



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 046 244 A1** 2006.03.30

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 046 244.5**

(22) Anmeldetag: **22.09.2004**

(43) Offenlegungstag: **30.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61F 2/04** (2006.01)

(71) Anmelder:
Orlowski, Michael, Dr., 53173 Bonn, DE

(74) Vertreter:
Arth, Bucher & Kollegen, 82152 Planegg

(72) Erfinder:
gleich Anmelder

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

WO 02/0 55 122 A1

WO 02/24 247 A1

WO 02/13 883 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Beschichtetes Coronarstentsystem**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Coronarstentsystem, umfassend einen Stent und einen Ballon, geeignet für einen Dilatationskatheter, welches mit mindestens einem antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff beschichtet ist.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Coronarstentsystem umfassend einen Stent und einen Ballon geeignet für einen Dilatationskatheter, welches mit mindestens einem antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff beschichtet ist.

Stand der Technik

[0002] Die Implantation von Stents ist heutzutage ein gängiger chirurgischer Eingriff zur Behandlung von Stenosen. Dabei ist noch immer eine sehr häufige Komplikation die sogenannte Restenose, d.h. der Wiederverschluss des Gefäßes. Eine genaue begriffliche Beschreibung der Restenose ist in der Fachliteratur nicht aufzufinden. Die am häufigsten verwendete morphologische Definition der Restenose ist diejenige, die nach erfolgreicher PTA (perkutane transluminale Angioplastie) die Restenose als eine Reduktion des Gefäßdurchmessers auf weniger als 50% des normalen festlegt. Hierbei handelt es sich um einen empirisch festgelegten Wert, dessen hämodynamische Bedeutung und Beziehung zur klinischen Symptomatik einer soliden wissenschaftlichen Basis entbehrt. In der Praxis wird häufig die klinische Verschlechterung eines Patienten als Zeichen einer Restenose des vormals behandelten Gefäßabschnitts angesehen.

[0003] Die Restenose nach einer Stentimplantation ist eine der Hauptursachen für einen erneuten Krankenhausaufenthalt. Die während der Implantation des Stents verursachten Gefäßverletzungen rufen Entzündungsreaktionen hervor, die für den Heilungsprozess in den ersten sieben Tagen eine entscheidende Rolle spielen. Die hierbei ablaufenden Prozesse sind unter anderem mit der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren verbunden, womit eine verstärkte Proliferation der glatten Muskelzellen eingeleitet wird und damit schon kurzfristig zu einer Restenose, einem erneuten Verschluss des Gefäßes aufgrund unkontrollierten Wachstums führen.

[0004] Der vorliegenden Erfindung liegt die Beobachtung zugrunde, dass Ausmaß und Auftreten einer Restenose insbesondere durch die erste Woche nach der Stentimplantation bestimmt werden und es daher von besonderer Wichtigkeit ist, Entzündungen während dieser ca. ersten 7 Tage nach erfolgter Stentimplantation möglichst gut zu behandeln.

Aufgabenstellung

[0005] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Versorgung des den Stent umgebenden Gewebes mit einer ausreichenden Menge eines antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoffs insbesondere während der ersten

Woche nach Stentimplantation sicher zu stellen.

[0006] Die Aufgabe wird durch die technische Lehre der Patentansprüche 1, 7, 9 und 10 gelöst. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung und den Beispielen.

[0007] Die vorliegende Erfindung offenbart einen expandierbaren Ballon eines Dilatationskatheters mit einem aufgesetzten Stent, wobei Ballon und Stent mit mindestens einem antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff beschichtet sind.

[0008] Als antiproliferative, antiinflammatorische und/oder antimykotische Wirkstoffe können beispielsweise die aus der folgenden Liste gewählt werden:

Abciximab, Acemetacin, Acetylvismion B, Aclarubicin, Ademetonin, Adriamycin, Aescin, Afromoson, Akagerin, Aldesleukin, Amidoron, Aminoglutethemid, Amsacrin, Anakinra, Anastrozol, Anemonin, Anopterin, Antimykotika, Anti-thrombotika, Apocymarin, Argatroban, Aristolactam-All, Aristolochsäure, Ascomycin, Asparaginase, Aspirin, Atorvastatin, Auranofin, Azathioprin, Azithromycin, Baccatin, Bafilomycin, Basiliximab, Bendamustin, Benzocain, Berberin, Betulin, Betulinsäure, Bilobol, Bisparthenolidin, Bleomycin, Bombrestatin, Boswellinsäuren und ihre Derivate, Bruceanole A,B und C, Bryophyllin A, Busulfan, Antithrombin, Bivalirudin, Cadherine, Camptothecin, Capecitabin, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Carboplatin, Carmustin, Celecoxib, Cefparantin, Cerivastatin, CETP-Inhibitoren, Chlorambucil, Chloroquinphosphat, Cictoxin, Ciprofloxacin, Cisplatin, Cladribin, Clarithromycin, Colchicin, Concanamycin, Coumadin, C-Type Natriuretische Peptide (CNP), Cudraiso-flavon A, Curcumin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Cytarabin, Dacarbazin, Daclizumab, Dactinomycin, Dapson, Daunorubicin, Diclofenac, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, Docetaxel, Doxorubicin, Dunainmycin, Epirubicin, Epothilone A und B, Erythromycin, Estramustin, Etobosid, Everolimus, Filgrastim, Fluroblastin, Fluvastatin, Fludarabin, Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Fluorouracil, Folimycin, Fosfestrol, Gemcitabin, Ghalakinosid, Ginkgol, Ginkgolsäure, Glykosid 1a, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Idarubicin, Ifosfamid, Josamycin, Lapachol, Lomustin, Lovastatin, Melphalan, Midecamycin, Mitoxantron, Nimustin, Pitavastatin, Pravastatin, Procarbazin, Mitomycin, Methotrexat, Mercaptopurin, Thioguanin, Oxaliplatin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Pegasparase, Exemestan, Letrozol, Formestan, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Mitoxanthrone, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, β -myc-Antisense, β -Lapachon, Podophyllotoxin, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon α -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Macrogol, Selectin (Cytokinan-

tagonist), Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NFkB, Angiopeptin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF-Antagonisten, Probuco, Prostaglandine, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scoplectin, NO-Donoren wie Pentaerythryltetranitrat und Syndnoeimine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen, Staurosporin, β -Estradiol, α -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrophostine), Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- α -Hydroxy-Paclitaxel, Taxotere, Kohlensuboxids (MCS) und dessen macrocyclische Oligomere, Mofebutazon, Lonazolac, Lidocain, Ketoprofen, Mefenamensäure, Piroxicam, Meloxicam, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Natriumaurothiomalat, Oxaceprol, β -Sitosterin, Myrtecin, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocine, 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, Enoxoparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin (Hemoparin[®]), Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembranrezeptor, Faktor X_a-Inhibitor Antikörper, Heparin, Hirudin, r-Hirudin, PPACK, Protamin, 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 α , β und γ , Histaminantagonisten, Serotoninblocker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren wie p65, NF-kB oder Bcl-xL-Antisense-Oligonucleotiden, Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol Tranilast, Molsidomin, Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Leflunomid, Etanercept, Sulfasalazin, Etoposid, Dicloxacyllin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procainimid, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotolol, natürliche und synthetisch hergestellte Steroide wie Inotodiol, Maquirosid A, Ghalakinosid, Mansonin, Streblosid, Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason, nichtsteroidale Substanzen (NSAIDS) wie Fenopropfen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin, Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin, des weiteren natürliche Terpenoide wie

Hippocoesculin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Bruceantinoside C, Yadanzioside N, und P, Isodeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A,B,C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Iso-Iridogermanal. Maytenfoliol, Effusantin A, Excisainin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-alpha-Senecioyloxichaparrin, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolid, des weiteren Cymarin, Hydroxyanopterin, Protoanemonin, Cheliburinchlorid, Sinococulin A und B, Dihydrontidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxypregnadien 3,20-dion, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol,, Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoricidin, Margetin, Pancratistatin, Liriodenin, Bisprthenolidin, Oxoushinsunin, Periplocosid A, Ursolsäure, Deoxyyporospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblosid, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarensin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxyliciresinol, Syringaresinol, Sirolimus (Rapamycin), Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Troleandomycin, Simvastatin, Rosuvastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Teniposid, Vinorelbin, Tropfosfamid, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Tretinoin, Spiramycin, Umbelliferon, Desacetylvismion A, Vismion A und B, Zerin.

[0009] Der Wirkstoff kann in reiner Form oder zusammen mit einem Polymer aufgebracht werden. Für die Aufbringung werden bevorzugt Tauch- oder Sprühverfahren eingesetzt.

[0010] Ferner kann der antiproliferative, antiinflammatorische und/oder antimykotische Wirkstoff in einer Polymermatrix eingebettet werden oder sich unter oder auch auf einer Polymermatrix befinden.

[0011] Zudem kann sich noch eine weitere polyme- re biostabile oder bioabbaubare Schicht zusätzlich zu der Polymermatrix auf dem Stent befinden. Auch diese Schicht kann einen antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff enthalten, der gleich oder verschieden von dem Wirkstoff in der Polymermatrix sein kann.

[0012] Bei einer bevorzugten Ausführungsform befindet sich auf der Oberfläche des Stent ein anderer oder zusätzlicher Wirkstoff wie auf der Oberfläche des Ballons. Bevorzugte Wirkstoffe, welche sich auf der Oberfläche des Stent befinden können, werden ausgewählt aus der Gruppe der antiinflammatorischen Wirkstoffe und insbesondere der Cortikostero-

ide. Insbesondere ist bevorzugt, wenn der Stent auf seiner Oberfläche Dexamethason mit oder ohne polymere Matrix aufweist und sich auf dem Ballon einer der vorgenannten antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoffe befindet. Es sei nochmals erwähnt, dass der oder die Wirkstoffe in einer polymeren Matrix eingebettet oder pur oder überzogen mit einer polymeren Schicht auf dem Ballon und Stent anwesend sein können.

[0013] Als biostabile oder bioabbaubare Polymere und/oder Polymere für die Polymermatrix können folgende Substanzen eingesetzt werden:

Polyvalerolactone, Poly- ϵ -Decalactone, Polylactonsäure, Polyglycolsäure Polylactide, Polyglycolide, Copolymere der Polylactide und Polyglycolide, Poly- ϵ -caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-para-dioxanone, Polyanhydride, Polymaleinsäureanhydride, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly- β -Maleinsäure Polycaprolactonbutylacrylate, Multiblockpolymere aus Oligocaprolactondiole und Oligodioxanondiole, Polyetherestermultiblockpolymere aus PEG und Polybutylenterephthalat, Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate Polycaprolactonglycolide, Poly(γ -ethylglutamamat), Poly(DTH-Iminocarbonat), Poly(DTE-co-DT-carbonat), Poly(Bisphenol A-iminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate, Polytrimethylcarbonate Polyiminocarbonat, Poly(N-vinyl)-Pyrrolidon, Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan], Polyhydroxypentansäure, Polyanhydride, Polyethylenoxidpropylenoxid, weiche Polyurethane, Polyurethane mit Aminosäurereste im Backbone, Polyetherester wie das Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren Copolymere, Lipide, Carageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, protein-basierende Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure, Actinsäure, Carboxymethylsulfat, Albumin, Hyaluronsäure, Chitosan und seine Derivate, Heparansulfate und seine Derivate, Heparine, Chondroitinsulfat, Dextran, β -Cyclodextrine, Copolymere mit PEG und Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen Collagen-N-Hydroxysuccinimid, Lipide, Phospholipide, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyacrylamid, Polyacrylonitrile, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide, Polycarbonate, Polycarbourethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide, Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyisobutylene, Polyvinylaromaten, Polyvinylester, Polyvinylpyrrolidone, Polyoxymethylene, Polytetramethylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyurethane, Polyetherurethane, Silicon-Polyetherurethane, Silicon-Polyurethane, Sili-

con-Polycarbonat-Urethane, Polyolefin-Elastomere, Polyisobutylene, EPDM-Gummis, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosane, Polyaryletheretherketone, Polyetheretherketone, Polyethylenterephthalat, Polyvalerate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Rayon, Rayontriacetate, Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate, Celluloseacetatbutyrate, Ethylvinylacetat-copolymere, Polysulfone, Epoxyharze, ABS-Harze, EPDM-Gummis, Silicone wie Polysiloxane, Polydimethylsiloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether, Cellulosetriacetate, Chitosane und Copolymere und/oder Mischungen der vorgenannten Polymere.

[0014] Die erfindungsgemäßen beschichteten Ballons mit aufgesetztem Stent, welche auf ihrer Oberfläche mindestens einen antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff aufweisen, können hergestellt werden, indem man einen Ballon geeignet für einen Dilatationskatheter mit oder ohne Katheter bereitstellt und einen Stent in nicht expandierter Form auf den Ballon aufsetzt.

[0015] Das so erhaltene System ist für die Implantation des Stent geeignet. Bevor jedoch der Stent implantiert wird, werden Ballon und Stent zusammen mit mindestens einen antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff beschichtet, wobei der Wirkstoff in reiner Form beispielsweise als wässrige oder alkoholische Lösung im Sprüh- oder Tauchverfahren oder zusammen mit einem Polymeren aufgebracht werden kann. Vor oder nach der Aufbringung des Wirkstoffs mit oder ohne polymere Matrix besteht die Möglichkeit, eine weitere biostabile oder bioabbaubare Schicht auf den Stent und Ballon aufzubringen.

[0016] Das erfindungsgemäße Verfahren bietet den entscheidenden Vorteil, dass Ballon und Stent gemeinsam eine röhrenförmige Oberfläche bilden und die gesamte Oberfläche mit mindestens einen antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff beschichtet wird. Dies ermöglicht die Aufbringung von absolut deutlich mehr Wirkstoff auf die Gesamtoberfläche als man nur auf die Stentoberfläche hätte aufbringen können.

[0017] Ferner wird nur die der Gefäßwand zugewandte Oberfläche des Stent mit Wirkstoff beschichtet und die Innenoberfläche des Stent, welche nicht mit der Gefäßwand in Kontakt kommt, wird nicht unnötig mit Wirkstoff beschichtet, der an dieser Stelle keine Funktion hat.

[0018] Wesentlich ist, dass das System aus Ballon mit aufgesetztem Stent als Einheit beschichtet wird. Dabei können diverse herkömmliche Ballons sowie Stents eingesetzt werden. Der verwendete Stent kann aus medizinischem Edelmetall, Titan, Chrom, Vanadium, Wolfram, Molybdän, Gold oder Nitinol be-

stehen. Ferner kann der aufgesetzte Stent bereits beschichtet oder unbeschichtet sein. Auch Stents mit einer biostabilen, bioabbaubaren und/oder hämokompatiblen Schicht können eingesetzt werden.

[0019] Bei der Implantation ergibt sich nun der Vorteil, dass bei der Expansion zumindest für kurze Zeit die Oberfläche des Ballons und der Stent gegen die Gefäßwand gedrückt werden. Diese Expansion erfüllt gleichzeitig zwei Aufgaben. Zum einen wird der Stent expandiert und somit in seine Endform und Lage gebracht und zum anderen wird der Wirkstoff mit oder ohne Matrix von der Ballonoberfläche auf die Gefäßwand übertragen.

[0020] Dies führt dazu, dass nicht nur dort die Gefäßinnenwand mit Wirkstoff versorgt wird, wo der Stent bzw. das Stentgerüst an die Gefäßwand anliegt, sondern auch die Zwischenräume zwischen dem Stentgerüst über die Oberfläche des Ballons mit Wirkstoff versorgt werden.

[0021] Der von der Ballonoberfläche auf die Gefäßinnenwand bei der Dilatation übertragene Wirkstoff liegt in hoher Konzentration vor und wird relativ schnell verbraucht.

[0022] Diese Vorgehensweise führt jedoch dazu, dass die gesamte Gefäßinnenwand entlang der Lage des Stent für die erste Woche nach Stentimplantation mit einer ausreichenden Menge an antiproliferativem, antiinflammatorischem und/oder antimykotischem Wirkstoff versorgt wird.

[0023] Die Freisetzungskinetik des auf der Stentoberfläche aufgetragenen Wirkstoffs dann durchaus deutlich länger als eine Woche andauern.

[0024] Ferner ist für die polymere Matrix oder einer zusätzlichen oberen biostabilen oder bioabbaubaren Schicht die Verwendung eines Polymeren bevorzugt, welches eine besonderes hohe Affinität zur Zellinnenwand bzw. den Endothel- und Muskelzellen der Zellinnenwand aufweist.

[0025] Das System aus beschichtetem Ballon und Stent eignet sich hervorragend zur Verhinderung oder Reduzierung von Restenose.

[0026] Das erfindungsgemäße Coronarstentsystem umfasst zumindest einen Ballon und einen Stent in nicht-expandierter Form. Ferner kann das System noch einen Katheter umfassen, so dass die Möglichkeit besteht, ein erfindungsgemäß beschichtetes System aus Ballon mit aufgesetztem Stent und ohne Katheter oder ein erfindungsgemäß beschichtetes System aus Ballon mit Katheter und aufgesetztem Stent bereitzustellen und zu vermarkten.

Patentansprüche

1. Expandierbarer Ballon mit einem aufgesetzten Stent, wobei Ballon und Stent mit mindestens einem antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff beschichtet sind.

2. Expandierbarer Ballon nach Anspruch 1, wobei der antiproliferative, antiinflammatorische und/oder antimykotische Wirkstoff aus der Gruppe ausgewählt wird umfassend:

Abciximab, Acemetacin, Acetylvismion B, Aclarubicin, Ademetonin, Adriamycin, Aescin, Afromoson, Akagerin, Aldesleukin, Amidoron, Aminoglutethemid, Amsacrin, Anakinra, Anastrozol, Anemonin, Anopterin, Antimykotika, Antithrombotika, Apocymarin, Argatroban, Aristolactam-All, Aristolochsäure, Ascomycin, Asparaginase, Aspirin, Atorvastatin, Auranofin, Azathioprin, Azithromycin, Baccatin, Bafilomycin, Basiliximab, Bendamustin, Benzocain, Berberin, Betulin, Betulinsäure, Bilobol, Bisparthenolidin, Bleomycin, Bombrestatin, Boswellinsäuren und ihre Derivate, Bruceanole A,B und C, Bryophyllin A, Busulfan, Antithrombin, Bivalirudin, Cadherine, Camptothecin, Capecitabin, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Carboplatin, Carmustin, Celecoxib, Cefparantin, Cerivastatin, CETP-Inhibitoren, Chlorambucil, Chloroquinphosphat, Cictoxin, Ciprofloxacin, Cisplatin, Cladribin, Clarithromycin, Colchicin, Concanamycin, Coumadin, C-Type Natriuretische Peptide (CNP), Cudraiso flavon A, Curcumin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Cytarabin, Dacarbazin, Daclizumab, Dactinomycin, Dapson, Daunorubicin, Diclofenac, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, Docetaxel, Doxorubicin, Daunomycin, Epirubicin, Epothilone A und B, Erythromycin, Estramustin, Etobosid, Everolimus, Filgrastim, Fluroblastin, Fluvastatin, Fludarabin, Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Fluorouracil, Folimycin, Fosfestrol, Gemcitabin, Ghalakinosid, Ginkgol, Ginkgolsäure, Glykosid 1a, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Idarubicin, Ifosfamid, Josamycin, Lapachol, Lomustin, Lovastatin, Melphalan, Midecamycin, Mitoxantron, Nimustin, Pitavastatin, Pravastatin, Procarbazin, Mitomycin, Methotrexat, Mercaptopurin, Thioguanin, Oxaliplatin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Pegasparase, Exemestan, Letrozol, Formestan, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Mitoxanthrone, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, β -myc-Antisense, β -Lapachon, Podophyllotoxin, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon α -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Macrogol, Selectin (Cytokinantagonist), Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NFkB, Angiopeptin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF-Antagonisten, Probucol, Prostaglandine, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scoplectin, NO-Donoren wie Pentaerythryltetranitrat und Syndnoeimine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen, Staurosporin, β -Estradiol, α -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Medroxyprogesteron

ron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrophostine), Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- α -Hydroxy-Paclitaxel, Taxotere, Kohlensuboxids (MCS) und dessen macrocyclische Oligomere, Mofebutazon, Lonazolac, Lidocain, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Natriumaurothiomalat, Oxaceprol, β -Sitosterin, Myrtecin, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocine, Nocadazole, 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, Enoxoparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin (Hemoparin[®]), Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembranrezeptor, Faktor X_a-Inhibitor Antikörper, Heparin, Hirudin, r-Hirudin, PPACK, Protamin, 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 α , β und γ , Histaminantagonisten, Serotoninblocker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren wie p65, NF- κ B oder Bcl-xL-Antisense-Oligonucleotiden, Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol Tranilast, Molsidomin, Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Leflunomid, Etanercept, Sulfasalazin, Etoposid, Dicloxacyllin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procainimid, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotolol, natürliche und synthetisch hergestellte Steroide wie 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, Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin, des weiteren natürliche Terpenoide wie Hippocaeosulin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodioldide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Bruceantinoside C, Yadanzioside N, und P, Isodeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A,B,C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Iso-Iridogermanal. Maytenfoliol, Effusantin A, Excisa-

nin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6- α -Senecioyloxichaparrin, Taxamairin A und B, Reagenilol, Triptolid, des weiteren Cymarin, Hydroxyanopterin, Protoanemonin, Cheliburinchlorid, Sinococulin A und B, Dihydrinitidin, Nitidinchlorid, 12- β -Hydroxypregnadien 3,20-dion, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol,, Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoricidin, Margetin, Pancratistatin, Liriodenin, Bisprthenolidin, Oxoushinsunin, Periplocosid A, Ursolsäure, Deoxypsorospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblosid, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarensin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxyariciresinol, Syringaresinol, Sirolimus (Rapamycin), Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Troleandomycin, Simvastatin, Rosuvastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Teniposid, Vinorelbin, Tropofosamid, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Tretinoin, Spiramycin, Umbelliferon, Desacetylvismion A, Vismion A und B, Zerin.

3. Expandierbarer Ballon nach Anspruch 1 oder 2, wobei der antiproliferative, antiinflammatorische und/oder antimykotische Wirkstoff sich in und/oder unter einer Polymermatrix befindet.

4. Expandierbarer Ballon nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das oder die Polymere für die Polymermatrix aus der Gruppe ausgewählt werden umfassend:

Polyvalerolactone, Poly- ϵ -Decalactone, Polylactonsäure, Polyglycolsäure Poly lactide, Polyglycolide, Copolymere der Poly lactide und Polyglycolide, Poly- ϵ -caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate, Polyhydroxybutyrate-co-valerate, Poly(1,4-dioxan-2,3-dione), Poly(1,3-dioxan-2-one), Poly-para-dioxanone, Polyanhydride, Polymaleinsäureanhydride, Polyhydroxymethacrylate, Fibrin, Polycyanoacrylate, Polycaprolactondimethylacrylate, Poly- β -Maleinsäure Polycaprolactonbutylacrylate, Multiblockpolymere aus Oligocaprolactondiole und Oligodioxanondiole, Polyetherester multiblockpolymere aus PEG und Polybutylenterephthalat, Polypivotolactone, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate Polycaprolactonglycolide, Poly(γ -ethylglutamat), Poly(DTH-Iminocarbonat), Poly(DTE-co-DT-carbonat), Poly(Bisphenol A-aminocarbonat), Polyorthoester, Polyglycolsäuretrimethylcarbonate, Polytrimethylcarbonate Polyiminocarbonat, Poly(N-vinyl)-Pyrrolidon, Polyvinylalkohole, Polyesteramide, glycolierte Polyester, Polyphosphoester, Polyphosphazene, Poly[p-carboxyphenoxy]propan], Polyhydroxypentansäure, Polyanhydride, Polyethylenoxidpropylenoxid, weiche Polyurethane, Polyure-

thane mit Aminosäurereste im Backbone, Polyetherester wie das Polyethylenoxid, Polyalkenoxalate, Polyorthoester sowie deren Copolymere, Lipide, Carageenane, Fibrinogen, Stärke, Kollagen, proteinbasierende Polymere, Polyaminosäuren, synthetische Polyaminosäuren, Zein, Polyhydroxyalkanoate, Pectinsäure, Actinsäure, Carboxymethylsulfat, Albumin, Hyaluronsäure, Chitosan und seine Derivate, Heparansulfate und seine Derivate, Heparine, Chondroitinsulfat, Dextran, β -Cyclodextrine, Copolymere mit PEG und Polypropylenglycol, Gummi arabicum, Guar, Gelatine, Collagen Collagen-N-Hydroxysuccinimid, Lipide, Phospholipide, Polyacrylsäure, Polyacrylate, Polymethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyacrylamid, Polyacrylonitrile, Polyamide, Polyetheramide, Polyethylenamin, Polyimide, Polycarbonate, Polycarbourethane, Polyvinylketone, Polyvinylhalogenide, Polyvinylidenhalogenide, Polyvinylether, Polyisobutylene, Polyvinylaromaten, Polyvinylester, Polyvinylpyrrolidone, Polyoxymethylene, Polytetramethylenoxid, Polyethylen, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyurethane, Polyetherurethane, Silicon-Polyetherurethane, Silicon-Polyurethane, Silicon-Polycarbonat-Urethane, Polyolefin-Elastomere, Polyisobutylene, EPDM-Gummis, Fluorosilicone, Carboxymethylchitosane, Polyaryletheretherketone, Polyetheretherketone, Polyethylenterephthalat, Polyvalerate, Carboxymethylcellulose, Cellulose, Rayon, Rayontriacetate, Cellulosenitrate, Celluloseacetate, Hydroxyethylcellulose, Cellulosebutyrate, Celluloseacetatbutyrate, Ethylvinylacetat-copolymere, Polysulfone, Epoxyharze, ABS-Harze, EPDM-Gummis, Silicone wie Polysiloxane, Polydimethylsiloxane, Polyvinylhalogene und Copolymere, Celluloseether, Cellulosetriacetate, Chitosane und Copolymere und/oder Mischungen der vorgenannten Polymere.

5. Expandierbarer Ballon nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei die Schicht umfassend mindestens einen antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff gleichzeitig auf den Ballon und den Stent aufgetragen worden ist.

6. Expandierbarer Ballon nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei sich unter und/oder auf der mindestens einen antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff enthaltenden Schicht noch eine weitere biostabile oder bioabbaubare Schicht befindet.

7. Verfahren zur Beschichtung eines expandierbaren Ballons mit aufgesetztem Stent mit mindestens einem antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff umfassend die folgenden Schritte:

- a) Bereitstellen eines Ballons für einen Dilatationskatheter,
- b) Aufsetzen eines nichtexpandierten Stent,
- c) gleichzeitige Beschichtung von Ballon und Stent

mit mindestens einem antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff.

8. Verfahren zur Beschichtung nach Anspruch 7, des weitern umfassend den Schritt b') und/oder d') Aufbringen einer biostabilen und/oder bioabbaubaren Schicht.

9. Mit mindestens einem antiproliferativen, antiinflammatorischen und/oder antimykotischen Wirkstoff beschichteter expandierbarer Ballon mit aufgesetztem Stent erhältlich nach einem Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9.

10. Expandierbarer Ballon mit aufgesetztem Stent für die Verwendung zur Verhinderung oder Reduzierung von Restenose.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen