(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 03 265 T2** 2006.03.30

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 357 956 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 03 265.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB02/00104**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 729 457.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/055122**
(86) PCT-Anmeldetag: **11.01.2002**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **18.07.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.11.2003**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **16.03.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.03.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***A61L 31/10*** (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
0100760 **11.01.2001** **GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:
Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., US

(74) Vertreter:
Abitz & Partner, 81679 München

(72) Erfinder:
LEWIS, Lennard,, Andrew, Farnham, GB;
LEPPARD, William,, Simon, Farnham, GB

(54) Bezeichnung: **STENTS MIT ARZNEIMITTELHALTIGEM AMPHIPHILEM POLYMERÜBERZUG**

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Abgabe von Arzneimitteln aus polymerbeschichteten Stents. Insbesondere betrifft die Erfindung die Abgabe zur Inhibierung von Restenose nach einer Stent-Implantation bei der Behandlung einer Herz-Kreislauf-Erkrankung.

[0002] Die Herz-Kreislauf-Erkrankung ist eine häufige Todesursache in den Industrienationen. Dabei kommt der koronaren Herzkrankheit die größte Bedeutung zu. Patienten mit einer solcher Krankheit leiden üblicherweise an einer Verengung in einer oder mehreren Kranzarterien. Eine Behandlungsmöglichkeit ist die koronare Stent-Implantation, die das Plazieren eines Stents am Ort des akuten Arterienverschlusses umfaßt. Diese Art des Eingriffs hat sich bei der Wiederherstellung der Gefäßdurchgängigkeit und der Verringerung von Myokardischämie als wirksam erwiesen. Der Kontakt von derzeit verwendeten metallischen Stents mit fließendem Blut kann jedoch zur Thrombusbildung, Glattmuskelzellenproliferation und akuten thrombotischen Okklusion des Stents führen.

[0003] Für Stents wurden nichtthrombogene und antithrombogene Beschichtungen entwickelt. Ein Stent vom Typ eines ballonexpandierenden Stents wurde mit Polymeren mit anhängenden zwitterionischen Gruppen, insbesondere Phosphorylcholin(PC)-Gruppen, beschichtet, wie es allgemein in der WO-A-93/01221 beschrieben ist. Eine besonders erfolgreiche Ausführungsform dieser zur Verwendung bei ballonexpandierenden Stents geeigneten Polymere wurde in der WO-A-98/30615 beschrieben. Die als Beschichtung auf dem Stent aufgetragenen Polymere besitzen anhängende vernetzbare Gruppen, die dann durch Einwirkung geeigneter Bedingungen, im allgemeinen Wärme und/oder Feuchtigkeit, vernetzt werden. Speziell reagiert eine Trialkoxysilylalkylgruppe mit anhängenden Gruppen desselben Typs und/oder mit Hydroxyalkylgruppen und erzeugt intermolekulare Vernetzungen. Die Beschichtungen führen zu einer verringerten Thrombogenizität.

[0004] In Circulation (1996) 94: 1494–1495 beschreibt Fischell, T. A. Tests, die an verschiedenen polymerbeschichteten Stents durchgeführt wurden. Es wurde festgestellt, daß eine dünnere einheitliche Polyurethanbeschichtung mit einer Dicke von 23 µm leistungsfähiger ist als eine relativ uneinheitliche dickere Schicht mit einer Dicke im Bereich von 75 bis 125 µm. Die dickeren Beschichtungen sind ferner von Van der Giessen, W. J. et al., in Circulation: 1996: 94: 1690–1697 beschrieben.

[0005] Es wurde vorgeschlagen, Beschichtungen auf Stents als Reservoire für pharmazeutische Wirkstoffe, für die eine lokale Abgabe erwünscht ist, zu verwenden.

[0006] In der US-A-5380299 wird ein Stent mit einer Beschichtung aus einer thrombolytischen Verbindung und gegebenenfalls mit einer Außenschicht aus einer antithrombotischen Verbindung zur Verfügung gestellt. Der Stent kann mit einem "Primer", wie z.B. einem Celluloseester oder -nitrat, vorbeschichtet sein.

[0007] Andere arzneimittelhaltige Stents und Stent-Beschichtungen sind von Topol und Serruys in Circulation (1998) 98: 1802–1820, beschrieben.

[0008] McNair et al. beschreiben in Proceedings of the International Symposium on Controlled Release Bioactive Materials (1995) 338–339 In-vitro-Untersuchungen zur Freisetzung von drei Modellarzneimitteln, Koffein, Dicloxicillin und Vitamin B12, aus Hydrogelpolymeren mit anhängenden Phosphorylcholingruppen. Die Änderung des Hydrophil/Hydrophob-Anteils des (hydrophilen) Phosphorylcholinmonomers 2-Methacryloyloxyethylphosphorylcholin, (HEMA-PC) und eines hydrophoben Comonomers und das Vernetzen des Polymers ermöglichen die Herstellung von Polymeren mit Wassergehalten im Bereich von 45 bis 70 Gew.-%, wenn sie aufgequollen sind. Die Vernetzung erfolgt durch Einbau eines reaktiven Monomers, 3-Chlor-2-hydroxypropylmethacrylat. Die Tests werden auf in wäßrigen Arzneimittellösungen aufgequollenen Membranen bei 37°C durchgeführt. Die Freisetzungsraten der Modellarzneimittel hängen von der Molekülgröße, der Aufteilung der gelösten Stoffe und dem Aufquellgrad des Polymers ab. Es wurde gefunden, daß Dicloxacillin eine höhere Freisetzungs-Halbwertszeit besitzt als seine Molekülgröße vermuten läßt, und das Freisetzungsprofil schien nicht dem Fickschen Gesetz zu gehorchen.

[0009] McNair et al. beschreiben in Medical Device Technology, Dezember 1996, 16–22, drei Versuchsreihen. Bei einer werden aus HEMA-PC und Laurylmethacrylat gebildete Polymere, die nach dem Auftrag als Beschichtung durch nichtgenannte Mittel vernetzt werden, zusammen mit Arzneimitteln als Beschichtung auf Stents aufgetragen. Die Freisetzungsraten von Dexamethason aus dem Stent, offenbar in eine wäßrige Umgebung, wurden ermittelt. Die Arzneimittelfreisetzung aus Gußmembranen als Modellbeschichtungen zeigte, daß die Freisetzungsrate den Fickschen-Diffusionsprinzipien für hydrophile gelöste Stoffe gehorchen. Bei der

dritten Testreihe wies eine nichtvernetzte Polymerbeschichtung, die kein Arzneimittel enthielt und als Beschichtung auf einem Stent aufgetragen war, eine wesentlich verringerte Blutplättchenadhäsion auf, wenn sie als Beschichtung auf einem in einem Ex-vivo-Experiment an einem arteriovenösen Shunt verwendeten Stent aufgetragen war. Das Stentbeschichtungsverfahren wurde nicht im Detail beschrieben.

[0010] Stratford et al. beschreiben in "Novel phosphorylcholine based hydrogel polymers developments in medical device coatings" Polymere, die aus 2-Methacryloyloxyethylphosphorylcholin, einem höheren Alkylmethacrylat, Hydroxypropylmethacrylat und einem Methacrylatestercomonomer mit einer reaktiven anhängenden Gruppe gebildet werden. Diese PC-Polymere wurden untersucht, um ihre Eignung zur Abgabe von Arzneimitteln und Modellarzneimitteln zu ermitteln. Die Ergebnisse sind für Koffein, Dicloxacillin, Vitamin B12, Rhodamin und Dipyridamol gezeigt. Die Vorrichtung, die mit dem Arzneimittel beschichtet ist, ist ein Führungsdraht, d.h., sie ist kein Implantat.

[0011] In der EP-A-0623354 wurden Lösungen aus Arzneimittel und Polymer in einem Lösungsmittel verwendet, um Tantaldraht-Stents vom Wiktor-Typ, expandiert auf einem 3,5-mm-Angioplastie-Ballon, zu beschichten. Die Beschichtungsmassen pro Stent lagen im Bereich von 0,6 bis 1,5 mg. Die Beschichtung erfolgte entweder durch Eintauchen des Stents in die Lösung oder durch Besprühen des Stents mit einem Airbrush. In jedem Fall umfaßt die Beschichtung mehrere Beschichtungsschritte. Das Arzneimittel war zur Abgabe an die Gefäßwand bestimmt. Die Arzneimittel, die als geeignet für die Abgabe aus Stents vorgeschlagen wurden, waren Glukokortikoide, Antiblutplättchenmittel, Antikoagulantien, Antimitotika, Antioxidantien, Antimetabolite und Antiphlogistika. Die ausgearbeiteten Beispiele verwenden alle Dexamethason, abgegeben aus einem bioabsorbierbaren Polymer.

[0012] In der US-A-5900246 werden Arzneimittel aus einem mit Polyurethan beschichteten Substrat, wie z.B. einem Stent, abgegeben. Die Polyurethane können modifiziert sein, um deren Verträglichkeit mit lipophilen oder hydrophilen Arzneimitteln zu steuern. Geeignete Arzneimittel sind Antithrombotika, Antiphlogistika, wie z.B. Steroide, Antioxidantien, antiproliferative Verbindungen und Vasodilatoren. Besonders bevorzugte Arzneimittel sind lipophile Verbindungen. Ein polyurethanbeschichteter Stent wird mit einem Arzneimittel in einem Lösungsmittel, das das Polyurethan aufquellt, in Kontakt gebracht, wodurch das Arzneimittel in dem Polyurethan absorbiert wird. Bei der Auswahl eines geeigneten Lösungsmittels wurden die Quellbarkeit des Polyurethans und die Löslichkeit des Arzneimittels in dem Lösungsmittel berücksichtigt. Es wurde beobachtet, daß auf diese Weise aufgebrachte lipophile Arzneimittel aus hydrophobem Polymer aufgrund der Wechselwirkung des lipophilen Arzneimittels mit dem hydrophoben Polymer langsamer abgegeben wurden als hydrophile Arzneimittel.

[0013] In der EP-A-0923953 enthalten Beschichtungen für implantierbare Geräte, im allgemeinen Stents, eine Grundierung, die teilchenförmiges Arzneimittel und eine Polymermatrix enthält, und eine darüberliegende Deckschicht, die die Grundierung teilweise bedeckt. Die Deckschicht muß in situ unterbrochen sein, um die Freisetzung des Arzneimittels aus der Grundierung zu ermöglichen. Beispiele für Arzneimittel sind u.a. Antiproliferativa, steroidale und nichtsteroidale Antiphlogistika, Mittel, welche die Hyperplasie hemmen, insbesondere die Restenose, Glattmuskelzellenhemmer, Wachstumsfaktorhemmer und Zelladhäsionsverstärker. Die ausgearbeiteten Beispiele verwenden Heparin und Dexamethason. Das Polymer der Grundierung ist zum Beispiel hydrophobes biostabiles elastomeres Material, wie z.B. Silicone, Polyurethane, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Polyolefinelastomere, Polyamidelastomere und EPDM-Kautschuke. Die Deckschicht ist geeigneterweise aus nichtporösem Polymer gebildet, wie z.B. aus Fluorsiliconen, Polyethylenglycolen, Polysacchariden und Phospholipiden. In den Beispielen enthält die Grundierung Siliconpolymer, und die Beschichtung mit der Polymer/Arzneimittel-Mischung wurde durch Aufsprühen einer Suspension, in der sowohl das Arzneimittel als auch das Polymer dispergiert waren, gefolgt von der Härtung des Polymers, durchgeführt.

[0014] In unserer früheren Anmeldung WO-A-0101957, die bis zu dem Prioritätsdatum der vorliegenden Anmeldung unveröffentlicht war, beschreiben wir Verfahren zur Beschickung von polymerbeschichteten Stents mit Arzneimitteln. Die Polymerbeschichtung enthält vorzugsweise ein vernetztes Copolymer aus einem ethylenisch ungesättigten zwitterionischen Monomer mit einem hydrophoben Comonomoer. Das Arzneimittel sollte an die Wand des Gefäßes, in das der Stent implantiert worden war, abgegeben werden, und die Dicke der Beschichtung auf dem Stent wurde so eingestellt, daß sich an der Außenfläche des Stents eine höhere Arzneimitteldosis befand. Die Arzneimittel waren ausgewählt aus Antiproliferativa, Antikoagulantien, Vasodilatoren, Antiphlogistika, zytotoxischen Mitteln und antiangiogenen Verbindungen.

[0015] Den Fachleuten auf dem Gebiet der Tensidchemie ist gut bekannt, daß es möglich ist, kritische Mizellkonzentrationen durch Verwendung hydrophober Sonden, die bevorzugt das hydrophobe Innere von Mizellen aufsuchen, anstatt in einer wäßrigen Umgebung zu bleiben, zu ermitteln. Pyren ist ein solches Molekül. Darü-

ber hinaus werden die Fluoreszenzintensitäten verschiedener vibronischer Feinstrukturen im Fluoreszenzspektrum der Pyrenmoleküle stark von den Umgebungseinflüssen geprägt, speziell von der Polarität des Lösungsmittels, in dem sie vorliegen (Kalyanasundaram, K. et al.; JACC, 99(7), 2039, 1977). Das Intensitätsverhältnis eines Paars charakteristischer Banden (I3:I1) ist umgebungsabhängig. Ein Wert für I3:I1 von etwa 0,63 ist ein Hinweis auf eine wäßrige Umgebung, wohingegen ein Wert von etwa 1 ein Hinweis auf eine hydrophobe Umgebung ist.

[0016] In der WO-A-95/03036 wird vorgeschlagen, daß Stents mit antiangiogenen Arzneimitteln beschichtet werden, um eine Tumorinvasion zu inhibieren. Viele der Arzneimittel sind schwer wasserlöslich. Das antiangiogene Mittel wird von einem polymeren Träger abgegeben, wie z.B. von einem bioerodierbaren oder biologisch abbaubaren Polymer.

[0017] In der WO-A-00/56283 wird angegeben, daß Polymere, die die Chelatierung von Metallen bewirken, eine Matrixmetalloproteinase(MMP)-inhibierende Wirkung besitzen. Die Polymere können als Beschichtung auf einem Stent aufgetragen sein. Es wird vermutet, daß MMPs zur Ausbildung von atherosklerotischen Plaques und Postangioplastie-Restenose-Plaques beitragen. Man nimmt an, daß die MMP-Inhibierungswirkung der Polymere sich zur Inhibierung von Restenose eignet. Die Polymere können als Beschichtung auf einem Stent aufgetragen sein, und es können darin zusätzliche pharmazeutische Wirkstoffe dispergiert sein, wobei einige davon in Wasser schwer löslich sein können. Polymere mit Matrixmetalloproteinase(MMP)-inhibierender Wirkung können bivalente Metalle chelatieren und sind im allgemeinen Polymere aus ungesättigten Carbonsäuren, obwohl auch sulfonierte anionische Hydrogele verwendet werden können. Ein Beispiel für ein Monomer zur Bildung eines sulfonierten anionischen Hydrogels ist N,N-Dimethyl-N-methacryloyloxyethyl-N-(3-sulfopropyl)ammoniumbetain. Andere Beispiele für Polymere sind Polymere auf Acrylsäurebasis, modifiziert mit C_{10-30}-Alkylacrylaten, vernetzt mit bi- oder höherfunktionellen ethylenisch ungesättigten Vernetzungsmitteln. Es gibt keinen speziellen Vorschlag, wie eine Beschichtung auf einem Stent, die sowohl MMPI-aktives Polymer als auch zusätzliches therapeutisches Mittel enthält, bereitgestellt wird.

[0018] In der WO-A-99/01118 werden Antioxidantien mit antineoplastischen Arzneimitteln kombiniert, um ihre Zytotoxizität zu verbessern. Ein Anwendungsgebiet der antineoplastischen Kombination ist die Behandlung von Gefäßerkrankungen. Die Arzneimittelkombination kann durch ein System mit kontrollierter Freisetzung verabreicht werden.

[0019] Es wurde gezeigt, daß das vernetzbare Polymer aus 2-Methacryloyloxyethyl-2'-trimethylammoniumethylphosphat-Zwitterion und Dodecylmethacrylat mit vernetzendem Polymer, als Beschichtung auf einem Stent aufgetragen und gehärtet, nach dem Einsetzen des Stents zur Behandlung atherosklerotischer Zustände die Restenose verringert. In der oben erwähnten WO 01/01957 zeigen wir, daß die polymerbeschichteten Stents mit einer Reihe von Arzneimitteln beladen werden können, so daß eine Abgabe des Arzneimittels an benachbarte Gewebe stattfindet.

[0020] Die vorliegende Erfindung betrifft einen Stent, der eine Polymerbeschichtung besitzt und ein schwer wasserlösliches Arzneimittel enthält, das über einen verlängerten Zeitraum aus den Stents nach dem Einsetzen abgegeben werden kann.

[0021] Ein neuer intravaskulärer Stent umfaßt einen Metallkörper mit einer Beschichtung, die ein Polymer und wenigstens 20 µg eines restenosehemmenden Mittels pro Stent enthält, wobei das restenosehemmende Mittel ein schwer wasserlösliches Arzneimittel ist und das Polymer in der Beschichtung ein vernetzbares amphiphiles Polymer ist, das, wenn es mit wasserhaltigem Pyren aufgequollen wird, hydrophobe Domänen besitzt, die durch Pyrenfluoreszenz mit einem I3:I1-Intensitätsverhältnis von wenigstens 0,8 beobachtet werden können.

[0022] Das Mittel sollte auf der Außenwand des Stents in einer Konzentration von wenigstens etwa 0,05 µg/mm^2 vorliegen, wobei die Fläche auf die Metalloberfläche bezogen ist.

[0023] Das I3:I1- Verhältnis beträgt vorzugsweise etwa 1.

[0024] Das Arzneimittel sollte vorzugsweise eine Wasserlöslichkeit von weniger als 1 mg/mg bei Raumtemperatur und einen logP-Wert von wenigstens 1,5, vorzugsweise von wenigstens 2 oder mehr, besitzen, wobei P der Partitionskoeffizient zwischen Octanol und Wasser ist.

[0025] Vorzugsweise enthält die Beschichtung an wenigstens der Außenwand des Stents eine Schicht aus dem amphiphilen Polymer, in der das Arzneimittel absorbiert ist. Zusätzlich kann in der Beschichtung auf der

Innenwand Arzneimittel in dem Polymer absorbiert sein.

[0026] Eine ausreichend hohe Dosis des Arzneimittels auf dem Stent kann möglicherweise in Form von absorbiertem Material zur Verfügung gestellt werden. Manchmal ist es jedoch erwünscht, höhere Dosen bereitzustellen, als sie in die amphiphile Polymermatrix geladen werden können. Zum Beispiel kann es unerwünscht sein, die Menge an Polymer auf dem Stent soweit zu erhöhen, daß eine höhere Arzneimittelbeladung möglich ist. Bei einem bevorzugten Stent umfaßt die Beschichtung auf der Außenwand des Stents eine innere Schicht aus dem genannten amphiphilen Polymer und, an die innere Schicht haftend, kristallines Arzneimittel. Das Bereitstellen von kristallinem Arzneimittel kann dem Stent auch geeignete Freisetzungseigenschaften verleihen. Das kristalline Material kann eine kontrollierte Teilchengröße besitzen, um zum Beispiel erwünschte Freisetzungseigenschaften zu verleihen, welche die Freisetzung von absorbiertem Arzneimittel aus der Polymerbeschichtung ergänzen.

[0027] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfaßt die Beschichtung auf wenigstens der Außenwand des Stents eine innere Schicht aus dem amphiphilen Polymer und die Deckschicht, die ein biologisch nicht abbaubares biokompatibles semipermeables Polymer enthält. Das semipermeable Polymer ist so gewählt, daß die Permeation von Arzneimittel durch die Deckschicht möglich ist, wenn der Stent sich in einer wäßrigen Umgebung befindet. In einer solchen Umgebung kann das semipermeable Polymer zum Beispiel aufgequollen sein, und es ist in dieser Form, in der es die Permeation des Wirkstoffs ermöglichen sollte. Wünschenswerterweise kann eine Deckschicht für eine kontrollierte Freisetzung sorgen. Ihre Verwendung ist von besonderem Nutzen bei der bevorzugten Ausführungsform, bei der die Beschichtung kristallines Arzneimittel enthält, das an der inneren Schicht des amphiphilen Polymers haftet. Die Deckschicht in einer solchen Ausführungsform hat mehrere Funktionen. Sie sorgt für ein glattes äußeres Profil, sie minimiert den Arzneimittelverlust während des Einbringens, sie stellt eine biokompatible Grenzfläche mit dem Blutgefäß nach der Implantation zur Verfügung und sie steuert die Freisetzung von Arzneimittel aus dem Stent in das umliegende Gewebe bei der Verwendung.

[0028] Eine Deckschicht ist vor der Implantation des Stents vorzugsweise im wesentlichen frei von Arzneimittel.

[0029] Eine Deckschicht ist vorzugsweise aus einem vernetzten amphiphilen Polymer gebildet. Die Beschichtung kann vernetzt oder linear sein. Vorzugsweise ist sie identisch mit dem ersten amphiphilen Polymer.

[0030] Bei der vorliegenden Erfindung enthält ein amphiphiles Polymer hydrophilieverleihende Gruppen und hydrophobieverleihende Gruppen. Vorzugsweise umfassen die hydrophilieverleihenden Gruppen zwitterionische Gruppen.

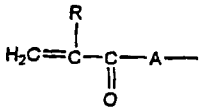
[0031] Vorzugsweise umfassen die hydrophobieverleihenden Gruppen anhängende hydrophobe Gruppen, ausgewählt aus C_{4-24}-Alkyl-, -Alkenyl- und -Alkinylgruppen, wobei jede davon durch ein oder mehrere Fluoratome substituiert sein kann, Aryl-, C_{7-24}-Aralkyl-, Oligo-(C_{3-4}-alkoxy))alkyl- und Siloxangruppen.

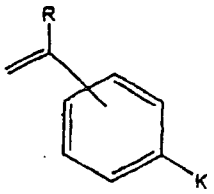
[0032] Besonders bevorzugt ist das Polymer aus ethylenisch ungesättigten Monomeren, einschließlich zwitterionischem Monomer und hydrophobem Comonomer, gebildet. Zur Bildung eines vernetzbaren Polymers sind die ethylenisch ungesättigten Monomere vorzugsweise ein oder mehrere reaktive Monomere mit anhängender/n reaktiver/n Gruppe(n), die in der Lage sind, intermolekulare Vernetzungen zu bilden.

[0033] Vorzugsweise hat das zwitterionische Monomer die allgemeine Formel I:

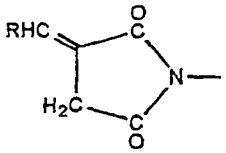
YBX I,

wobei
B eine gerade oder verzweigte Alkylen-(Alkandiyl-), Alkylenoxaalkylen- oder Alkylenoligooxaalkylenkette ist, die gegebenenfalls ein oder mehrere Fluoratome bis zu und einschließlich perfluorierten Ketten enthält, oder, wenn X oder Y ein an B gebundenes endständiges Kohlenstoffatom enthält, eine Valenzbindung,
X eine zwitterionische Gruppe ist und
Y eine ethylenisch ungesättigte polymerisierbare Gruppe ist, ausgewählt aus

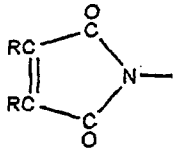




$CH_2=C(R)CH_2O$-, $CH_2=C(R)CH_2OC(O)$-, $CH_2=C(R)OC(O)$-, $CH_2=C(R)O$-, $CH_2=C(R)CH_2OC(O)N(R^1)$-, $R^2OOCCR=CRC(O)O$-, $RCH=CHC(O)O$-, $RCH=C(COOR^2)CH_2C(O)O$-,



und



,

wobei:
R Wasserstoff oder eine C_1-C_4 Alkylgruppe ist,
R^1 Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe ist oder R^1 -B-X ist, wobei B und X wie oben definiert sind, und
R^2 Wasserstoff oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe ist,
A-O- oder $-NR^1$- ist,
K eine Gruppe $-(CH_2)_pOC(O)$-, $-(CH_2)_pC(O)O$-, $-(CH_2)_pOC(O)O$-, $-(CH_2)_pNR^3$-, $-(CH_2)_pNR^3C(O)$-, $-(CH_2)_pC(O)NR^3$-, $-(CH_2)_pNR^3C(O)O$-, $-(CH_2)_pOC(O)NR^3$-, $-(CH_2)_pNR^3C(O)NR^3$- (wobei die Gruppen R^3 gleich oder verschieden sind), $-(CH_2)_pO$-, $-(CH_2)_pSO_3$- oder, gegebenenfalls in Kombination mit B, eine Valenzbindung ist,
p 1 bis 12 ist und
R^3 Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe ist.

[0034] In Gruppe X sind das Atom, das die kationische Ladung trägt, und das Atom, das die anionische Ladung trägt, im allgemeinen durch 2 bis 12 Atome, vorzugsweise 2 bis 8 Atome, besonders bevorzugt 3 bis 6 Atome, getrennt, wobei im allgemeinen wenigstens 2 Kohlenstoffatome umfaßt sind.

[0035] Vorzugsweise ist die kationische Gruppe in der zwitterionischen Gruppe X eine Amingruppe, vorzugsweise ein tertiäres Amin, oder, besonders bevorzugt, eine quaternäre Ammoniumgruppe. Die anionische Gruppe in X kann eine Carboxylat-, Sulfat-, Sulfonat-, Phosphonat- oder, besonders bevorzugt, eine Phosphatgruppe sein. Vorzugsweise besitzt die zwitterionische Gruppe einen einzelnen monovalent geladenen anionischen Rest und einen einzelnen monovalent geladenen kationischen Rest. Eine Phosphatgruppe liegt vorzugsweise in Form eines Diesters vor.

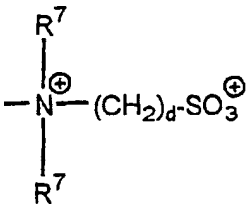
[0036] Vorzugsweise ist in einer anhängenden Gruppe X das Anion näher an der Polymer-Hauptkette als das Kation.

[0037] Alternativ kann die Gruppe X eine Betaingruppe sein (d.h. bei der das Kation näher an der Hauptkette liegt), zum Beispiel ein Sulfo-, Carboxy- oder Phosphobetain. Eine Betaingruppe sollte keine Gesamtladung besitzen und ist daher vorzugsweise ein Carboxy- oder Sulfobetain. Wenn sie ein Phosphobetain ist, muß die endständige Phosphatgruppe ein Diester sein, d.h. sie muß mit einem Alkohol verestert sein. Solche Gruppen können durch die allgemeine Formel II dargestellt werden

$$-X^1-R^4-N^+(R^5)_2-R^6-V \qquad \text{II},$$

wobei X^1 eine Valenzbindung, -O-, -S- oder -NH-, vorzugsweise -O-, ist,
V ein Carboxylatanion, ein Sulfonatanion oder ein (monovalent geladenes) Phosphat(diester)-Anion ist,
R^4 eine Valenzbindung (zusammen mit X^1) oder Alkylen, -C(O)-Alkylen- oder -C(O)NH-Alkylen ist, vorzugsweise Alkylen und vorzugsweise mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in der Alkylenkette,
die Gruppen R^5 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind, oder die Gruppen R^5, zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring aus 5 bis 7 Atomen bilden, und
R^6 Alkylen mit 1 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10, besonders bevorzugt 1 bis 6, Kohlenstoffatomen ist.

[0038] Ein bevorzugtes Sulfobetainmonomer hat die Formel II



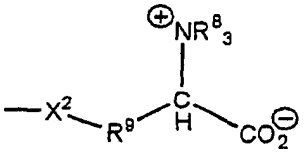
II,

wobei die Gruppen R^7 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl sind und d 2 bis 4 ist.

[0039] Vorzugsweise sind die Gruppen R^7 gleich. Es ist auch bevorzugt, daß wenigstens eine der Gruppen R^7 Methyl ist, und es ist besonders bevorzugt, daß die Gruppen R^7 beide Methyl sind.

[0040] Vorzugsweise ist d 2 oder 3, besonders bevorzugt 3.

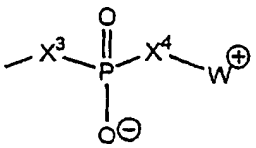
[0041] Alternativ kann die Gruppe X ein Aminosäurerest sein, bei dem das alpha-Kohlenstoffatom (an das die Amingruppe und die Carbonsäuregruppe gebunden sind) durch eine Verbindungsgruppe mit der Hauptkette von Polymer A verbunden ist. Solche Gruppen können durch die allgemeine Formel IV dargestellt werden



IV,

wobei X^2 eine Valenzbindung, -O-, -S- oder -NH- ist, vorzugsweise -O-,
R^9 eine Valenzbindung (gegebenenfalls zusammen mit X^2) oder Alkylen, -C(O)-Alkylen- oder -C(O)NH-Alkylen ist, vorzugsweise Alkylen und vorzugsweise mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, und
die Gruppen R^8 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, sind, oder zwei der Gruppen R^8, zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring aus 5 bis 7 Atomen bilden, oder die drei Gruppen R^8, zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine kondensierte Ringstruktur mit 5 bis 7 Atomen in jedem Ring bilden.

[0042] X besitzt vorzugsweise die Formel V



V,

wobei die Reste X^3 und X^4, die gleich oder verschieden sind, -O-, -S-, -NH- oder eine Valenzbindung, vorzugsweise -O-, sind und W^+ eine Gruppe ist, die eine kationische Ammonium-, Phosphonium- oder Sulfoniumgruppe und eine Gruppe, welche die anionischen und kationischen Reste verbindet, vorzugsweise eine C_{1-12}-Alkandiylgruppe, umfaßt.

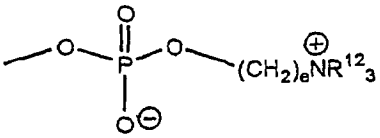
[0043] Vorzugsweise enthält W als kationische Gruppe eine Ammoniumgruppe, besonders bevorzugt eine quaternäre Ammoniumgruppe.

[0044] Die Gruppe W^+ kann zum Beispiel eine Gruppe der Formel $-W^1-N^+R^{10}{}_3$, $-W^1-P^+R^{11}{}_3$, $-W^1-S^+R^{11}{}_2$ oder $-W^1$-Het$^+$ sein, wobei:
W^1 Alkandiyl mit 1 oder mehreren, vorzugsweise 2–6, Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls ein oder mehrere ethylenisch ungesättigte Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten, disubstituiertes Aryl, Alkylenaryl, Arylalkylen oder Alkylenarylalkylen, disubstituiertes Cycloalkyl, Alkylencycloalkyl, Cycloalkylalkylen oder Alkylencycloalkylalkylen ist, wobei die Gruppe W^1 gegebenenfalls ein oder mehrere Fluorsubstituenten und/oder ein oder mehrere funktionelle Gruppen enthält, und
die Gruppen R^{10} entweder gleich oder verschieden und jeweils Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl, oder Aryl, wie z.B. Phenyl, sind oder zwei der Gruppen R^{10}, zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring aus 5 bis 7 Atomen bilden oder die drei Gruppen R^{10}, zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine kondensierte Ringstruktur aus 5 bis 7 Atomen in jedem Ring bilden, und wobei gegebenenfalls ein oder mehrere der Gruppen R^{10} durch

eine hydrophile funktionelle Gruppe substituiert sind, und
die Gruppen R^{11} gleich oder verschieden und jeweils R^{10} oder eine Gruppe OR^{10} sind, wobei R^{10} wie oben definiert ist, oder
Het ein aromatischer stickstoff-, phosphor- oder schwefelhaltiger, vorzugsweise stickstoffhaltiger, Ring ist, zum Beispiel Pyridin.

[0045] Vorzugsweise ist W^1 eine geradkettige Alkandiylgruppe, besonders bevorzugt Ethan-1,2-diyl.

[0046] Bevorzugte Gruppen X der Formel V sind Gruppen der Formel VI:



VI,

wobei die Gruppen R^{12} gleich oder verschieden und jeweils Wasserstoff oder C_{1-4}-Alkyl sind und e 1 bis 4 ist.

[0047] Vorzugsweise sind die Gruppen R^{12} gleich. Es ist auch bevorzugt, daß wenigstens eine der Gruppen R^{12} Methyl ist, und besonders bevorzugt sind alle R^{12}-Gruppen Methyl.

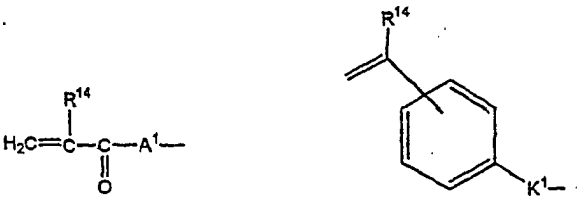
[0048] Vorzugsweise ist e 2 oder 3, besonders bevorzugt 2.

[0049] Alternativ kann die Ammoniumphosphatestergruppe VIII durch ein Glycerinderivat der Formel VB, VC oder VD, das in unserer früheren Veröffentlichung Nr. WOA-93/01221 definiert ist, ersetzt werden.

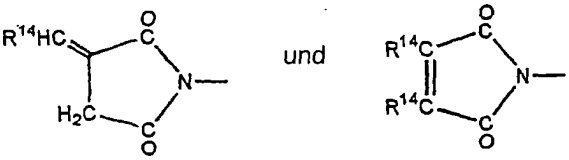
[0050] Vorzugsweise besitzt das hydrophobe Comonomer die allgemeine Formel VII

Y^1R^{13} VII,

wobei Y^1 ausgewählt ist aus



$CH_2=C(R^{14})CH_2O$-, $CH_2=C(R^{14})CH_2OC(O)$-, $CH_2=C(R^{14})OC(O)$-, $CH_2=C(R^{14})O$-, $CH_2=C(R^{14})CH_2OC(O)N(R^{15})$-, $R^{16}OOCCR^{14}=CR^{14}C(O)O$-, $R^{14}CH=CHC(O)O$-, $R^{14}CH=C(COOR^{16})CH_2C(O)$-O-,



und

,

wobei:
R^{14} Wasserstoff oder eine C_1-C_4 Alkylgruppe ist,
R^{15} Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe ist oder R^{15} R^{13} ist,
R^{16} Wasserstoff oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe ist,
A^1 -O- oder $-NR^{15}$- ist und
K^1 eine Gruppe $-(CH_2)_qOC(O)$-, $-(CH_2)_qC(O)O$-, $(CH_2)_qOC(O)O$-, $-(CH_2)_qNR^{17}$-, $-(CH_2)_qNR^{17}C(O)$-, $-(CH_2)_qC(O)NR^{17}$-, $-(CH_2)_qNR^{17}C(O)O$-, $-(CH_2)_qOC(O)NR^{17}$-, $-(CH_2)_qNR^{17}C(O)NR^{17}$- (wobei die Gruppen R^{17} gleich oder verschieden sind), $-(CH_2)_qO$-, $-(CH_2)_qSO_3$- oder eine Valenzbindung ist,
p 1 bis 12 ist,
und R^{17} Wasserstoff oder eine C_1-C_4 Alkylgruppe ist,
und R^{13} die hydrophobe Gruppe ist.

[0051] Bei dem Comonomer der allgemeinen Formel VII ist die Gruppe R^{13} vorzugsweise eine hydrophobe Gruppe, vorzugsweise:

a) eine gerade oder verzweigte Alkyl-, Alkoxyalkyl- oder Oligoalkoxyalkylkette mit 4 oder mehr, vorzugswei-

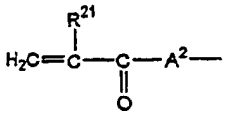
se 6 bis 24, Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert durch ein oder mehrere Fluoratome, die gegebenenfalls ein oder mehrere Kohlenstoff-Doppel- oder -Dreifachbindungen enthält,
b) ein Aryl oder Aralkyl, vorzugsweise Phenyl, Phenethyl oder Benzyl, oder
c) eine Siloxangruppe $-(CR^{18}_2)_{qq}(SiR^{19}_2)(OSiR^{19}_2)_{pp}R^{19}$, wobei jede Gruppe R^{18} gleich oder verschieden und Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl, zum Beispiel Benzyl oder Phenethyl ist, jede Gruppe R^{19} Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, qq 1 bis 6 ist und pp 0 bis 49 ist.

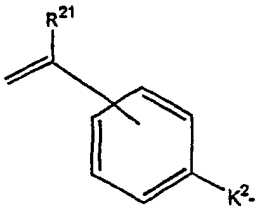
[0052] Besonders bevorzugt ist R^{13} ein gerades Alkyl mit 4 bis 18, vorzugsweise 12 bis 16, Kohlenstoffatomen.

[0053] Das reaktive Monomer, das für Vernetzbarkeit sorgt, hat vorzugsweise die allgemeine Formel VIII

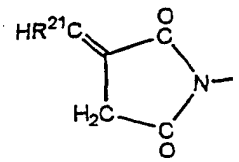
$Y^2B^2R^{20}$ VIII,

wobei
B^2 eine gerade oder verzweigte Alkylen-, Oxaalkylen- oder Oligooxaalkylenkette, die gegebenenfalls ein oder mehrere Fluoratome enthält, bis zu und einschließlich perfluorierten Ketten, ist oder B^2 eine Valenzbindung ist,
Y^2 eine ethylenisch ungesättigte polymerisierbare Gruppe ist, ausgewählt aus

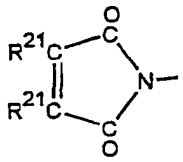




$CH_2=C(R^{21})CH_2$-O-, $CH_2=C(R^{21})CH_2OC(O)$-, $CH_2=C(R^{21})OC(O)$-, $CH_2=C(R^{21})$O-, $CH_2=C(R^{21})CH_2OC(O)N(R^{22})$-,
$R^{23}OOCCR^{21}=CR^{21}C(O)O$-, $R^{21}H=CHC(O)O$-, $R^{21}H=C(COOR^{23})CH_2C(O)O$-



und



,

wobei R^{21} Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl ist,
R^{23} Wasserstoff oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe ist,
A^2-O- oder $-NR^{22}$- ist,
R^{22} Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe ist oder R^{22} eine Gruppe B^2R^{20} ist,
K^2 eine Gruppe $-(CH_2)_kOC(O)$-, $-(CH)_kC(O)O$-, $-(CH_2)_kOC(O)O$-, $-(CH_2)_kNR^{22}$-, $-(CH_2)_kNR^{22}C(O)$-, $-(CH_2)_kOC(O)O$-, $-(CH_2)_kNR^{22}$-, $-(CH_2)_kNR^{22}C(O)$-, $-(CH_2)_kNR^{22}C(O)NR^{22}$-, $-(CH_2)_kNR^{22}C(O)O$-, $-(CH_2)_kOC(O)NR^{22}$-, $-(CH_2)_kNR^{22}C(O)NR^{22}$- (wobei die Gruppen R^{22} gleich oder verschieden sind), $-(CH_2)_kO$-, $-(CH_2)_kSO_3$-, eine Valenzbindung ist und k 1 bis 12 ist, und
R^{20} eine vernetzbare Gruppe ist.

[0054] Die Gruppe R^{20} ist so gewählt, daß sie mit sich selbst oder mit einer funktionellen Gruppe in dem Polymer (z.B. in Gruppe R^{13}) oder an einer zu beschichtenden Oberfläche reaktiv ist. Die Gruppe R^{20} ist vorzugsweise eine reaktive Gruppe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus ethylenisch und acetylenisch ungesättigte Gruppen enthaltenden Resten; Aldehydgruppen; Silanund Siloxangruppen, die ein oder mehrere Substituenten enthalten, ausgewählt aus Halogenatomen und C_{1-4}-Alkoxygruppen; Hydroxyl; Amino; Carboxyl; Epoxid; -CHOHCH$_2$Hal (wobei Hal ausgewählt ist aus Chlor-, Brom- und Iodatomen); Succinimido; Tosylat; Triflat; Imidazolcarbonylamino; gegebenenfalls substituierten Triazingruppen; Acetoxy; Mesylat; Carbonyldi(cyclo)alkylcarbodiimidoyl; Isocyanat, Acetoacetoxy und Oximino. Besonders bevorzugt umfaßt R^{20} eine Silangruppe, die wenigstens einen und vorzugsweise drei Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen und C_{1-4}-Alkoxygruppen, enthält und besonders bevorzugt drei Methoxygruppen enthält.

[0055] Vorzugsweise ist jede der Gruppen Y bis Y^2 die gleiche Art von Gruppe, besonders bevorzugt ist jede eine acrylartige Gruppe der Formel $H_2C=C(R)C(O)$-A, $H_2C=C(R^{14})C(O)A^1$ bzw. $H_2C=C(R^{21})C(O)$-A^2. Vorzugsweise sind die Gruppen R, R^{14} und R^{21} alle gleich und vorzugsweise H, besonders bevorzugt CH_3. Vorzugsweise sind A, A^1 und A^2 gleich, und besonders bevorzugt sind sie -O-. B und B^2 sind vorzugsweise geradkettiges

C_{2-6}-Alkandiyl.

[0056] Vorzugsweise umfassen die ethylenisch ungesättigten Comonomere verdünnende Comonomere, die verwendet werden können, um dem Polymer erwünschte physikalische und mechanische Eigenschaften zu verleihen. Spezielle Beispiele für verdünnende Comonomere sind u.a. Alkyl(alk)acrylat, das vorzugsweise 1 bis 24 Kohlenstoffatome in der Alkylgruppe des Esterrestes enthält, wie z.B. Methyl(alk)acrylat oder Dodecylmethacrylat; ein Dialkylaminoalkyl(alk)acrylat, das vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome in jedem Alkylrest des Amins und 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Alkylenkette enthält, z.B. 2-(Dimethylamino)ethyl(alk)acrylat, ein Alkyl(alk)acrylamid, das vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome in der Alkylgruppe des Amidrestes enthält; ein Hydroxyalkyl(alk)acrylat, das vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome im Hydroxyalkylrest enthält, z.B. ein 2-Hydroxyethyl(alk)acrylatglycerylmonomethacrylat oder Polyethylenglycolmonomethacrylat; oder ein Vinylmonomer, wie z.B. ein N-Vinyllactam, das vorzugsweise 5 bis 7 Atome im Lactamring enthält, zum Beispiel Vinylpyrrolidon; Styrol oder ein Styrolderivat, das zum Beispiel am Phenylring durch ein oder mehrere Alkylgruppen, die 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, Kohlenstoffatome enthalten, und/oder durch ein oder mehrere Halogene, wie z.B. Fluoratome, ersetzt ist, z.B. (Pentafluorphenyl)styrol.

[0057] Andere geeignete verdünnende Comonomere sind u.a. Polyhydroxyl, zum Beispiel Zucker, (Alk)acrylate und (Alk)acrylamide, wobei die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, z.B. Zuckeracrylate, Methacrylate, Ethacrylate, Acrylamide, Methacrylamide und Ethacrylamide. Geeignete Zucker sind u.a. Glucose und Sorbit. Vedünnende Comonomere sind u.a. Methacryloylglucose und Sorbitmethacrylat.

[0058] Weitere Verdünnungsmittel, die speziell genannt werden können, sind u.a. polymerisierbare Alkene, vorzugsweise aus 2–4 Kohlenstoffatomen, z.B. Ethylen, Diene, wie z.B. Butadien, ethylenisch ungesättigte zweibasische Säureanhydride, wie z.B. Maleinsäureanhydrid, und cyanosubstituierte Alkene, wie z.B. Acrylnitril.

[0059] Besonders bevorzugte verdünnende Monomere sind nichtionische Monomere, ganz besonders bevorzugt Alkyl(alk)acrylate oder Hydroxyalkyl(alk)acrylate.

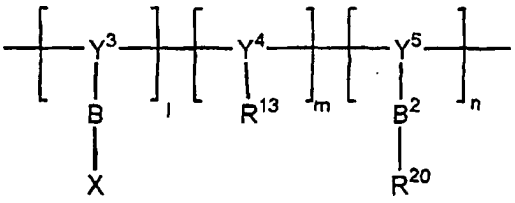
[0060] Es ist besonders wünschenswert, Hydroxyalkyl(alk)acrylate in Kombination mit reaktiven Comonomeren, welche reaktive Silylreste, einschließlich ein oder mehrerer Halogen- oder Alkoxysubstituenten, enthalten, einzubauen. Das hydroxyalkylgruppenhaltige Monomer kann als reaktives Monomer betrachtet werden, obwohl es auch als Verdünnungsmittel dient. Solche reaktiven Silylgruppen sind mit Hydroxygruppen reaktiv und sorgen zum Beispiel für die Vernetzung des Polymers nach der Beschichtung.

[0061] Eine besonders bevorzugte Kombination aus reaktiven Monomeren ist ω-(Trialkoxysilyl)alkyl(meth)acrylat und ein ω-Hydroxyalkyl(meth)acrylat.

[0062] Die Monomere können in manchen Ausführungsformen ein ionisches Comonomer umfassen. Geeignete Comonomere sind in unserer früheren Veröffentlichung WO-A-9301221 offenbart.

[0063] Vorzugsweise wird das zwitterionische Monomer in der Monomerenmischung in einem molaren Anteil von wenigstens 1%, vorzugsweise weniger als 75%, besonders bevorzugt im Bereich von 5 bis 50%, ganz besonders bevorzugt 10–33%, verwendet. Das hydrophile Comonomer wird im allgemeinen in einem molaren Anteil von wenigstens 2%, vorzugsweise wenigstens 5% oder wenigstens 10%, besonders bevorzugt im Bereich von 15–99%, insbesondere 50 bis 95%, ganz besonders bevorzugt 60 bis 90%, verwendet. Das vernetzbare Monomer wird vorzugsweise in einer molaren Menge im Bereich von 2 bis 33 Mol-%, vorzugsweise 3 bis 20 Mol-%, besonders bevorzugt 5 bis 10 Mol-%, verwendet.

[0064] Das zwitterionische Polymer kann durch die allgemeine Formel IX dargestellt werden:

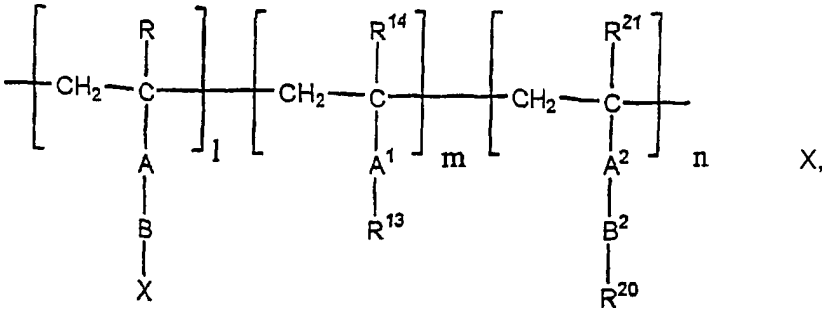


IX,

wobei l 1 bis 75 ist, m 0 bis 99 ist, n 0 bis 33 ist und m + n 25 bis 99 ist, Y^3 bis Y^5 die entsprechenden von Y bis Y^2 abgeleiteten Gruppen der radikalisch gestarteten Additionspolymerisation der ethylenischen Gruppe in Y bis Y^2 sind und

B und X wie für die allgemeine Formel I definiert sind,
R^{13} wie für die allgemeine Formel VII definiert ist und
B^2 und R^{20} wie für die allgemeine Formel VIII definiert sind.

[0065] Bei dem bevorzugten zwitterionischen Polymer, bei dem Y, Y^1 und Y^2 jeweils Acrylgruppen sind, hat das Polymer die allgemeine Formel X



wobei B, X, R und A wie für die Verbindung der allgemeinen Formel I definiert sind, R^{14}, A^1 und R^{13} wie für die allgemeine Formel VII definiert sind, R^{21}, D^2, B^2 und R^{20} wie für die allgemeine Formel VIII definiert sind und l, m und n wie für die allgemeine Formel IX definiert sind.

[0066] Die Polymerisation wird unter Verwendung geeigneter Bedingungen, wie sie im Stand der Technik bekannt sind, durchgeführt. So umfaßt die Polymerisation den Radikalstart unter Verwendung von thermischen oder Redoxstartern, die freie Radikale und/oder aktinische (z.B. UV oder Gamma) Strahlung erzeugen, gegebenenfalls in Kombination mit Photostartern und/oder Katalysatoren. Der Starter wird vorzugsweise in einer Menge im Bereich von 0,05 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Monomers, vorzugsweise in einer Menge im Bereich von 0,1 bis 3 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 Gew.-%, verwendet. Die Startermenge ist im allgemeinen höher, wenn das Monomer reaktives Monomer enthält und das Polymer vernetzbar ist, z.B. 1 bis 20%.

[0067] Das Molekulargewicht des Polymers (als Beschichtung, wobei das Polymer vernetzbar ist) liegt im Bereich von 1×10^4 bis 10^6, vorzugsweise im Bereich von 5×10^4 bis 5×10^5 D.

[0068] Die Monomerenmischung und die Monomerenmischung können ein nichtpolymerisierbares Verdünnungsmittel enthalten, zum Beispiel ein Polymerisations-Lösungsmittel. Ein solches Lösungsmittel kann den Monomeren Löslichkeit und Mischbarkeit verleihen. Das Lösungsmittel kann wäßrig oder nichtwäßrig sein. Das Polymer kann durch Ausfällung aus der Polymerisationsmischung unter Verwendung eines Fällungs-Lösungsmittels gewonnen werden, oder die Gewinnung kann das Entfernen von sämtlichem nichtpolymerisierbarem Verdünnungsmittel zum Beispiel durch Abdampfen umfassen.

[0069] Bei der vorliegenden Erfindung bedeutet die Bezeichnung schwer wasserlöslich, daß bei Raumtemperatur die Löslichkeit der Verbindung in Wasser weniger als 1 ml beträgt. Das restenosehemmende Mittel (Arzneimittel) ist vorzugsweise eine Verbindung mit einem logP-Wert von wenigstens 1,5, zum Beispiel von mehr als 2, wobei P der Octanol/Wasser-Partitionskoeffizient ist.

[0070] Das Arzneimittel sollte einen logP-Wert von wenigstens 1,5, vorzugsweise von wenigstens 2, besitzen. Wenn solche Arzneimittel in Polymeren mit den hydrophoben Domänen, die durch den Pyrenfluoreszenztest beobachtet wurden, absorbiert werden, findet offenbar eine Wechselwirkung statt, welche die Freisetzungsrate des Arzneimittels beeinflußt. Man nimmt an, daß das hydrophobe Arzneimittel sich vorzugsweise in die hydrophoben Domänen partitionieren wird, auf ähnliche Weise wie Pyren.

[0071] Bevorzugte Arzneimittel sind Steroide, insbesondere Östrogene, speziell Östradiol (E2), und Kortikosteroide, insbesondere Dexamethason (Dex) und 6α-Methylprednisolon (MP). Östradiol hat einen logP-Wert von 4,3 und eine Wasserlöslichkeit von 0,003 mg/ml; MP hat einen logP-Wert von 1,42; Dex hat einen logP-Wert von 2,55 und eine Wasserlöslichkeit von 0,01 mg/ml. Andere Beispiele für schwer wasserlösliche Arzneimittel, die bei der Erfindung verwendet werden können, sind u.a. Statine, wie z.B. Simvastatin (logP 2,06) und, wenn auch weniger bevorzugt, Lovastatin (logP 1,7) und Atorvastatin (logP 1,6).

[0072] Vorzugsweise sollte das Arzneimittel in einer Menge im Bereich von 20 bis 1000 µg, vorzugsweise wenigstens 50 µg, besonders bevorzugt im Bereich von 100 bis 400 µg, pro Stent vorliegen.

[0073] Der Stent kann aus einem Formgedächtnismetall hergestellt sein, oder er kann elastisch selbstexpandierend sein, zum Beispiel kann er ein umflochtener Stent sein. Vorzugsweise ist er jedoch ein ballonexpandierender Stent. Bei der Ausführungsform der Erfindung, bei der eine Deckschicht zur Verfügung gestellt wird, kann die Deckschicht Teil einer kohärenten Beschichtung sein, die sowohl über einem Stent als auch über einer Stent-Zufuhrvorrichtung, zum Beispiel einem Ballon oder einem Ballon-Katheter, der einen ballonexpandierenden Stent zuführt, ausgebildet ist. In diesem Fall kann der Ballon zusätzlich mit einer Beschichtung ausgestattet sein, die Arzneimittel enthält, zum Beispiel adsorbiert auf Teilen von dessen Außenfläche zwischen den Streben des Stents. Eine solche Vorrichtung kann durch Beladen des Stents mit Arzneimittel, nachdem der Stent auf dem Zufuhrkatheter befestigt worden ist, erzeugt werden.

[0074] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein neues Verfahren zur Erzeugung eines arzneimittelbeschichteten intravaskulären Stents zur Verfügung gestellt, umfassend die Schritte:

a) Beschichten eines metallischen Stentkörpers auf seinen Innen- und Außenwänden mit einem vernetzbaren amphiphilen Polymer,

b) Unterwerfen des vernetzbaren Polymers Bedingungen, unter denen eine Vernetzung stattfindet, um einen mit Polymer beschichteten Stent zu erzeugen, der, wenn er mit wasserhaltigem Pyren aufgequollen wird, hydrophobe Domänen hat, die durch Pyrenfluoreszenz mit einem Intensitätsverhältnis von I3:I1 von wenigstens 0,8 beobachtet werden können,

c) Inkontaktbringen von wenigstens der äußeren beschichteten Wand des polymerbeschichteten Stents mit einer flüssigen Arzneimittelzusammensetzung, umfassend ein schwer wasserlösliches restenosehemmendes Arzneimittel und ein organisches Lösungsmittel, in dem das Arzneimittel wenigstens teilweise aufgelöst ist und das das vernetzte Polymer der Beschichtung aufquellen kann, für eine Zeit, die ausreicht, um die Polymerbeschichtung auf der Außenwand aufzuquellen, um einen nassen, mit Arzneimittel beschichteten Stent zu erzeugen, bei dem das Arzneimittel in einer Menge von wenigstens 20 µg pro Stent vorliegt,

d) Verdunstenlassen des organischen Lösungsmittels von dem nassen Stent, um einen trockenen, mit Arzneimittel beschichteten Stent zu erzeugen.

[0075] Bei dem Verfahren der Erfindung kann in Schritt c) das Arzneimittel sowohl in dem Polymer absorbiert als auch beim Verfahren der Polymerbeschichtung adsorbiert werden, wobei, beim Abdampfen des Lösungsmittels in Schritt d) Arzneimittelkristalle gebildet werden, die an der Oberfläche des trockenen, mit Arzneimittel beschichteten Stents haften.

[0076] Bei dem Verfahren der Erfindung kann der Kontakt des polymerbeschichteten Stents mit der flüssigen Arzneimittelzusammensetzung durch Eintauchen des Stents in einen Stentkörper und/oder durch Fließenlassen, Aufsprühen oder Auftropfen der flüssigen Zusammensetzung auf den Stent und sofortiges Abdampfen des Lösungsmittels von dem nassen Stent erfolgen. Solche Schritte ermöglichen eine gute Kontrolle der Arzneimittelbeladung auf dem Stent, und sie eignen sich besonders zur Bildung der Arzneimittelkristalle auf der Polymeroberfläche.

[0077] Obwohl der Stent bei der Erfindung mit einer Arzneimittelbeschichtung versehen werden kann, bevor er auf seiner Zufuhrvorrichtung montiert wird, ist es bevorzugt und am zweckmäßigsten, daß der Stent auf seiner Zufuhrvorrichtung vormontiert wird, bevor Schritt c) durchgeführt wird. Dadurch wird hauptsächlich die Außenwand des Stents (im Gegensatz zur Innenwand des Stents) mit Arzneimittel beschichtet. Obwohl dieses Verfahren im allgemeinen dazu führen wird, daß der Stentzuführungsabschnitt des Zufuhrkatheters mit Arzneimittel beschichtet wird, ist dies im allgemeinen kein Nachteil. In einigen Fällen kann es nützlich sein, daß die Außenfläche des Zufuhrkatheters mit einer Arzneimittelbeschichtung versehen wird, die, wenn der Stent in Betrieb gesetzt wird, an ein benachbartes Gewebe abgegeben werden kann. Im allgemeinen befindet sich der Zufuhrkatheter eine kurze Zeit lang in Kontakt mit einem solchen Gewebe, wobei der Kontakt nicht über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten wird, und es findet ein eingeschränkter Transfer von Arzneimittel von dem Ballon statt.

[0078] Das Verfahren der Erfindung kann einen Deckschichtauftrageschrittumfassen. Bei einem solchen Verfahren wird ein weiterer Schritt e) durchgeführt:

e) Auftragen eines Polymers auf wenigstens die Außenwand des trockenen, mit Arzneimittel beschichteten Stents, um eine biologisch nicht abbaubare biokompatible semipermeable polymerhaltige Deckschicht zu bilden.

[0079] Bei dieser bevorzugten Ausführungsform ist es in Schritt e) bevorzugt, daß eine flüssige Deckschichtzusammensetzung, die Polymer enthält, auf wenigstens die Außenwand als Beschichtung aufgebracht und nach der Beschichtung gehärtet wird, um die Deckschicht zu bilden. Es ist wünschenswert, daß die flüssige

Beschichtung auf die Außenwand des Stents gesprüht wird, da festgestellt wurde, daß dieses Verfahren die Entfernung von zuvor aufgetragenem Arzneimittel minimiert.

[0080] Die Deckschichtzusammensetzung und folglich die Deckschicht in dem Produkt sollten im allgemeinen im wesentlichen frei von Arzneimittel sein. Vorzugsweise ist sie im wesentlichen frei von anderen pharmazeutischen Wirkstoffen, obwohl es unter manchen Umständen nützlich sein kann, eine Mischung aus Polymer und einem weiteren pharmazeutischen Wirkstoff zusammen als Beschichtung aufzutragen.

[0081] Für die Ausführungsform der Erfindung, bei der die flüssige Deckschichtzusammensetzung ein vernetzbares Polymer des Typs, der zur Verwendung zur Bildung des ersten amphiphilen Polymers bevorzugt wird, enthält, enthält die flüssige Deckschichtzusammensetzung vernetzbares Polymer, und der Härtungsschritt beim bevorzugten Verfahren umfaßt das Einwirkenlassen von Vernetzungsbedingungen auf die Deckschicht.

[0082] Die Härtung des vernetzbaren Polymers kann die Bestrahlung, die Einwirkung von chemischen Härtungsmitteln, Katalysatoren oder, üblicher, erhöhter Temperatur und/oder vermindertem Druck bei annehmbaren, auf Kondensation beruhenden Vernetzungsreaktionen umfassen. Das Trocknen der flüssigen Härtungszusammensetzung umfaßt üblicherweise erhöhte Temperatur und/oder verminderten Druck für eine Zeit, die ausreicht, um die auf dem Stent verbleibende Lösungsmittelmenge auf nicht mehr nachweisbare Mengen oder Mengen, die die nachfolgenden Verarbeitungsschritte oder die Freisetzung des Arzneimittels beim Gebrauch nicht stören werden oder die für einen Patienten, in den der Stent implantiert wird, nicht toxisch sind, zu reduzieren.

[0083] Wenn im bevorzugten Verfahren der Stent auf seine Zufuhrvorrichtung vormontiert wird, bevor er mit Arzneimittel beschichtet wird, wird die Deckschicht sowohl über dem Stent als auch über dem Stentzuführungsabschnitt des Zufuhrkatheters ausgebildet. Vorzugsweise bildet die Deckschicht einen kohärenten Film, der den gesamten Stentzuführungsabschnitt bedeckt. Es ist bevorzugt, daß die Vorrichtung anschließend sterilisiert und in eine sterile Verpackung zur Lagerung vor der Verwendung verpackt wird. Die Sterilisation kann die γ-Bestrahlung oder die Einwirkung von Wärme umfassen, vorzugsweise umfaßt sie jedoch den Kontakt mit Ethylenoxid.

[0084] Wenn im bevorzugten Verfahren ein Stent mit flüssiger Arzneimittelzusammensetzung in Kontakt gebracht wird, während er auf einer Zufuhrvorrichtung montiert ist, ist es wichtig, sicherzustellen, daß der Kontakt die Eigenschaften des Zufuhrkatheters nicht nachteilig beeinflußt. Für einen Ballonkatheter darf der Kontakt die Platzfestigkeit des Ballons nicht in bedeutender Weise verringern. Ein bevorzugter Ballonkatheter, der zur Zufuhr eines Stents verwendet wird, ist aus Polyamid gebildet. Wir haben festgestellt, daß die Verwendung von Ethanol, Methanol oder Dimethylsulfoxid (DMSO) den Ballon nicht derart beschädigt, daß die Platzfestigkeit auf ein unannehmbares Maß verringert wird. Beispiele für Lösungsmittel und Lösungsmittelmischungen sind u.a. Dichlormethan (DCM), Mischungen aus Isopropanol und Wasser und DCM/Ethanol-Mischungen.

[0085] Das Lösungsmittel muß so gewählt werden, daß eine hinreichende Auflösung des Arzneimittels und ein Aufquellen der vernetzten Polymerbeschichtung, um eine Absorption des Arzneimittels im Polymerkörper zu ermöglichen, möglich sind. Arzneimittel, das in dem Polymer absorbiert ist, wird nach der Implantation des Stents innerhalb eines Zeitraums freigesetzt werden. Die flüssige Arzneimittelzusammensetzung kann andere Komponenten, wie z.B. Kristallmodifikatoren, Polymere, Salze, Säuren, Basen usw. enthalten. Zweckmäßigerweise kann sie gelöstes amphiphiles, gegebenenfalls vernetzbares Polymer enthalten, um ihr Kompatibilität mit dem Polymer auf der Stentoberfläche zu verleihen. Ein solches Polymer kann identisch zu dem oben in dem ersten Aspekt der Erfindung verwendeten beschriebenen Polymer sein.

[0086] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird auch ein intravaskulärer Stent zur Verfügung gestellt, der einen Metallkörper und eine Beschichtung auf dem Metallkörper, die ein amphiphiles Polymer und 17β-Östradiol enthält, umfaßt. Vorzugsweise hat das amphiphile Polymer eine hydrophobe Domäne, die durch Pyrenfluoreszenz mit einem Intensitätsverhältnis von I3:I1 von wenigstens 0,8, vorzugsweise etwa 0,1, beobachtbar ist. Vorzugsweise sind wenigstens 20 µg Östradiol pro Stent enthalten.

[0087] Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird auch ein intravaskulärer Stent zur Verfügung gestellt, der einen Metallkörper und eine Beschichtung auf dem Metallköper, die ein amphiphiles Polymer und 6α-Methylprednisolon enthält, umfaßt. Vorzugsweise hat das amphiphile Polymer eine hydrophobe Domäne, die durch Pyrenfluoreszenz mit einem I3:I1-Intensitätsverhältnis von wenigstens 0,8, vorzugsweise etwa 1,0, beobachtbar ist. Vorzugsweise sind wenigstens 20 µg MP pro Stent enthalten. Bevorzugte Ausführungsformen

dieser weiteren Aspekte der Erfindung sind vorzugsweise auch durch die Hauptaspekte der Erfindung abgedeckt und umfassen die bevorzugten Aspekte davon und werden durch das erfindungsgemäße Verfahren erzeugt.

[0088] Die vorliegenden Erfinder haben festgestellt, daß Stents gemäß der Erfindung verbesserte quantitative Ergebnisse für die koronare Angioplastie, wenn sie in Tieren verwendet werden, verringerte Intima-Hyperplasie, einen erhöhten Lumendurchmesser und hervorragende klinische Ergebnisse liefern, verglichen mit polymerbeschichteten Kontroll-Stents.

[0089] Die Zeichnungen zeigen folgendes:

[0090] Fig. 1 vergleicht das I3:I1-Verhältnis der Fluoreszenzspektren von Pyren in verschiedenen Umgebungen (Ref.-Bsp. 1),

[0091] Fig. 2 zeigt die Pyrenmenge, die in einer Reihe von Polymerbeschichtungen festgehalten wird, ermittelt wie in Referenzbeispiel 1,

[0092] **Fig.** 3A vergleicht die Fluoreszenzspektren von Pyren in Laurylmethacrylat und Wasser,

[0093] **Fig.** 3B vergleicht die Fluoreszenzspektren von Pyren in Wasser und in zwei amphiphilen Polymeren (Ref.-Bsp. 1),

[0094] **Fig.** 4a und Fig. 4b zeigen die tatsächlichen und theoretischen Freisetzungsraten von Dexamethason und 17β-Östradiol aus Polymeren (Ref.-Bsp. 2),

[0095] Fig. 5 zeigt das Östradiol-Elutionsprofil für Beispiel 2,

[0096] Fig. 6 zeigt das Östradiol-Elutionsprofil für Beispiel 3,

[0097] Fig. 7 zeigt das Östradiol-Elutionsprofil für Beispiel 4 und

[0098] Fig. 8 zeigt das 6α-Methylprednisolon-Elutionsprofil für Beispiel 7.

[0099] Die vorliegende Erfindung wird durch die begleitenden Beispiele veranschaulicht:

Referenzbeispiel 1

[0100] Zwitterionische Polymerbeschichtungen wurden untersucht, indem man Pyren in das Polymer diffundieren läßt und den Aufnahmegrad und die Auswirkungen auf das Verhältnis der Fluoreszenzbandenintensitäten untersucht, um zu sehen, ob es irgendeinen deutlichen Hinweis auf die Art der vorhandenen Umgebung gibt.

[0101] Die zu untersuchenden Polymerbeschichtungen wurden in einem geeigneten Lösungsmittel (üblicherweise Ethanol) bei 20 $mgml^{-1}$ gelöst. Die Lösung wurde zur Beschichtung von Polymethylmethacrylat(PMMA)-Fluoreszenzküvetten verwendet, indem sie einfach in die Küvette gegossen wurde, die Küvette entleert und anschließend im Ofen bei 70°C über Nacht getrocknet wurde. Die untersuchten Polymere waren:

a) ein Copolymer aus 2-Methacryloyloxyethyl-2'-trimethylammoniumethylphosphat-Zwitterion (MPC):n-Butylmethacrylat:Hydroxypropylmethacrylat (HPM):Trimethoxysilylpropylmethacrylat (TSM) 29:51:15:5 (bezogen auf das Gewicht),
b) ein Copolymer aus MPC:Benzylacrylat:HPM:TSM 29:51:15:5,
c) ein Copolymer aus MPC:Dodecylmethacrylat (DM):HPM:TSM: 45:35:15:5,
d) ein Copolymer aus MPC:DM:HPM:TSM: 29:51:15:5,
e) ein Copolymer aus MPC:DM:HPM:TSM: 15:65:15:5,
f) Poly(2-hydroxyethylmethacrylat).

[0102] Die Copolymere a–e wurden wie in der WO-A-9830615 offenbart synthetisiert.

[0103] Analysenreines Pyren wurde in Wasser mit hoher Reinheit ($8{,}32 \times 10^{-4}$ M) verwendet. Das Fluoreszenzspektrum wurde aufgenommen, wobei eine Anregungswellenlänge von 335 nm verwendet wurde und bei 350–440 nm auf einem PE LS 50B Luminescence Spectrophotometer gescannt wurde. Die Subtraktion des

Spektrums einer jeden Beschichtung in Wasser war notwendig, um die Störung einer kleinen Bande bei 380 nm, die bei allen Methacrylatsystem vorhanden war, zu entfernen.

[0104] Informationen über die Umgebung konnten durch Vergleich des Verhältnisses der Intensitäten der Peaks bei 373 nm (I1) und 383 nm (I3) erhalten werden (I3/I1). Wenn das I3/I1-Verhältnis für die Polymersysteme ähnlich war, konnte die vorhandene zu vergleichende Menge an Pyren anhand der maximalen Intensität von I1 abgeschätzt werden; alternativ kann die Peak-Gesamtfläche zur alternativen Messung der zu vergleichenden, in verschiedenen Beschichtungen vorhandenen Menge an Pyren herangezogen werden. Es war wichtig, die Seiten der Küvetten zu kennzeichnen, um sicherzustellen, daß die Küvette jedesmal die gleiche Ausrichtung hatte, wenn sie wieder in den Spektrophotometer gegeben wurde.

[0105] **Fig.** 3A vergleicht die Fluoreszenzspektren von Pyren in Laurylmethacrylat (Dodecylmethacrylat) ($8{,}32 \times 10^{-4}$ M) und Wasser ($8{,}32 \times 10^{-5}$ M). Für Wasser beträgt das I3/I1-Verhältnis 0,633 (Literaturwert[1] 0,63), und das I3/I1-Verhältnis für Laurylmethacrylat beträgt 1,029. Dies zeigt die sehr verschiedenen Umgebungen, die innerhalb der Polymerbeschichtung zu sehen erwartet werden können.

[0106] Die Pyrenlösung, die in die beschichteten Küvetten gegeben wurde, ließ man 16 Stunden lang stehen, die Küvette wurde geleert und gründlich mit ultrareinem Wasser gewaschen, wieder mit ultrareinem Wasser gefüllt und das Fluoreszenzspektrum aufgenommen. Die zum Vergleich dienende maximale Höhe von I1 wurde verwendet, um die relativen Mengen an Pyren in den Beschichtungen abzuschätzen. Dies wurde für drei Küvetten eines jeden Polymers wiederholt, und davon wurde der Mittelwert genommen. Trotz einiger Schwankungen zwischen den Küvetten waren die Trends die gleichen, welche zeigen, daß die Polymerformulierungen mit hydrophoberem Inhalt mehr Pyren zu enthalten schienen (Fig. 2). Dies steht im Gegensatz zu den Wassergehalten dieser Materialien, die in der umgekehrten Reihenfolge variieren. Daher variiert bei den variierenden Systemen die letztliche Fluoreszenzintensität (Pyrenbeladung, die in der Beschichtung erreicht wird) gemäß e > d > c ≥ f, während der Wassergehalt in der Reihenfolge c > d > f > e (88:40:38:27) variiert. Dies zeigt, daß das Pyren innerhalb der Beschichtung vorzugsweise mit hydrophoben Bereichen assoziiert.

[0107] Auch das I3/I1-Verhältnis wurde untersucht (Fig. 1), und wiederum wiesen diejenigen Polymere mit formalen hydrophoben Ketten ein höheres Verhältnis auf (was auf eine hydrophobere Umgebung für das Pyren hinweist). Dieses Polymer, das die Benzylseitenkette enthält, besitzt ein niedrigeres I3/I1-Verhältnis als erwartet, was zunächst auf eine geringe Wechselwirkung mit dem Pyren hindeutet. Die Messung des I3/I1-Verhältnisses für Pyren in dem reinen Benzylacrylatmonomer zeigte jedoch, daß das maximale I3/I1-Verhältnis, das zu erwarten war, 0,75 betragen würde (d.h. es wird in diesem aromatischen Monomer eine geringere Fluoreszenzverschiebung erzeugt, verglichen mit dem Laurylmonomer). Eine PHEMA-Beschichtung zeigte ein I3/I1-Verhältnis, das charakteristisch für Pyren in einer wäßrigen Umgebung ist (**Fig.** 3A), was nahelegt, daß keine formale hydrophobe Domäne existiert.

Referenzbeispiel 2: Arzneimittel-Polymer-Wechselwirkung in Abhängigkeit von der Arzneimittellöslichkeit

[0108] Es gibt Beispiele für die Freisetzung von Therapeutika mittels Stent, bei denen eine langsame Freisetzungsrate durch die geringe Löslichkeit des Wirkstoffs in Wasser erzielt wird, d.h., die verzögerte Freisetzung von Arzneimittel beruht auf der geringen Löslichkeit des Arzneimittels in Wasser. Wenn jedoch in einem Diagramm die Löslichkeit gegen die Freisetzungszeit (T90%) aufgetragen wird, ist das Verhältnis extrem klein (R^2 = 0,006), was zeigt, daß die Löslichkeit alleine die beobachteten Freisetzungseigenschaften nicht erklärt.

[0109] Dies kann durch Vergleich der theoretischen Freisetzung des Arzneimittels in ein bekanntes Wasservolumen, die nur auf dessen Löslichkeit basiert, mit dem tatsächlichen Freisetzungsprofil aus dem Polymersystem in das gleiche Elutionsvolumen weiter veranschaulicht werden. Angenommen, 100 µg des Arzneimittels werden auf eine Oberfläche gegeben und das Arzneimittel in 5 ml Lösung eluiert, und daß dann, an verschiedenen willkürlichen Punkten, 1 ml entfernt wird und 1 ml frische Lösung zugegeben wird, dann könnten die Auflösungsprofile für verschiedene Arzneimittel berechnet und mit Versuchsdaten, die auf die gleiche Weise ermittelt wurden, verglichen werden. Die Abweichung zwischen dem Berechneten und dem Beobachteten könnte der Wechselwirkung mit der Polymermatrix zugeschrieben werden.

[0110] Dies wird durch die **Fig.** 4a und b deutlich gemacht. Hier wurde die theoretische Freisetzung von Dexamethason (das einen logP-Wert von 2,55 besitzt, wobei P der Partitionskoeffizient zwischen Octanol und Wasser ist) und Östradiol basierend auf der Löslichkeit der Verbindung und dem Wasservolumen, in das diese eluiert, berechnet und auf der Kurve aufgetragen (Rauten und Kreise) (Details zu weiteren Untersuchungen zur Beladung und Elution aus polymerbeschichteten Stents sind nachstehend angegeben). Die Differenz zwi-

schen dieser Linie und den beobachteten Daten (Quadrate) ist der Wechselwirkungsgrad der Verbindung mit den hydrophoben Domänen innerhalb der Polymerbeschichtung, die in diesem Fall Polymer d) aus Ref.-Bsp. 1 ist. Die Wechselwirkung ist dafür verantwortlich, daß die Freisetzung der Verbindung verlängert wird, und sie ermöglicht in gewisser Weise die Steuerung der Abgabe des Arzneimittels an seine Umgebung.

Beispiel 1. Untersuchungen zur Östradiol-Aufnahme

1.1. Normaler (niedriger) Beladungsgrad

[0111] 15-mm-BiodivYsio-DD-Stents, die sowohl auf den Innen- als auch den Außenwänden mit einer vernetzten Beschichtung aus dem in Referenzbeispiel 1 verwendeten Copolymer d) versehen waren, wurden mit einer Arzneimittelbeschichtung versehen, indem sie 30 Minuten lang in eine 20-mg/ml-Östradiol-Lösung getaucht wurden, die Stents aus der Lösung herausgenommen und mit einem Papiertuch durch Abtupfen getrocknet wurden und man sie anschließend 2 Stunden lang bei Raumtemperatur trocknen ließ. Die Arzneimittel-Gesamtbeladung wurde durch HPLC gemessen, und es wurde ein Wert im Bereich von 45–65 µg pro Stent ermittelt.

1.2. Hoher Beladungsgrad

[0112] 18-mm-BiodivYsio-Stents, die auf ihrem Ballon-Zufuhrkatheter vormontiert waren, wurden beschichtet, indem der Ballon und der Stent 5 Minuten lang in ein Volumen einer 20-mg/ml-Lösung von Östradiol in Ethanol getaucht wurden, sie herausgenommen und 5 Minuten lang getrocknet wurden, dann 10 µl der Arzneimittellösung auf den Stent/Ballon pipettiert wurden und man 1 Minuten lang trocknen ließ, wobei dieser Pipettier- und Trocknungsschritt einmal wiederholt wurde und schließlich eine 10 Minuten lange Trocknungszeit folgte. Die Ballons wurden aufgeblasen, die Luft abgelassen und die Stents entfernt. Die Arzneimittelmenge auf jedem Stent und Ballon wurde durch HPLC ermittelt. Die Arzneimittelmenge auf den Stents lag im Bereich von 225–250 µg pro Stent, und die Menge auf jedem Ballon betrug etwa 190–220 µg.

1.3. Hoher Beladungsgrad, Wiederholung

[0113] Das Verfahren von Beispiel 1.2. wurde wiederholt, wobei die Stents auf einem Ballon mit einem Durchmesser von entweder 3 mm oder 4 mm vormontiert waren. Für das 4-mm-Ballonsystem betrug die mittlere Arzneimittelmenge 240, wobei der Bereich für 3 Proben 229–254 µg umfaßte, was eine Flächenverteilung von 2,4 µg/mm^2 (Bereich von 2,3 bis 2,6) ergab. Für das 3-mm-Ballonsystem betrug die mittlere Beladung pro Stent 2,59 µg bei einem Bereich für 5 Proben von 243–276 µg. Die Flächenverteilung beträgt 2,6 µg/mm^2 (Bereich von 2,4–2,8).

Beispiel 2 – Östradiolelutionsuntersuchungen bei 25°C – Nichtfließendes System

[0114] Elutionsuntersuchungen wurden bei 25°C bis zu 1 Stunde lang in leicht gerührtem PBS durchgeführt. Dazu wurden mit Östradiol beladene 15-mm-DD-Stents von Beispiel 1.1 einzeln in auf Rollen befindliche Röhrchen gegeben, die 5 ml phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) enthielten. In verschiedenen Zeitintervallen von bis zu 7 Stunden wurde ein 1-ml-Aliquot entfernt und mit 1 ml frischem PBS ersetzt. Die Stents und die Wasseraliquote wurden gemessen, um die eluierte Arzneimittelmenge und die Menge an Arzneimittel, die auf den Stents verblieb, zu ermitteln. Die Ergebnisse sind in **Fig. 5** gezeigt. Daraus geht hervor, daß Östradiol während der ersten Stunde im Verhältnis schneller eluierte als während der restlichen Zeit, und daß nach 4 Stunden sich noch immer 62% Östradiol auf dem Stent befanden.

Beispiel 3: Freisetzung von 17β-Östradiol

[0115] Das Profil für die Elution von 17β-Östradiol, **Fig. 6**, aus den in Beispiel 1.1 erzeugten Stents wurde unter Verwendung eines In-vitro-Tests aufgenommen, wobei fünf Stents in einem großen Volumen (1000 ml) PBS-Kochsalzlösung bei 37°C kräftig gerührt wurden. Dieser Test zeigt, daß der Stent zur verzögerten Freisetzung von 17β-Östradiol über eine Dauer von wenigstens mehreren Stunden in der Lage ist. Pufferaliquote wurden zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden entfernt und auf ihren 17β-Östradiolgehalt untersucht. Die Ergebnisse sind in **Fig. 6** gezeigt. Überträgt man dies auf In-vivo-Bedingungen, so ist ein Freisetzungsprofil über einen verlängerten Zeitraum zu erwarten.

Beispiel 4: Östradiolelutionsuntersuchungen im fließenden System

[0116] Die Elution von Östradiol wurde in einem fließenden System bei 37°C untersucht und über einen 8stündigen Zeitraum ausgewertet. PBS wurde bei 37°C in sechs gerührten Behältern (jeweils 500 ml) in einem Wasserbad gehalten. Ein Stück Siliconschlauch (mit einem Innendurchmesser von 3 mm) wurde von jedem Behälter aus mit einer von sechs Stent-Kammern (mit einem Innendurchmesser von 4 mm und einer Länge von 80 mm) und zurück zu dem entsprechenden Behälter über eine Schlauchpumpe verbunden. Das System wurde mit einer Fließrate von 100 ml/Minute gepumpt, um eine Gleichgewichtstemperatur von 37°C zu erreichen. Der Fluß wurde gestoppt, und in jede der sechs Stentkammern wurden zwei mit Östradiol beladene 15-mm-Stents, die wie in Beispiel 1 beladen waren, gegeben und der Fluß wieder gestartet. Anschließend wurde in verschiedenen Zeiträumen ein Stent entnommen und durch Abtupfen getrocknet. Diese wurden zur Messung der auf dem Stent verbleibenden Östradiolmenge verwendet. Die Ergebnisse sind in Fig. 7 gezeigt. Dies zeigt, daß bei diesem Modell das Östradiol im Verhältnis rascher eluierte als in den gerührten 5 ml PBS von Beispiel 2. Da das Gesamtvolumen von PBS, das in diesem Fließmodell über die Stents floß, 500 ml beträgt, ist es wahrscheinlich, daß während des Zeitraums die Desorptionsrate des Arzneimittels von dem Stent höher war als die Absorptionsrate aus der Umgebung. Diese Bedingung gilt für das Verfahren ohne Fluß möglicherweise nicht.

Beispiel 5 – In-vivo-Test von mit Östradiol beladenen Stents

[0117] Diese Studie untersuchte die akuten und kurzzeitigen Auswirkungen des Einsatzes von Östradiol (17β), mit dem 18-mm-Stents beladen waren, die im allgemeinen wie in dem obigen Beispiel 1 beschrieben hergestellt worden waren, (d.h. Stents, die mit Arzneimittel beladen wurden, während sie auf dem Ballon montiert waren, entweder durch Anwendung eines einzelnen Tauchschritts oder durch das Mehrschritt-Beladungsverfahren) in Schweinearterien. Die Studie hatte 3 Zweige: 1) Kontrolle, wobei der nicht mit Arzneimittel beschichtete 18-mm-BiodivYsio-Stent mit der Polymerbeschichtung d aus dem Referenzbeispiel 1 verwendet wurde, 2) niedrige Östradioldosis (etwa 45–65 µg pro Stent) unter Verwendung des Beladungsverfahrens von Beispiel 1.1, bei dem nur das Tauchverfahren zur Anwendung kommt, und 3) hohe Dosis (etwa 225–250 µg pro Stent) unter Verwendung des Mehrschritt-Beladungsverfahrens (Bsp. 1.2).

[0118] Insgesamt 6 Tieren wurden jeweils drei Stents implantiert, jeweils ein Kontroll-Stent, einer mit niedriger Dosis und einer mit hoher Dosis, in jeder von drei Kranzarterien ein Stent. Ein Ballon-Arterien-Verhältnis von 1,25:1 (im Bereich von (1,2–1,3):1) wurde verwendet, wobei die Überdimensionierung gewählt wurde, um eine Verletzung der Arterienwand zu verursachen, die zu einer Neointima-Bildung führte, welche derjenigen ähnlich ist, die in mit Stents versehenen menschlichen Kranzarterien auftritt.

[0119] Einen Monat nach der Implantation wurden Untersuchungen mittels eines quantitativen Koronarangiogramms (QCA) des mittleren Lumendurchmessers (MLD) durchgeführt. Anschließend wurden die Ergebnisse durch histomorphometrische Analyse der Bildung von Intima-Hyperplasie und Gefäßlumenflächen sowie des Ausmaßes der Reendothelialisierung ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1

	MLD mm	Intima-Fläche mm^2 (Standardabweichung)	Lumenfläche mm^2 (Standardabweichung)
Kontrolle	2,26	4,31 (1,1)	3,49 (1,41)
Niedrig	2,31	3,60 (0,79)	4,20 (1,74)
Hoch	2,53	2,54 (1,0)	5,40 (1,70)

[0120] Die Studie zeigte eine 40%ige Verringerung der Intima-Fläche bei den mit einer hohen Dosis ("Hoch") 17β-Östradiol beladenen Stents, verglichen mit Kontroll-Stents ($p < 0,05$), siehe **Fig.** 4. Es kam auch zu einer Verringerung des Intima-Fläche/Verletzungsgrad-Verhältnisses bei der Gruppe mit hoher Dosis ("Hoch") 17β-Östradiol, verglichen mit den "Kontroll"-Stents (1,32 ± 0,40 mm^2 gegenüber 1,96 ± 0,32 mm^2 für 17β-Östradiol gegenüber Kontrolle, $P < 0,01$). Es gab keinen wesentlichen Unterschied bei der Verletzungsstärke bei allen drei Untersuchungszweigen.

[0121] Ein Trend wurde für die Lumenfläche beobachtet, wobei mit steigender Dosis ein Anstieg der Lumenfläche einherging.

[0122] Die Reendothelialisierungswerte waren bei allen drei Studienzweigen hoch, was nahelegt, daß 17β-Östradiol den Heilungsprozeß nicht hemmt.

Beispiel 6: Untersuchungen zur α-Methylprednisolon-Aufnahme

6.1. Niedriger Beladungsgrad

[0123] 15-mm-BiodivYsio-DD-Stents, die sowohl auf den Innenwänden als auch auf den Außenwänden mit einer vernetzten Beschichtung aus dem in Referenzbeispiel 1 verwendeten Copolymer d) versehen waren, wurden mit einer Arzneimittelbeschichtung versehen, indem sie 5 Minuten lang in eine 12,35-mg/ml-Lösung von 6α-Methylprednisolon (MP) getaucht wurden, die Stents aus der Lösung genommen und mit einem Papiertuch durch Abtupfen getrocknet wurden und man sie anschließend wenigstens 1 Stunde lang bei Raumtemperatur trocknen ließ. Die Arzneimittel-Gesamtbeladung wurde gemessen, indem der Stent in Ethanol (9,0 ml) gegeben und 30 Minuten lang mit Ultraschall behandelt wurde. Die Konzentration im Ethanol wurde durch UV bei 246,9 nm und Vergleich mit Standardlösungen ermittelt. Für die Beladung wurde ein Wert im Bereich von 30–40 µg pro Stent ermittelt.

6.2. Hoher Beladungsgrad

[0124] Auf ihrem Ballon-Zufuhrkatheter vormontierte, auf beiden Wänden mit dem vernetzten Polymer d) beschichtete 18-mm-BiodivYsio-Stents wurden beschichtet, indem der Ballon und der Stent 5 Minuten lang in ein Volumen einer 12-mg/ml-Lösung von MP in Ethanol getaucht wurden, sie herausgenommen und 5 Minuten lang getrocknet wurden, dann 10 µl der Arzneimittellösung auf den Stent/Ballon pipettiert wurden und man 1 Minuten lang trocknen ließ, wobei dieser Pipettier- und Trocknungsschritt dreimal wiederholt wurde und schließlich eine 10 Minuten lange Trocknungszeit folgte. Die Ballons wurden aufgeblasen, die Luft abgelassen und die Stents entfernt. Die Arzneimittelmenge auf jedem Stent wurde durch das oben beschriebene Verfahren ermittelt. Die Arzneimittelmenge auf den Stents lag im Bereich von 250–300 µg pro Stent.

Beispiel 7 – MP-Elutionsuntersuchungen bei 25°C – Nichtfließendes System

[0125] Elutionsuntersuchungen wurden bei 25°C bis zu 1 Stunde lang in leicht gerührtem PBS durchgeführt. Dazu wurden mit MP beladene 15-mm-DD-Stents aus den Beispielen 6.1 und 6.2. einzeln in auf Rollen befindliche Röhrchen, die 5 ml phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) enthielten, gegeben. In verschiedenen Zeitintervallen wurde ein 1-ml-Aliquot entfernt und mit 1 ml frischem PBS ersetzt. Die Stents und die Wasseraliquote wurden gemessen, um die eluierte Arzneimittelmenge und die Menge an Arzneimittel, die auf den Stents verblieb, zu ergeben. Die Ergebnisse sind in **Fig. 8** gezeigt.

Beispiel 8 – In-vivo-Test an mit MP und Dexamethason beladenen Stents

[0126] Diese Studie untersuchte die akuten und kurzzeitigen Auswirkungen des Einsatzes von mit MP und Dexamethason beladenen 18-mm-Stents, die im allgemeinen wie in dem obigen Beispiel 1 beschrieben hergestellt worden waren, (d.h. Stents, die mit Arzneimittel beladen wurden, während sie auf dem Ballon montiert waren, entweder durch Anwendung des einzelnen Tauchschritts von Beispiel 1.1 oder durch das Mehrschritt-Beladungsverfahren von Beispiel 1.2) in Schweinearterien. Die Studie hatte 4 Zweige: 1) Kontrolle, wobei der nicht mit Arzneimittel beschichtete 18-mm-BiodivYsio-Stent (der mit Polymer d beschichtet ist) verwendet wurde, 2) niedrige Dex-Dosis (etwa 95 µg pro Stent) unter Verwendung des Beladungsverfahrens von Beispiel 3, bei dem nur das Tauchverfahren zur Anwendung kommt, 3) hohe Dex-Dosis (etwa 265 µg pro Stent) unter Verwendung des Mehrschritt-Beladungsverfahrens, und 4) hohe MP-Dosis (etwa 270 µg pro Stent), erzeugt wie in Beispiel 6.2 beschrieben.

[0127] Die Stents wurden 5 Tage lang in Schweinearterien implantiert, explantiert, dann durch H&E-Einfärbung auf Entzündung untersucht, und die Ergebnisse histopathologisch und morphometrisch auf einer beliebigen Skala aufgetragen.

[0128] Aus neun Messungen für jeden Datenpunkt wurden die folgenden Ergebnisse erhalten: (p-Werte in Klammern in der Tabelle), 1 = keine Abweichung, 0,05 = 95%ige Sicherheit für eine Abweichung), siehe Tabelle 2.

Tabelle 2

Histopathologische Ergebnisse				
	Entzündung	**Verletzung**	**Thrombus**	**Perivaskulitis**
Kontrolle	0,73	0,56	0,74	0,48
+ niedrige Dex-Dosis	0,73	0,53	0,77	0,51
+ hohe Dex-Dosis	0,57	0,40	0,54*	0,45
+ MP	0,51*	0,42	0,50*	0,39
Morphometrische Ergebnisse				
	Dia Sten (%)	**Area Sten (%)**	**IEL Dia-Lum. Dia**	**EEL Dia-Lum. Dia**
Kontrolle	5	9	0,16	0,47
+ niedrige Dex-Dosis	4 (0,02)	8 (0,14)	0,14 (0,18)	0,47 (1)
+ hohe Dex-Dosis	4 (0,02)	7 (0,005)	0,13 (0,009)	0,43 (0,24)
+ MP	3 (0)	6 (0,001)	0,11 (0)	0,35 (0)

* bedeutet eine statistisch bedeutende Abweichung von der Kontrolle (p = 0,05)

[0129] Die Ergebnisse der Beispiele 6 und 8 zeigen, daß die hochdosierten Stents tendenziell bessere Ergebnisse aufweisen.

Beispiel 9: Reendothelialisierung von mit Dexamethason beladenen Stents

[0130] Die in Beispiel 8 beschriebenen mit Dexamethason beladenen Stents (niedrige Dex-Dosis) wurden 30 Tage lang in Kranzarterien von Schweinen implantiert. Nach dieser Zeit wurden die Tiere getötet und die Arterienabschnitte mit den Stents entfernt und fixiert. Das Gefäß wurde der Länge nach aufgeschnitten und nach außen gekehrt, um die Innenfläche freizulegen, welche sputterbeschichtet und durch SEM betrachtet wurde. Die SEM zeigte, daß die Innenfläche des Gefäßes sich über den Stent-Streben vollständig reendothelialisiert hatte.

Beispiel 10: Klinische Untersuchung – 30-Tage-Daten für 71 Patienten

[0131] Anti-Restenose-Studie mit dem BiodivYsio-Stent (STRIDE), der Dexamethason eluiert, die eine an 7 Zentren in Belgien mit 71 Patienten durchgeführte prospektive Mehr-Zentren-Studie ist. Das Hauptziel dieser Studie war es, den Anteil der Patienten mit binärer Restenose 6 Monate nach dem Einsetzen eines mit Dexamethason beladenen BiodivYsio-Stents, d.h. der durch das gleiche Verfahren erzeugt wurde wie der in Beispiel 8 beschriebene Stent mit niedriger Dex-Dosis, zu untersuchen. Die sekundären Ziele waren, das Auftreten von sub(akuter) Thrombose 30 Tage nach dem Eingriff und das Auftreten von MACE (Tod, rezidivierender Herzinfarkt oder klinisch vorangetriebene Revaskularisierung der Zielläsion) 30 Tage und 6 Monate nach dem Eingriff zu untersuchen.

[0132] 11, 15, 18 und 28 mm große BiodivYsio-Stents mit einem Durchmesser von 3,0 bis 4,0 mm, die mit Dexamethason beladen waren, wurden untersucht. Die 30-Tage-Daten für 71 Patienten (Sicherheitsanalysenset) sind in diesem Beispiel angegeben. Andere Endpunkte wurden noch nicht erreicht und werden somit nicht beschrieben.

[0133] 71 Patienten (79% männlich) mit einer durchschnittlichen Größe von 170 cm und einem durchschnitt-

lichen Gewicht von 79 kg nahmen an der Studie teil. 63% der Patienten hatten eine Hypercholesterinämie-Vorgeschichte, und 69% hatten geraucht oder waren derzeit Raucher. 47% der Patienten hatten eine Mehrgefäßerkrankung, und 44% hatten eine MI-Vorgeschichte. Die behandelten Gefäße/Läsionen kamen aus den folgenden Kategorien:

Behandeltes Gefäß	Läsionsklassifizierung	
RCA 31%	A	21%
LAD 41%	B1	48%
Cx 19%	B2	27%
Andere 9%	C	4%

[0134] Die mittlere behandelte Läsionslänge betrug 9 mm. Beim Großteil der Patienten war entweder ein 15-mm- (34%) oder ein 18-mm-Stent (39%) implantiert.

[0135] In den nachfolgenden 30 Tagen hatten zwei Patienten ein MACE (1 Patient starb einen Tag nach dem Eingriff nach einer Koronarembolie und 1 Patient hatte einen Non-Q-Wave-MI) (Tabelle 3). Drei Patienten litten an schweren Beeinträchtigungen, die nicht im Zusammenhang mit der Studienbehandlung standen.

[0136] Der technische Erfolg der Vorrichtung, der definiert ist als die erfolgreiche beabsichtigte Implantation eines Stents als erster Stent, betrug 95%. Der klinische Erfolg der Vorrichtung, der definiert ist als der technische Erfolg der Vorrichtung ohne abzuziehendes MACE, wurde bei 94% der Patienten erreicht.

[0137] Die in dieser ersten einstweiligen Analyse dargelegten Daten legen nahe, daß die Anwesenheit von Dexamethason in der Beschichtung nicht mit einem erhöhten Auftreten von MACE oder schweren Beeinträchtigungen verbunden ist, und daß der BiodivYsio-Dexamethason-Stent bei kurzzeitiger Verwendung in Patienten sicher ist.

Referenzbeispiel 3 – Untersuchung der Lösungsmitteländerung beim DD-Stent-Zufuhrsystem

[0138] Um den vormontierten (auf einem Ballon-Zufuhrkatheter (ein aus einer Nylonmischung gebildeter Ballon)) DD-Stent mit wasserunlöslichem Arzneimittel zu beladen, muß die Kombination aus Stent/Zufuhrsystem in die Arzneimittellösung getaucht werden. Das Ziel dieses Versuchs war, zu prüfen, ob das Lösungsmittel eine nachteilige Auswirkung auf die Ballons hatte. Vormontierte BioDivYsio-Stents wurden Minuten lang in Lösungsmittel getaucht, dann ließ man sie 5 Minuten lang an Luft trocknen. Die mechanischen Eigenschaften des Ballons wurden anschließend durch einen Platzdrucktest ermittelt.

[0139] Die Proben wurden an eine Druckpumpe und einen Druckanzeiger angeschlossen, und es wurde ein Überdruck von 1 atm (10^5 Pa) angelegt und dieser 30 Sekunden lang aufrechterhalten. Der Druck wurde alle 30 Sekunden um 1 atm (10^5 Pa) erhöht, bis der Stent vollständig entfaltet war, d.h. es waren keine Rillen oder Falten in dem Ballon.

[0140] Der Druck wurde dann auf 16 atm erhöht, welcher den festgelegten Platzdruck für das Ballonsystem darstellt, und 30 Sekunden lang beibehalten. Der Druck wurde anschließend in 1-atm-Schritten erhöht und nach jedem Schritt 30 Sekunden lang aufrechterhalten, bis der Ballon platzte. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 3:

Auswirkung des Lösungsmittels zur Arzneimittelbeladung auf den Ballonplatzdruck		
Lösungsmittel	**Entfaltungsdruck/ atm**	**Platzdruck/ atm**
Keines	3	>16
Ethanol	3	>16
Methanol	3	23 ± 1
DMSO	3	24 ± 1

[0141] Keines der Lösungsmittel hat einen schädlichen Einfluß auf den Ballon. Die Wahl des Lösungsmittels zur Arzneimittelbeladung hängt daher von der Trocknungsgeschwindigkeit und von der Lösungsmitteltoxizität, der Arzneimittellöslichkeit und von der Aufquellbarkeit des Polymers ab.

Patentansprüche

1. Intravaskulärer Stent, umfassend einen Metallkörper mit einer Beschichtung, umfassend ein Polymer und wenigstens 20 µg eines restenosehemmenden Mittels pro Stent, wobei das restenosehemmende Mittel ein in Wasser schwer lösliches Arzneimittel und das Polymer in der Beschichtung ein vernetztes amphiphiles Polymer ist, das, wenn es mit wasserhaltigem Pyren aufgequollen wird, hydrophobe Domänen hat, die durch Pyrenfluoreszenz mit einem Intensitätsverhältnis von I3:I1 von wenigstens 0,8 beobachtet werden kann.

2. Stent nach Anspruch 1, wobei die Beschichtung wenigstens auf der Außenwand des Stents eine Lage aus dem genannten amphiphilen Polymer umfasst, in dem das Arzneimittel absorbiert wird.

3. Stent nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, bei dem das Polymer in der Beschichtung, wenn es mit wasserhaltigem Pyren aufgequollen ist, hydrophobe Domänen hat, die mit einem I3:I1 Verhältnis von etwa 1 beobachtet werden können.

4. Stent nach einem der vorherigen Ansprüche, bei dem das amphiphile Polymer als die Hydropholie verleihenden Gruppen Zwitterionengruppen umfasst.

5. Stent nach einem der vorherigen Ansprüche, bei dem das amphiphile Polymer als Hydrophobie verleihende Gruppen anhängende hydrophobe Gruppen umfasst, ausgewählt aus C_{4-24}-Alkyl, -Alkenyl und -Alkenylgruppen, von denen beliebige durch ein oder mehrere Fluoratome, Aryl-, C_{7-24}-Aralkyl-, Oligo(C_{3-4}-alkoxy)alkyl- und Siloxangruppen substituiert werden können.

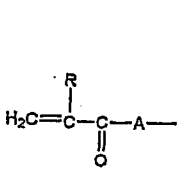
6. Stent nach Anspruch 4 und Anspruch 5, bei dem das Polymer aus ethylenisch ungesättigten Monomeren mit einem Zwitterionenmonomer und einem hydrophoben Monomer mit der genannten hydrophoben Gruppe ausgebildet ist.

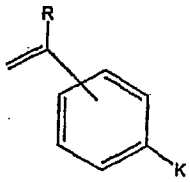
7. Stent nach Anspruch 6, bei dem die ethylenisch ungesättigten Monomere ein oder mehrere reaktionsfähige Monomere beinhalten, deren anhängende reaktive Gruppe intermolekulare Vernetzungen bilden kann.

8. Stent nach Anspruch 6 oder Anspruch 7, bei dem das Zwitterionenmonomer die allgemeine Formel I hat:

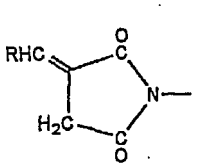
YBX I

wobei
B eine gerade oder verzweigte Alkylen- (Alkandiyl-), Alkylenoxaalkylen- oder Alkylen-Oligooxaalkylenkette ist, die bei Bedarf ein oder mehrere Fluoratome bis zu und einschließlich perfluorinierten Ketten enthält, oder, wenn X oder Y ein an B gebundenes endständiges Kohlenstoffatom enthält, eine Valenzbindung;
X eine Zwitterionengruppe ist; und
Y eine ethylenisch ungesättigte polymerisierbare Gruppe ist, ausgewählt aus:

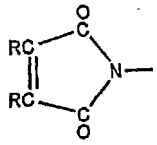




$CH_2=C(R)CH_2O$-, $CH_2=C(R)CH_2OC(O)$-, $CH_2=C(R)OC(O)$-, $CH_2=C(R)O$-, $CH_2=C(R)CH_2OC(O)N(R^1)$-, $R^2OOCCR=CRC(O)O$-, $RCH=CHC(O)O$-, $RCH=C(COOR^2)CH_2C(O)O$-,



und



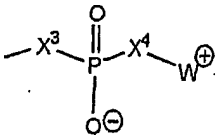
wobei:
R Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe ist;
R^1 Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe oder R^1 -B-X ist, wobei B und X der obigen Definition entsprechen; und
R^2 Wasserstoff oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe ist;
A -O- oder $-NR^1$- ist;
K eine Gruppe $-(CH_2)_pOC(O)$-, $-(CH_2)_pC(O)O$-, $-(CH_2)_pOC(O)O$-, $-(CH_2)_pNR^3$-, $-(CH_2)_pNR^3C(O)$-, $-(CH_2)_pC(O)NR^3$-, $-(CH_2)_pNR^3C(O)O$-, $-(CH_2)_pOC(O)NR^3$-, $-(CH_2)_pNR^3C(O)NR^3$- (worin die Gruppen R^3 gleich oder unterschiedlich sind), $-(CH_2)_pO$-, $-(CH_2)_pSO_3$-, oder, bei Bedarf in Kombination mit B, eine Valenzbindung ist,
p eine Zahl von 1 bis 12 ist; und
R^3 Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe ist.

9. Stent nach Anspruch 8, bei dem die kationische Gruppe in X ein Amin ist.

10. Stent nach Anspruch 9, bei dem die kationische Gruppe eine quaternäre Ammoniumgruppe ist.

11. Stent nach einem der Ansprüche 8 bis 10, bei dem die anionische Gruppe in X ausgewählt ist aus Sulfat, Sulfonat, Phosphat, Phosphonat und Carboxylat und vorzugsweise ein Phosphatdiester ist.

12. Stent nach Anspruch 11, bei dem X ausgewählt ist aus Gruppen der allgemeinen Formel V:



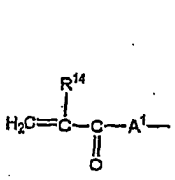
V

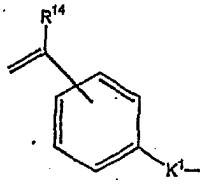
wobei die Anteile X^3 und X^4, die gleich oder unterschiedlich sein können, -O-, -S-, -NH- oder eine Valenzbindung, vorzugsweise -O- sind, und wobei W^+ eine Gruppe ist, umfassend eine Ammonium-, Phosphonium- oder Sulfoniumkationengruppe und eine Gruppe, die die anionischen und kationischen Anteile verbindet, die vorzugsweise eine C_{1-12}-Alkandiylgruppe ist.

13. Stent nach einem der Ansprüche 7 bis 12, bei dem das hydrophobe Monomer die allgemeine Formel VII hat

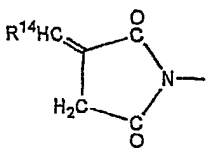
Y^1R^{13} VII

wobei Y^1 ausgewählt ist aus:

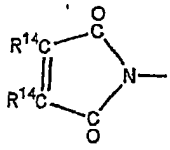




$CH_2=C(R^{14})CH_2O$-, $CH_2=C(R^{14})CH_2OC(O)$-, $CH_2=C(R^{14})OC(O)$-, $CH_2=C(R^{14})O$-, $CH_2=C(R^{14})CH_2OC(O)N(R^{15})$-, $R^{16}OOCCR^{14}=CR^{14}C(O)O$-, $R^{14}CH=CHC(O)O$-, $R^{14}CH=C(COOR^{16})CH_2C(O)O$-,



und



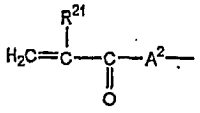
wobei:
R^{14} Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe ist;
R^{15} Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe oder R^{15} R^{13} ist;
R^{16} Wasserstoff oder eine C_{1-4}-Alkylgruppe ist;
A^1 -O- oder -NR^{16}- ist; und
K^1 eine Gruppe -$(CH_2)_qOC(O)$-, -$(CH_2)_qC(O)O$-, -$(CH_2)_qOC(O)O$-, -$(CH_2)_qNR^{17}$-, -$(CH_2)_qNR^{17}C(O)$-, -$(CH_2)_qC(O)NR^{17}$-, -$(CH_2)_qNR^{17}C(O)$-, -$(CH_2)_qOC(O)NR^{17}$-, -$(CH_2)_qNR^{17}C(O)NR^{17}$- (wobei die Gruppen R^{17} gleich oder unterschiedlich sind), -$(CH_2)_qO$-, -$(CH_2)_qSO_3$-, oder eine Valenzbindung ist,
p eine Zahl von 1 bis 12 ist;
und R^{17} Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe ist;
und R^{13} die hydrophobe Gruppe ist.

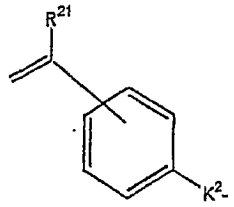
14. Stent nach Anspruch 13, bei dem R^{13} ausgewählt ist aus:
a) C_{4-18}-Alkylgruppen;
b) Aryl und Aralkyl; und
c) einer Siloxangruppe -$(CR^{16}{}_2)_{qq}(SiR^{19}{}_2)(OsiR^{19}{}_2)_{pp}R^{19}$, in der jede Gruppe R^{18} gleich oder unterschiedlich und Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl, z.B. Benzyl oder Phenethyl ist, wobei jede Gruppe R^{18} Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, qq eine Zahl von 1 bis 6 und pp eine Zahl von 0 bis 49 ist.

15. Stent nach Anspruch 12, bei dem das oder jedes reaktive Monomer die allgemeine Formel VIII hat:

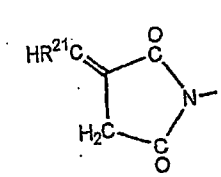
$Y^2B^2R^{20}$ VIII

wobei
B^2 eine gerade oder verzweigte Alkylen-, Oxaalkylen- oder Oligooxaalkylenkette ist, bei Bedarf mit einem oder mehreren Fluoratomen bis zu und einschließlich perfluorinierten Ketten, oder B^2 eine Valenzbindung ist;
Y^2 eine ethylenisch ungesättigte polymerisierbare Gruppe ist, ausgewählt aus:

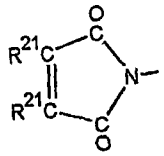




$CH_2=C(R^{21})CH_2O$-, $CH_2=C(R^{21})CH_2OC(O)$-, $CH_2=C(R^{21})OC(O)$-, $CH_2=C(R^{21})O$-, $CH_2=C(R^{21})CH_2OC(O)N(R^{22})$-, $R^{23}OOCCR^{21}=CR^{21}C(O)O$-, $R^{21}H=CHC(O)O$-, $R^{21}H=C(COOR^{23})CH_2C(O)O$-,



und



wobei:
R^{21} Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl ist;
R^{23} Wasserstoff oder eine C_1-C_4-Alkylgruppe ist;
A^2 -O- oder -NR^{22}- ist;
R^{22} Wasserstoff oder eine C_1-C_4 Alkylgruppe oder R^{22} eine Gruppe B^2 R^{20} ist;
K^2 eine Gruppe -$(CH_2)_kOC(O)$-, -$(CH)_kC(O)O$-, -$(CH_2)_kOC(O)O$-, -$(CH_2)_kNR^{22}$-, -$(CH_2)_kNR^{22}C(O)$-, -$(CH_2)_kOC(O)O$-, -$(CH_2)_kNR^{22}$-, -$(CH_2)_kNR^{22}C(O)$-, -$(CH_2)_kC(O)NR^{22}$-, -$(CH_2)_kNR^{22}C(O)O$-, -$(CH_2)_kOC(O)NR^{22}$-,

$-(CH_2)_kNR^{22}C(O)NR^{22}-$ (wobei die Gruppen R^{22} gleich oder unterschiedlich sind), $-(CH_2)_kO-$, $-(CH_2)_kSO_3-$, eine Valenzbindung und k eine Zahl von 1 bis 12 ist; und
R^{20} eine vernetzbare Gruppe ist.

16. Stent nach Anspruch 15, bei dem R^{20} ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer Radikale enthaltenden ethylenisch und acetylentisch ungesättigten Gruppe; Aldehydgruppen; Silan- und Siloxangruppen, die ein oder mehrere Substituenten enthalten, die ausgewählt sind aus Halogenatomen und C_{1-4}-Alkoxygruppen; Hydroxyl; Amino; Carboxyl; Epoxid; $-CHOCHCH_2Hal$ (wobei Hal ausgewählt ist aus Chlor-, Brom- und Iodatomen); Succinimido; Tosylat; Triflat; Imidazolcarbonylamino; bei Bedarf substituierte Triazingruppen; Acetoxy; Mesylat; Carbonyldi(cyclo)alkylcarbodiimidoyl; Isocyanat; Acetoacetoxy; und Oximino, R^{20} vorzugsweise eine Silangruppe umfasst, die wenigstens einen, vorzugsweise drei Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen und C_{1-4}-Alkoxygruppen, bevorzugter drei Methoxygruppen enthält.

17. Stent nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das restenosehemmende Mittel einen logP-Wert (wobei P der Partitionskoeffizient zwischen Oktanol und Wasser ist) im Bereich von 1,2–4,5, vorzugsweise im Bereich von 1,4–4 hat.

18. Stent nach einem der vorherigen Ansprüche, bei dem das restenosehemmende Mittel ein Steroid ist, vorzugsweise ein Östrogen, z.B. 17β-Estradiol, oder ein Corticosteroid wie z.B. 6α-Methylprednisolon oder Dexamethason.

19. Stent nach einem der vorherigen Ansprüche, bei dem das restenosehemmende Mittel in einer Menge im Bereich von 20 bis 1000 µg, vorzugsweise von 50 bis 500 µg, bevorzugter von mehr als 100 µg pro Stent vorliegt.

20. Verfahren zum Erzeugen eines mit einem Arzneimittel beschichteten intravaskulären Stent, umfassend die folgenden Schritte:
a) Beschichten eines metallischen Stentkörpers auf seinen Innen- und Außenwänden mit einem vernetzbaren amphiphilen Polymer;
b) Unterwerfen des vernetzbaren Polymers Bedingungen, unter denen eine Vernetzung stattfindet, um einen mit Polymer beschichteten Stent zu erzeugen, der, wenn er mit wasserhaltigem Pyren aufgequollen wird, hydrophobe Domänen hat, die durch Pyrenfluoreszenz mit einem Intensitätsverhältnis von I3:I1 von wenigstens 0,8 beobachtet werden kann;
c) Inkontaktbringen von wenigstens der äußeren beschichteten Wand des mit dem Polymer beschichteten Stents mit einer flüssigen Arzneimittelzusammensetzung, umfassend ein in Wasser schwer lösliches restenosehemmendes Mittel als Arzneimittel und ein organisches Lösungsmittel, in dem das Arzneimittel wenigstens teilweise aufgelöst ist und das das vernetzte Polymer der Beschichtung aufquellen kann, für eine Zeit, die ausreicht, um die Polymerbeschichtung auf der Außenwand aufzuquellen, um einen nassen, mit Arzneimittel beschichteten Stent zu erzeugen, bei dem das Arzneimittel in einer Menge von wenigstens 20 µg pro Stent vorliegt;
d) Verdunstenlassen des organischen Lösungsmittels von dem nassen Stent zum Erzeugen eines mit einem trockenen Arzneimittel beschichteten Stents.

21. Verfahren nach Anspruch 20, bei dem in Schritt c) das Arzneimittel sowohl in dem Polymer absorbiert als auch auf der Oberfläche der Polymerbeschichtung absorbiert wird, so dass nach der Verdunstung des Lösungsmittels in Schritt d) Kristalle des Lösungsmittels gebildet werden, die an der Oberfläche des mit dem trockenen Arzneimittel beschichteten Stents haften.

22. Verfahren nach Anspruch 20 oder 21, bei dem in Schritt c) der Kontakt durch Eintauchen des mit dem Polymer beschichteten Stents in die flüssige Zusammensetzung erfolgt, bei Bedarf wiederholt.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 22, bei dem in Schritt c) der Kontakt das Fließenlassen, Aufsprühen oder Auftropfen der flüssigen Zusammensetzung auf den Stent und sofortiges Verdunstenlassen des Lösungsmittels von dem nassen Stent beinhaltet.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 23, bei dem der Stent zwischen den Schritten b) und c) auf dem Stentzuführungsabschnitt eines Zufuhrkatheters montiert ist, wobei der Stentzuführungsabschnitt ebenfalls mit der genannten flüssigen Arzneimittelzusammensetzung in Kontakt kommt.

25. Verfahren nach Anspruch 24, bei dem der Zuführungskatheter ein Ballonkatheter ist, in dem der Ballon

aus Polyamid gebildet ist, und in dem das organische Lösungsmittel in der flüssigen Arzneimittelzusammensetzung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Dichlormethan, Dimethylsulfoxid, C_{1-4}-Alkohol und Gemischen davon.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 20 bis 25 mit dem/weiteren Merkmal(en) von einem der Ansprüche 4 bis 19.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig.1.

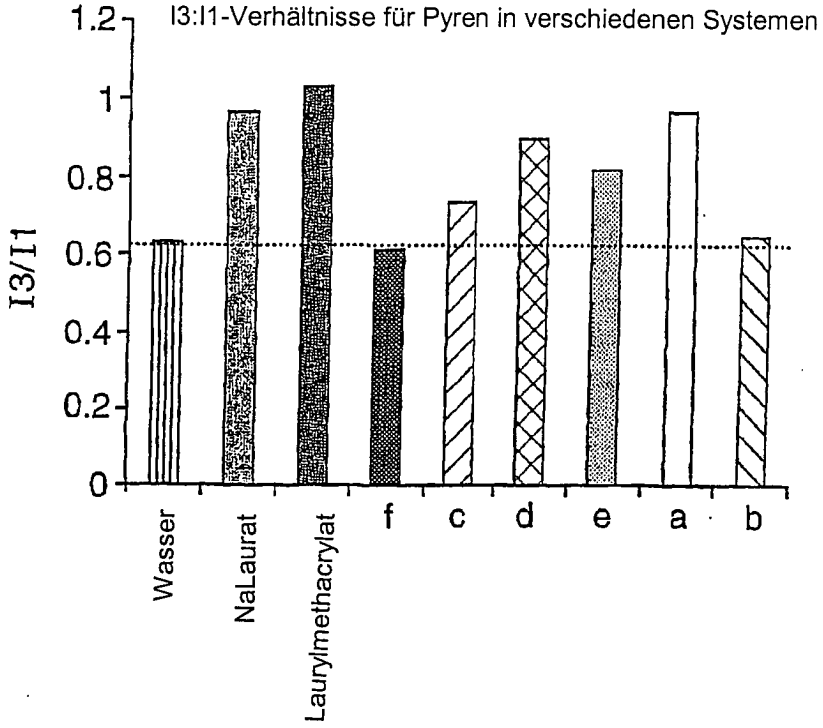


Fig.2.

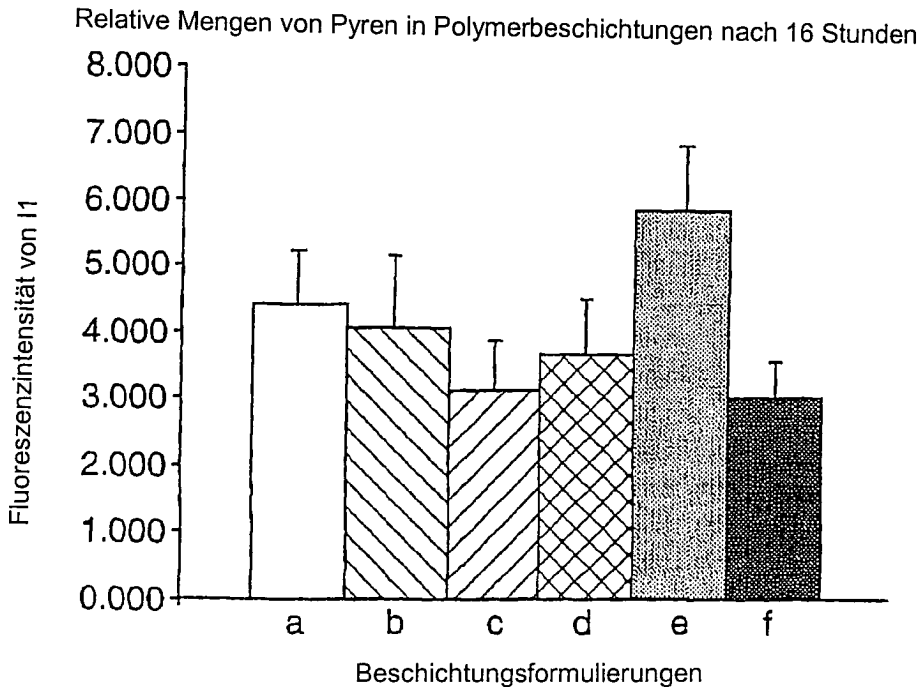


Fig.3(A).

Vergleich der Fluoreszenzspektren von Pyren in Wasser und Laurylmethacrylat (A) /I und Wasser und zwei Beispiel-Polymersystemen (B)

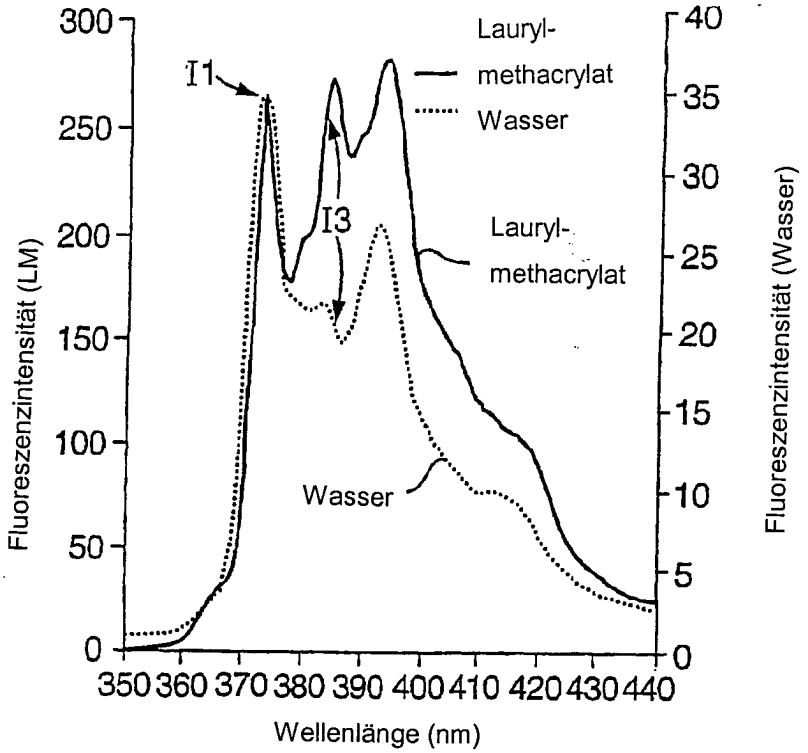


Fig.3(B).

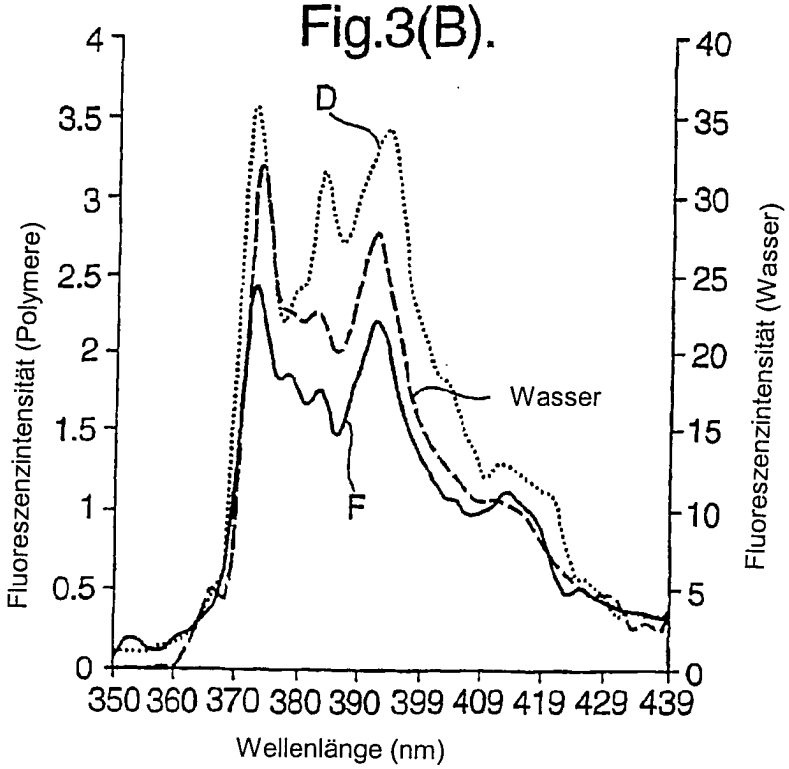


Fig.4(A).

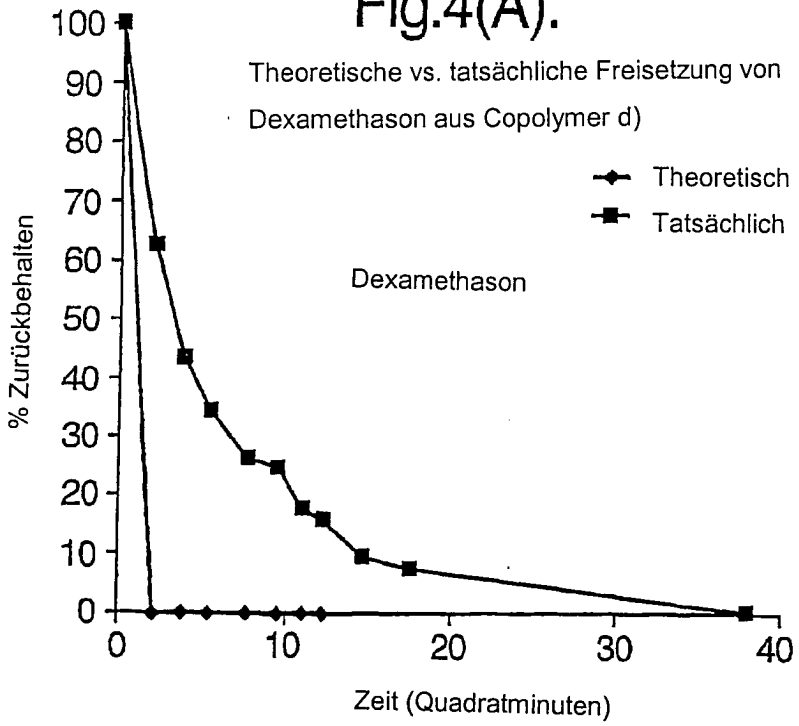

Theoretische vs. tatsächliche Freisetzung von Dexamethason aus Copolymer d)
Theoretisch
Tatsächlich
Dexamethason
% Zurückbehalten
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
Zeit (Quadratminuten)

Fig.4B.

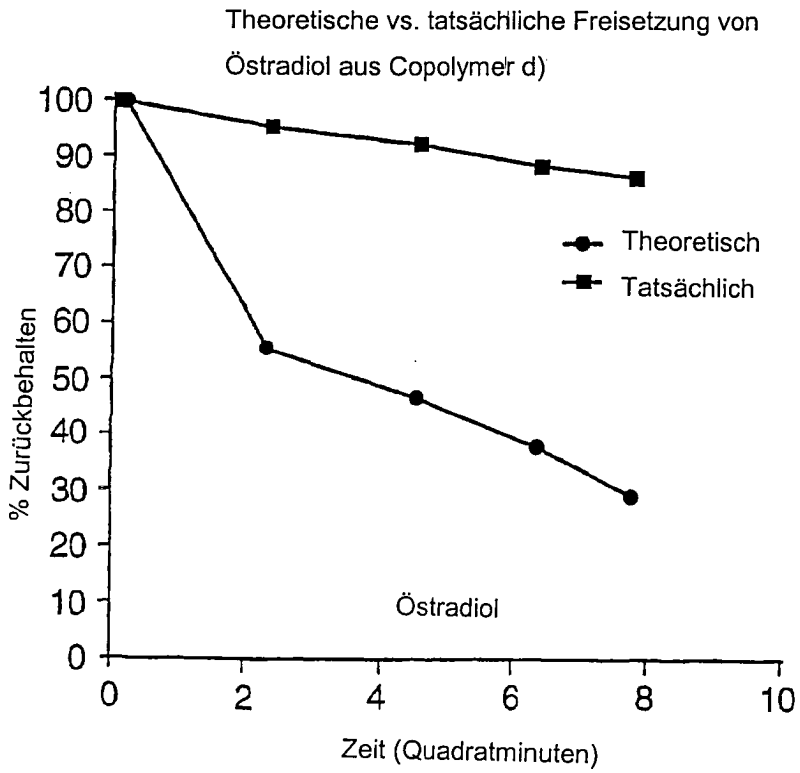

Theoretische vs. tatsächliche Freisetzung von Östradiol aus Copolymer d)
Theoretisch
Tatsächlich
Östradiol
% Zurückbehalten
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
Zeit (Quadratminuten)

Fig.5.

Östradiolelutionsprofil

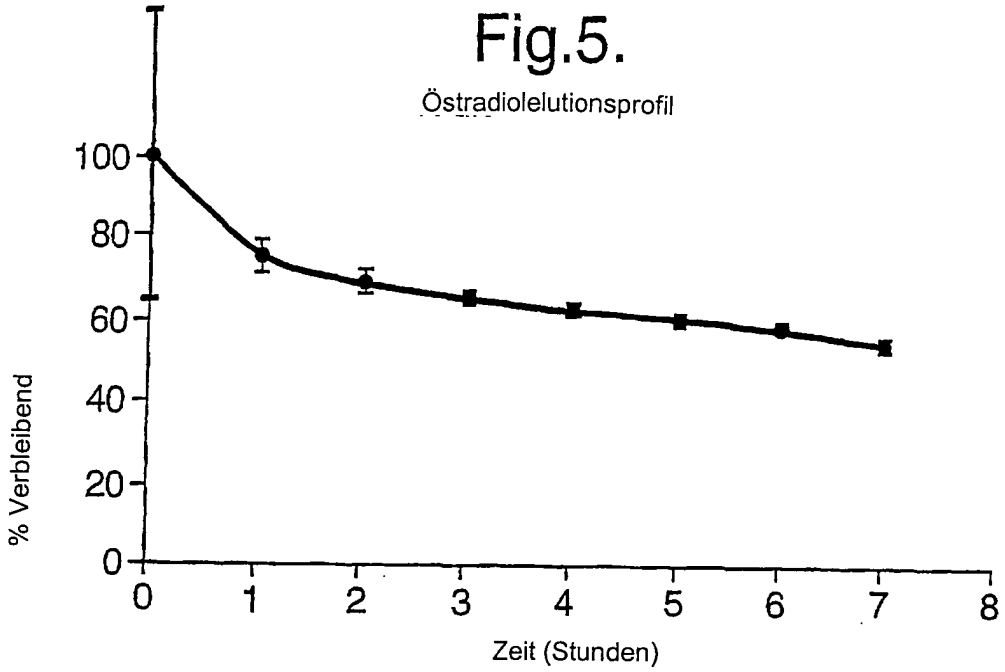


Fig.6.

Freisetzung von 17β-Östradiol aus Stents

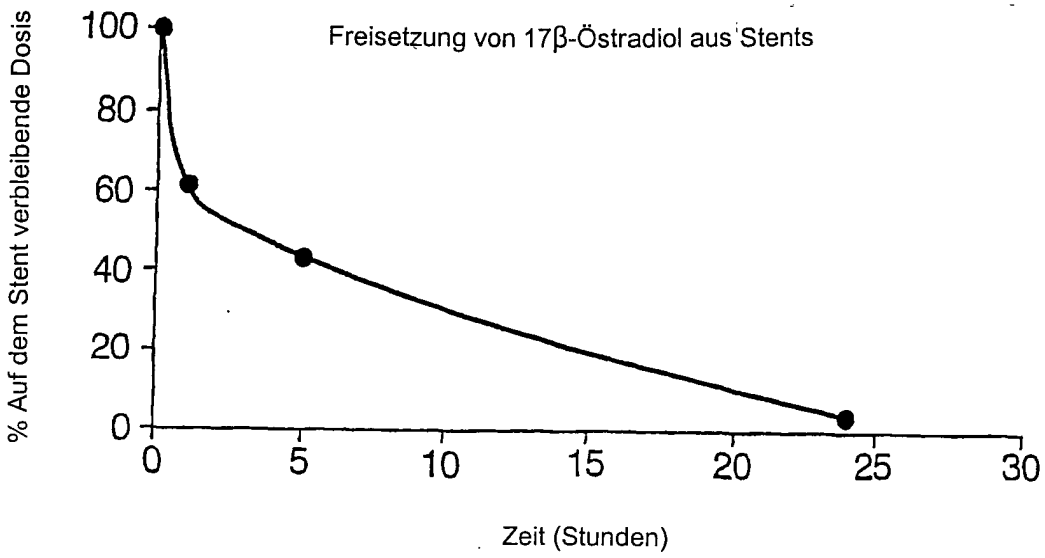


Fig.7.

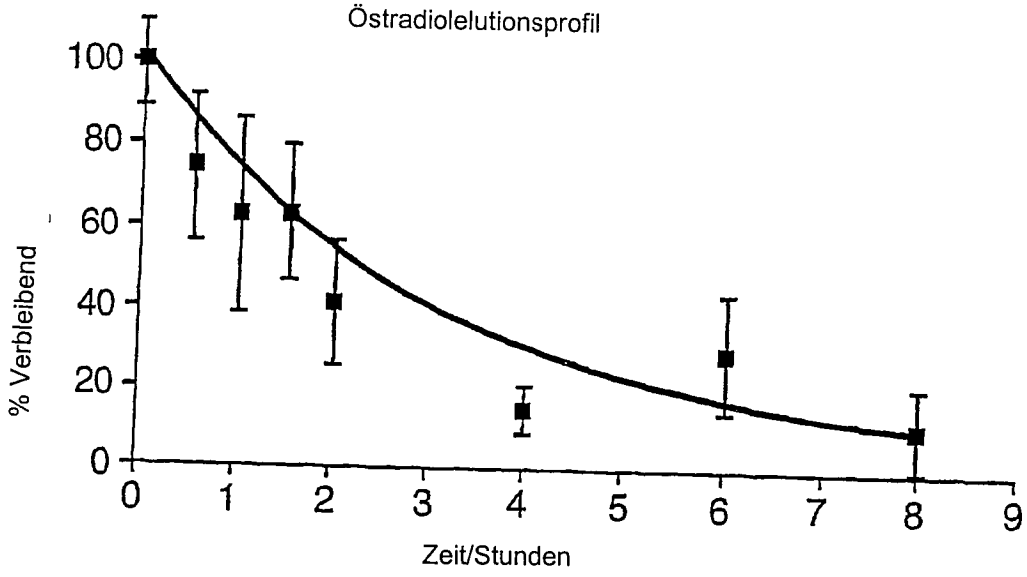
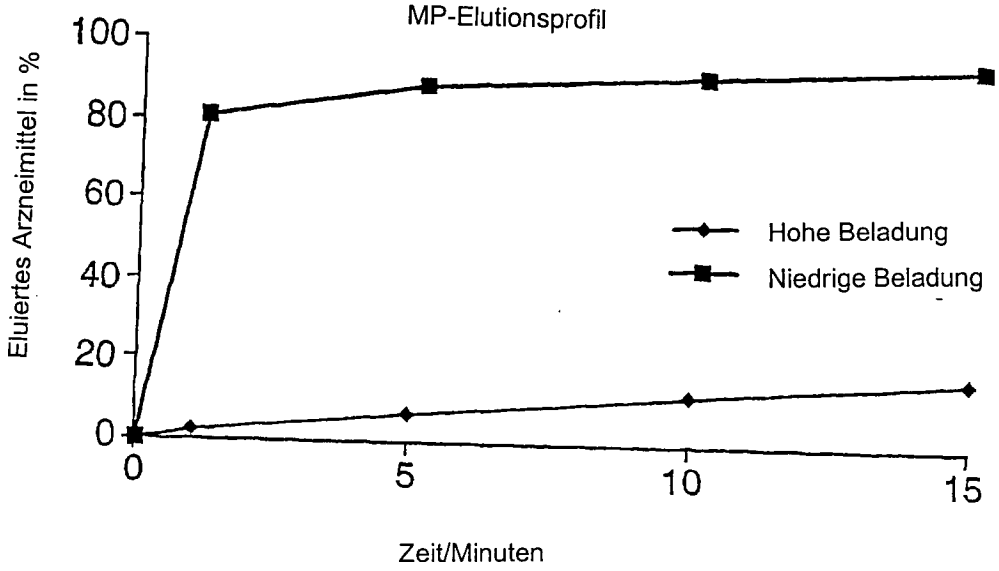

Östradiolelutionsprofil
% Verbleibend
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Zeit/Stunden

Fig.8.


MP-Elutionsprofil
Eluiertes Arzneimittel in %
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
Hohe Beladung
Niedrige Beladung
Zeit/Minuten