurückgeschlagen. Mit dem nassen Daumen oder Finger wird der Rand dann glatt gestrichen, bis keine Falten mehr zu sehen sind. Bei dem ganzen Vorgang ist darauf zu achten, dass der Rand nicht zu stramm umgeschlagen wird (keine Krönchenstruktur!), da sich sonst die Stentenden durch das Covering drücken können und Löcher entstehen.

### Beispiel 4: Sealen des Fold-Ovens

**[0081]** Zur einwandfreien Versiegelung des umgefalteten Randes wird dieser nun mit Druck und Hitze versiegelt. Dazu wird der Stent in Ethanol getaucht

und wieder auf das Covering-Werkzeug gezogen. Danach lässt man das Ethanol etwas trocknen, damit der Stent auf dem Werkzeug nicht mehr so hin und her rutscht. Ein Silikon-Schaum-Streifen von der Länge des Durchmessers des zu sealenden Stents wird abgeschnitten und in die dazu passende Schlauchschelle geklebt. Je eine mit Silikonschaumstreifen ausgelegte Schlauchschelle wird über die Stentenden geschoben und auf den Überwölbungen stramm gezogen. Anschließend werden sie mit dem Drehmomentschlüssel bei einem Druck von 0,85 N angezogen. Dann kommen die Stents für mindestens 4 Stunden bei 95°C in den Trockenschrank. Nach dem Abkühlen werden die Klemmen gelöst und der Stent wie in Beispiel 3 mittels Benetzen im SDS-Bad abgelöst, gereinigt und danach luftgetrocknet.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur vollflächigen Beschichtung von Medizinprodukten, wobei in einem ersten Beschichtungsschritt die Öffnungen, Löcher, Zwischenräume, Aussparungen oder Vertiefungen aufweisenden oder nicht durchgängig massiven Oberflächen des Medizinproduktes vollständig oder zumindest teilweise mit einer polymeren Beschichtung überzogen werden und in einem zweiten Beschichtungsschritt die Öffnungen, Löcher, Zwischenräume, Aussparungen, Vertiefungen oder die nicht massiven Stellen der Oberflächen mit einer polymeren Schicht überdeckt werden, so dass sich eine durchgängige polymere Beschichtung auf dem Medizinprodukt oder des Teils eines Medizinproduktes ergibt, welche die Öffnungen, Löcher, Zwischenräume, Aussparungen, Vertiefungen oder die nicht massiven Stellen der Oberflächen durchgängig überzieht.

2. Verfahren zur vollflächigen Beschichtung von Medizinprodukten gemäß Anspruch 1 umfassend die folgenden Schritte:

- Bereitstellung eines nicht vollflächigen Medizinproduktes oder nicht vollflächigen Teil eines Medizinproduktes umfassend eine innere Oberfläche und eine äußere Oberfläche mit Zwischenräumen oder Aussparungen zwischen innerer und äußerer Oberfläche,
- Beschichtung der inneren als auch äußeren Oberflächen des Medizinproduktes oder des Teils eines Medizinproduktes mit einem Polymer A,
- Benetzung der Oberfläche des mit dem Polymer A beschichteten Medizinprodukt bzw. des Teils des Medizinproduktes mit einem Lösungsmittel,
- Tauchen des benetzten Medizinproduktes oder des benetzten Teils des Medizinproduktes in eine Lösung eines Polymers B und
- vollflächige Beschichtung der gesamten inneren sowie äußeren Oberfläche des Medizinproduktes oder des Teils des Medizinproduktes, wobei auch die Zwischenräume oder Aussparungen zwischen innerer und äußerer Oberfläche mit einer polymeren Be-

schichtung eines Polymers B überzogen werden.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei der Beschichtungsschritt b) mittels Sprühverfahren ausgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, wobei bei dem Beschichtungsschritt b) die Zwischenräume oder Aussparungen nicht mit einer polymeren Schicht überzogen werden.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 2–4, wobei die Benetzung gemäß Schritt c) im Tauchverfahren durchgeführt wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 2–5, wobei das zur Benetzung verwendete Lösungsmittel gemäß Schritt c) das Polymer B in einer Konzentration enthält, welche unter der Konzentration des Polymers B in der Lösung gemäß Schritt d) liegt.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–6, wobei das Polymer A und/oder das Polymer B aus der Gruppe ausgewählt wird umfassend Polyacrylsäure und Polyacrylate wie Polymethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyacrylamid, Polyacrylonitril, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide, Polycarbonate, Polycarbonateurethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide, Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyvinylaromaten, Polyvinylester, Polyvinylpyrrolidone, Polyoxymethylene, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyurethane, Polyolefin-Elastomere, Polyisobutylene, EPDM-Gummis, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosan, Polyethylen-terephthalat, Polyvalerate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Rayon, Rayontriacetate, Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate, Celluloseacetatbutyrate, Ethylvinylacetat-copolymere, Polysulfone, Polyethersulfone, Epoxyharze, ABS-Harze, EPDM-Gummis, Silicone wie Polysiloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether, Cellulosetriacetate, Chitosan, Chitosanderivate, polymerisierbare Öle wie z.B. Leinöl und Copolymere und/oder Mischungen derselben.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–7, wobei das Polymer A und/oder das Polymer B aus der Gruppe ausgewählt wird umfassend Polyvalerolactone, Poly- $\epsilon$ -Decalactone, Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide, Poly- $\epsilon$ -caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-para-dioxanone, Polyanhydride wie Polymaleinsäureanhydride, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly-b-Maleinsäure Polycaprolactonbutyl-acrylate, Multiblockpolymere wie z.B. aus Oligocaprolactondiole und Oligodioxanondiole, Polyetherestermultiblockpolymere wie z.B. PEG und

Poly(butylenterephthalat, Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethyl-carbonate Polycaprolactonglycolide, Poly(g-ethylglutamat), Poly(DTH-Iminocarbonat), Poly(DTE-co-DTcarbonat), Poly(Bisphenol A-iminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycolsäuretrimethyl-carbonate, Polytrimethylcarbonate, Polyiminocarbonate, Poly(N-vinyl)-Pyrolidon, Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan] Polyhydroxypentan-säure, Polyanhydride, Polyethylenoxid-propylenoxid, weiche Polyurethane, Polyurethane mit Aminosäurereste im Backbone, Polyetherester wie das Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren Copolymere, Carrageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, protein-basierende Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, modifiziertes Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure, Actinsäure, modifiziertes und unmodifiziertes Fibrin und Casein, Carboxymethylsulfat, Albumin, desweiteren Hyaluronsäure, Heparansulfat, Heparin, Chondroitinsulfat, Dextran, b-Cyclodextrine, und Copolymere mit PEG und Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen Collagen-N-Hydroxysuccinimid, Modifikationen und Copolymere und/oder Mischungen der vorgenannten Substanzen.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–8, wobei unter, in und/oder auf der Schicht aus dem Polymer A und/oder unter, in und/oder auf der Schicht aus dem Polymer B mindestens ein antiproliferativer, antimigrativer, antiangiogener, antiinflammatorischer, antiphlogistischer, zytostatischer, zytotoxischer und/oder antithrombotischer Wirkstoff aufgebracht und/oder eingebracht wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei der antiproliferativer, antimigrativer, antiangiogener, antiinflammatorischer, antiphlogistischer, zytostatischer, zytotoxischer und/oder antithrombotischer Wirkstoff ausgewählt wird aus der Gruppe umfassend: Sirolimus (Rapamycin), Everolimus, Pimecrolimus, Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Dunaimycin, Ascomycin, Bafilomycin, Erythromycin, Midecamycin, Josamycin, Concanamycin, Clarithromycin, Troleandomycin, Folimycin, Cerivastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Etobosid, Teniposid, Nimustin, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Estramustin, Melphalan, Ifosfamid, Tropofosfamid, Chlorambucil, Bendamustin, Dacarbazin, Busulfan, Procarbazine, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Daunorubicin, Doxorubicin, Aclarubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Idarubicin, Bleomycin, Mitomycin, Dactinomycin, Methotrexat, Fludarabin, Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Cladribin, Mercaptopurin, Thioguanin, Cytarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Capecitabin, Docetaxel, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Amsacrin, Irinotecan, Topotecan,

Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Aldesleukin, Tretinoin, Asparaginase, Pegasparase, Anastrozol, Exemestan, Letrozol, Formestan, Aminoglutethemid, Adriamycin, Azithromycin, Spiramycin, Cepharrantin, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Epothilone A und B, Mitoxantrone, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, b-myc-Antisense, Betulinsäure, Camptothecin, PI-88 (sulfatiertes Oligosaccharid), Melanocyte-stimulating hormon ( $\alpha$ -MSH), aktiviertes Protein C, IL1- $\beta$ -Inhibitor, Thymosin  $\alpha$ -1, Fumarsäure und deren Ester, Calcipotriol, Tacalcitol, Lapachol,  $\beta$ -Lapachon, Podophyllotoxin, Betulin, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon  $\alpha$ -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Filgrastim, Macrogol, Dacarbazin, Basiliximab, Daclizumab, Selectin (Cytokinantagonist), CETP-Inhibitor, Cadherine, Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NFkB, Angiopeptin, Ciprofloxacin, Camptothecin, Fluroblastin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF-Antagonisten, Probuco, Prostaglandine, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scopolectin, Colchicin, NO-Donoren wie Pentaerythryltetranitrat und Syndnoeimine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen, Staurosporin,  $\beta$ -Estradiol,  $\alpha$ -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Fosfestrol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrphostine), Cyclosporin A, Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- $\alpha$ -Hydroxy-Paclitaxel, Baccatin, Taxotere, synthetisch hergestellte als auch aus nativen Quellen gewonnene macrocyclische Oligomere des Kohlensuboxids (MCS) und seine Derivate, Mofebutazon, Acemetacin, Diclofenac, Lonazolac, Dapson, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Lidocain, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Chloroquinphosphat, Penicillamin, Tumstatin, Avastin, D-24851, SC-58125, Hydroxychloroquin, Auranofin, Natriumaurothiomalat, Oxaceprol, Celecoxib,  $\beta$ -Sitosterin, Ademetonin, Myrtecaïn, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, Benzocain, Aescin, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocine, Nacadazole, S 100 Protein, Bacitracin, Vitronectin-Rezeptor Antagonisten, Azelastin, Guanidylcyclase-Stimulator Gewebsinhibitor der Metallproteinase-1 und 2, freie Nukleinsäuren, Nukleinsäuren in Virenüberträger inkorporiert, DNA- und RNA-Fragmente, Plaminogen-Aktivator Inhibitor-1, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-2, Antisense Oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1, Wirkstoffe aus der Gruppe der Antibiotika wie Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefotixin, Tobramycin, Gentamycin, Penicilline wie Dicloxacillin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Antiithrombotika wie Argatroban, Aspirin, Abciximab, synthetisches Antithrombin, Bivalirudin, Coumadin, Enoxoparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembranrezeptor, Faktor X<sub>a</sub>-Inhibitor Antikörper, Heparin,

Hirudin, r-Hirudin, PPACK, Protamin, Natriumsalz der 2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonsäure Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren wie Dipyramidol, Trapidil, Nitroprusside, PDGF-Antagonisten wie Triazolopyrimidin und Seramin, ACE-Inhibitoren wie Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, Thioproteaseinhibitoren, Prostacyclin, Vapiprost, Interferon  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ , Histaminantagonisten, Serotoninblocker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren wie p65, NF-kB oder Bcl-xL-Antisense-Oligonukleotiden, Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol, Vitamin B1, B2, B6 und B12, Folsäure, Tranirast, Molsidomin, Teepolyphenale, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Boswellinsäuren und ihre Derivate, Leflunomid, Anakinra, Etanercept, Sulfasalazin, Etoposid, Dicloxacyllin, Tetracyclin, Trimycinolon, Mutamycin, Procainimid, D24851, SC-58125, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotolol, Amidoron, natürliche und synthetisch hergestellte Steroide wie Bryophyllin A, Inotodiol, Maquirosid A, Ghalakinosid, Mansonin, Streblosid, Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason, nichtsteroidale Substanzen (NSAIDS) wie Fenoporfen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin, Antimykotika wie Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin, des weiteren natürliche Terpenoide wie Hippocoesculin, Baringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Bruceanole A, B und C, Bruceantinoside C, Yadanioside N und P, Isoleoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A, B, C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Zeorin, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-alpha-Seneciolyoxychapparin, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolid, des weiteren Cymarin, Apocymarin, Aristolochsäure, Anopterin, Hydroxyanopterin, Anemonin, Protoanemonin, Berberin, Cheliburinchlorid, Cictoxin, Sinococulin, Bombrestatin A und B, Cudraisofflavin A, Curcumin, Dihydroneitidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxyregnadien 3,20-dion, Bilobol, Ginkgol, Ginkgolsäure, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol, Glykosid 1a, Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoridicin, Margetin, Pancreatistatin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Aristolactam-All, Bisparthenolidin, Periplocosid A, Ghalakinosid, Ursolsäure, Deoxyprospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblosid, Akagerin, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin,

Usambarensin, Berberin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylariciresinol, Syringaresinol, Umbelliferon, Afromoson, Acetylvismion B, Desacetylvismion A, Vismion A und B und schwefelhaltige Aminosäuren wie Cystin sowie Salze, Hydrate, Solvate, Enantiomere, Racemate, Enantiomergemische, Diastereomergemische und Mischungen der vorgenannten Wirkstoffe.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–10, wobei das zu beschichtende Medizinprodukt oder der zu beschichtende Teil des Medizinprodukts eine röhrenförmige, spiralförmige, netzartige, geflochtene und/oder gitterartige Struktur aufweist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–11, wobei es sich bei dem zu beschichtenden Medizinprodukt oder dem zu beschichtenden Teil des Medizinprodukts um eine Gefäßstütze Stent, Führungsdraht, Spirale, Katheter, Kanüle, Schläuche sowie röhrenförmige Implantate handelt.

13. Medizinprodukt oder Teil eines Medizinprodukts erhältlich nach einem Verfahren gemäß eines der Ansprüche 1–12.

14. Medizinprodukt oder Teil eines Medizinprodukts gemäß Anspruch 13 geeignet zur Verhinderung, Verminderung oder Behandlung von Stenose, Restenose, Arteriosklerose, Atherosklerose, Gefäßverschlüssen, Gefäßverengungen, Aneurismen, künstliche Ausgänge und Zugänge.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen