



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 21 992 T2** 2007.04.05

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 341 565 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 21 992.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/48380**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 991 102.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/047731**

(86) PCT-Anmeldetag: **12.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **20.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.09.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.08.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.04.2007**

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

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

734639 **12.12.2000** **US**

(73) Patentinhaber:

Boston Scientific Ltd., St. Michael, Barbados, BB

(74) Vertreter:

Jungblut & Seuss Patentanwälte, 10589 Berlin

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, FR, GB, IE, NL

(72) Erfinder:

PINCHUK, Leonard, Miami, FL 33176, US; NOTT, Sepideh, Weston, MA 02493, US; SCHWARZ, Marlene, Newton, MA 02466, US; KAMATH, Kalpana, Natick, MA 01760, US

(54) Bezeichnung: **Zusammensetzung zur Verarbeitung oder Beschichtung medizinischer Geräte**

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

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Zusammensetzungen zur Lieferung von therapeutischen Wirksubstanzen mit einem mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladenen Block-Copolymer. Die vorliegende Erfindung bezieht sich ebenfalls auf biokompatible Block-Copolymer-Materialien zur Verwendung in Verbindung mit intravaskulären oder intervaskulären medizinischen Vorrichtungen.

HINTERGRUND UND ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0002] Polymere, die bei Implantation oder Einbringung in den Körper Arzneimittel freisetzen, sind bekannt. Es besteht jedoch weiterhin ein Bedürfnis für ein Polymer, das für die Arzneimittelfreigabe wirksam ist und gleichzeitig eine gute mechanische Integrität und Biokompatibilität aufweist.

[0003] Es ist weiterhin bekannt, Polymere in Verbindung mit implantierbaren oder einbringbaren medizinischen Vorrichtungen zu verwenden. Jedoch bewirken derartige Polymere häufig eine starke Immun- oder Fremdkörperreaktion. Dies ist insbesondere der Fall bei intravaskulären oder inteavaskulären medizinischen Vorrichtungen, die üblicherweise nach Einbringen in die Vaskulatur unter den Folgen von Entzündungen und Neointimaverdickungen leiden.

[0004] Die obigen und weitere Bedürfnisse im Stand der Technik sind durch die vorliegende Erfindung erfüllt worden. Gemäß einem Aspekt der Erfindung wird eine Zusammensetzung zur Lieferung einer therapeutischen Wirksubstanz geschaffen, bestehend aus: einem biokompatiblen Block-Copolymer mit einem oder mehreren elastomeren Polyolefinblöcken und einem oder mehreren thermoplastischen Blöcken, wobei das Block-Copolymer die Formel $X-(AB)_n$ hat, wobei A der elastomere Polyolefinblock, B der thermoplastische Block, n eine positive ganze Zahl und X ein Saatmolekül ist, wobei der Anteil der Polyolefinblöcke zwischen 95 und 45 Mol-% des Block-Copolymers beträgt; und einer therapeutischen Wirksubstanz, wobei das Block-Copolymer mit der therapeutischen Wirksubstanz beladen ist.

[0005] Zahlreiche therapeutische Wirksubstanzen sind zur Verwendung in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung geeignet, einschließlich anti-thrombotischen Wirksubstanzen, anti-proliferativen Wirksubstanzen, anti-inflammatorischen Wirksubstanzen, anti-migratorischen Wirksubstanzen, Wirksubstanzen, die die extrazelluläre Matrixproduktion und -organisation beeinflussen, antineoplastischen Wirksubstanzen, anti-mitotischen Wirksubstanzen, anästhetischen Wirksubstanzen, Antikoagulantien, vaskulären Zellwachstums-Promotern, vaskulären Zellwachstums-Inhibitoren, Cholesterin senkenden Wirksubstanzen, vasodilatorischen Wirksubstanzen, Wirksubstanzen, die endogene vasoaktive Mechanismen stören, und Kombinationen davon. Ein spezielles Beispiel einer therapeutischen Wirksubstanz ist Paclitaxel. Das beladene Block-Copolymer enthält vorzugsweise 0,1 bis 70 Gew.-% therapeutische Wirksubstanz.

[0006] Bezüglich der Polymerkonfiguration hat das Block-Copolymer vorzugsweise die Formel $X-(AB)_n$, wobei A ein elastomeres Block, B ein thermoplastischer Block, n eine positive ganze Zahl und X ein Saatmolekül ist.

[0007] Bezüglich der Blöcke im Copolymer sind die elastomeren Blöcke vorzugsweise Polyolefinblöcke. Noch bevorzugter haben die Polyolefinblöcke die allgemeine Formel $-(CRR'-CH_2)_n-$, wobei R und R' lineare oder verzweigte aliphatische Gruppen oder zyklische aliphatische Gruppen sind. Noch bevorzugter sind die Polyolefinblöcke Polyisobutylenblöcke. Der Anteil der Polyolefinblöcke liegt vorzugsweise zwischen 95 und 45 Mol-% des Block-Copolymers.

[0008] Die thermoplastischen Blöcke werden vorzugsweise ausgewählt aus vinylaromatischen Blöcken und Methacrylatblöcken. Die Methacrylatblöcke werden vorzugsweise ausgewählt aus Methylmethacrylat-, Ethylmethacrylat- und Hydroxyethylmethacrylat-Monomeren, ebenso wie Blöcke aus Mischungen dieser Monomere. Die vinylaromatischen Polymerblöcke werden vorzugsweise ausgewählt aus Blöcken aus Styren und α -Methylstyren, ebenso wie aus Blöcken aus Mischungen dieser Monomere.

[0009] Das Molekulargewicht des Block-Copolymers liegt vorzugsweise zwischen 80.000 und 300.000 Dalton. In einigen Ausführungsformen liegt das Molekulargewicht der Polyolefinblöcke vorzugsweise zwischen 60.000 und 200.000 Dalton, und das Molekulargewicht der vinylaromatischen Polymerblöcke liegt vorzugsweise zwischen 20.000 und 100.000 Dalton.

[0010] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine medizinische Vorrichtung geschaffen, von der wenigstens ein Teil in den Körper eines Patienten einbringbar oder implantierbar ist, bestehend aus: einem Block-Copolymer mit einem oder mehreren elastomeren Polyolefinblöcken und einem oder mehreren thermoplastischen Blöcken, wobei das Block-Copolymer die Formel $(AB)_n$, $B(AB)_n$ oder $A(BA)_n$ hat, wobei A ein elastomeres Polyolefinblock, B ein thermoplastischer Block und n eine positive ganze Zahl ist, wobei der Anteil der Polyolefinblöcke zwischen 95 und 45 Mol-% des Block-Copolymers beträgt; und einer therapeutischen Wirksubstanz, wobei das Block-Copolymer mit der therapeutischen Wirksubstanz beladen ist.

[0011] Die WO 00/62830 A offenbart diverse medizinische Vorrichtungen, unter anderem Vascular-Stents, die mit einer Polymerbeschichtung mit einem Arzneimittel versehen werden können. Die Polymerbeschichtung kann aus einer Anzahl verschiedener Polymere zusammengesetzt sein, unter anderem Styren-Isobutylen-Styren. Bevorzugte Polymere sind jedoch von Styren-Isobutylen-Styren-Copolymeren verschiedene Polymere.

[0012] In einigen Ausführungsformen weist ein Teil der medizinischen Vorrichtung das Block-Copolymer auf. Beispielsweise kann der Teil der medizinischen Vorrichtung in Form einer Beschichtung auf der medizinischen Vorrichtung vorliegen. Bevorzugte Beschichtungsabmessungen sind 0,1 bis 50 µm Dicke.

[0013] Vorzugsweise wird die therapeutische Wirksubstanz über eine verlängerte Zeitdauer nach Implantation in einen Patienten freigesetzt.

[0014] Bevorzugte Stellen für die Implantation oder Einbringung der medizinischen Vorrichtung sind die koronare Vaskulatur, das periphere Vaskularsystem, der Ösophagus, die Trachea, das Kolon, der Gallentrakt, die Harnwege, die Prostata und das Gehirn.

[0015] In einigen Ausführungsformen ist die medizinische Vorrichtung so gestaltet, dass wenigstens ein Teil des Block-Copolymers bei Einbringung oder Implantation in den Körper Körperflüssigkeit ausgesetzt ist. In anderen ist die medizinische Vorrichtung so gestaltet, dass wenigstens ein Teil des Block-Copolymers Gewebe ausgesetzt ist, wie z.B. festem Gewebe.

[0016] Bevorzugte medizinische Vorrichtungen sind Katheter, Führungsdrähte, Ballons, Filter, Stents, Stent-Grafts, Vascular-Grafts, Vascular-Patches, Shunts und intraluminale Pflasterungssysteme. In einigen Ausführungsformen ist die medizinische Vorrichtung mit einer Umhüllung zum Abdecken des Block-Copolymers während des Einbringens in den Körper versehen, um eine vorzeitige Freigabe der therapeutischen Wirksubstanz zu verhindern.

[0017] In bestimmten Ausführungsformen besteht die medizinische Vorrichtung weiterhin aus einem Polymer oder Copolymer von einem oder mehreren der folgenden: einer Polycarboxylsäure, einem Celluloseacetatpolymer, einem Cellulosenitratpolymer, einer Gelatine, einem Polyvinylpyrrolidon, einem vernetzten Polyvinylpyrrolidon, einem Polyanhydrid, einem Polyamid, einem Polyvinylalkohol, einem Polyvinylether, einem Polyvinylaromaten, einem Polyethylenoxid, einem Glycosaminglycan, einem Polysaccharid, einem Polyester, einem Polyacrylamid, einem Polyether, einem Polyethersulfon, einem Polycarbonat, einem Polyalkylen, einem halogenierten Polyalkylen, einem Polyurethan, einem Polyorthoester, einem Polypeptid, einem Silicon, einem Siloxanpolymer, einer Polylactinsäure, einer Polyglycolsäure, einem Polycaprolacton, einem Polyhydroxybutyratvalerat, einem Fibrin, einem Collagen, einem Collagenderivat oder einer Hyaluronsäure. Besonders bevorzugte Polymere und Copolymere sind Polyacrylsäuren, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere und Copolymere von Polylactinsäure und Polycaprolacton.

[0018] Solche Polymere oder Copolymere können mit dem biokompatiblen Block-Copolymer gemischt werden, oder sie können in einer Schicht vorgesehen sein, die das biokompatible Block-Copolymer nicht enthält.

[0019] Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Behandlung geschaffen, bei dem die obige Vorrichtung in einen Patient implantiert oder eingebracht wird, was in der Freigabe von therapeutischer Wirksubstanz im Patienten über eine verlängerte Zeitdauer resultiert.

[0020] Gemäß noch einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine beschichtete medizinische Vorrichtung geschaffen, mit (a) einer intravaskulären oder intervaskulären medizinischen Vorrichtung; und (b) einer Beschichtung auf wenigstens einem Teil der intravaskulären oder intervaskulären medizinischen Vorrichtung, wobei die Beschichtung das biokompatible Block-Copolymer aufweist. Bevorzugte intravaskuläre oder intervaskuläre medizinische Vorrichtungen für diesen Aspekt der Erfindung sind Ballons, Stents, Stent-Grafts, Vascular-Grafts, Vascular-Patches, Shunts, Katheter und Filter.

[0021] Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass sie eine Zusammensetzung zum Liefern eines Arzneimittels auf Polymer-Basis mit guter mechanischer Integrität schafft.

[0022] Ein weiterer Vorteil ist, dass eine Zusammensetzung zum Liefern eines Arzneimittels auf Polymer-Basis mit guter Biokompatibilität geschaffen wird.

[0023] Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, dass medizinische Vorrichtungen geschaffen werden können, die bei Einbringen in die Vaskulatur zu reduzierter Entzündung und Neointimaverdickung relativ zu anderen traditionell eingesetzten Polymermaterialien führt.

[0024] Noch weitere Ausführungsformen und Vorteile ergeben sich für den Fachmann leicht bei Prüfung der folgenden Beschreibung und Ansprüche.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0025] [Fig. 1](#) stellt die Freisetzungsrates als Funktion der Zeit für mit Polystyren-Polyisobutyl-Polystyren-Copolymer und Paclitaxel in variierenden Anteilen beschichtete Stents dar.

[0026] [Fig. 2A–Fig. 2D](#) sind Fotografien nach 28 Tagen in der Koronararterie eines Schweins von (1) einem nackten Stent aus rostfreiem Stahl, (2) einem Stent aus rostfreiem Stahl mit einer Beschichtung aus traditionellem "biostabilem" Polyurethan-Polymer, (3) einem Stent aus rostfreiem Stahl mit einer Beschichtung aus einem traditionellem "biologisch abbaubarem" Copolymer von Polylactinsäure ("PLA") und Polyglykolsäure ("PGA") und (4) einem Stent aus rostfreiem Stahl, versehen mit einer Beschichtung aus Polystyren-Polyisobutyl-Polystyren-Copolymer gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

EINGEHENDE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0027] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Zusammensetzungen mit einem mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladenen Block-Copolymer, die zum Liefern einer therapeutischen Wirksubstanz nutzbar sind, und auf biokompatible Block-Copolymer-Materialien, die z.B. in Verbindung mit intravaskulären oder intervaskulären medizinischen Vorrichtungen nutzbar sind.

[0028] Für die Praxis der vorliegenden Erfindung geeignete Block-Copolymere haben vorzugsweise einen ersten elastomeren Block und einen zweiten thermoplastischen Block. Noch bevorzugter haben die Block-Copolymere einen mittleren elastomeren Block und thermoplastische Endblöcke. Sogar noch bevorzugter haben derartige Block-Copolymere die allgemeine Struktur:

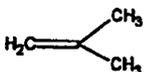
- (a) BAB oder ABA (linearer Triblock),
- (b) B(AB)_n oder A(BA)_n (linearer Wechselblock) oder
- (c) X-(AB)_n oder X-(BA)_n (enthält Diblock-, Triblock- und andere radiale Block-Copolymere),

wobei A ein elastomeres Block, B ein thermoplastischer Block, n eine positive ganze Zahl und X ein Start-Saatmolekül ist.

[0029] Am meisten bevorzugt sind X-(AB)_n-Strukturen, die oft als Diblock-Copolymere und Triblock-Copolymere bezeichnet werden, wobei n = 1 bzw. n = 2 ist (diese Terminologie berücksichtigt nicht die Anwesenheit des Start-Saatmoleküls, beispielsweise indem A-X-A als einzelner A-Block behandelt wird, wobei daher der Triblock als BAB bezeichnet wird). Wenn n = 3 oder mehr ist, werden diese Strukturen gemeinhin als sternförmige Block-Copolymere bezeichnet.

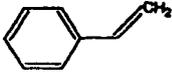
[0030] Die A-Blöcke sind vorzugsweise weiche elastomere Komponenten, die auf einem oder mehr Polyolefinen basieren, noch mehr bevorzugt auf einem Polyolefinblock mit abwechselnden quaternären und sekundären Kohlenstoffgruppen der allgemeinen Formulierung: -(CRR'-CH₂)_n-, wobei R und R' lineare oder verzweigte aliphatische Gruppen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und so weiter, oder zyklische aliphatische Gruppen sind, wie beispielsweise Cyclohexan, Cyclopentan und dergleichen, mit und ohne Seitengruppen.

[0031] Polymere von Isobutyl-,



(d.h. Polymere, bei denen R und R' gleich und Methylgruppen sind) sind am meisten bevorzugt.

[0032] Die B-Blöcke sind vorzugsweise harte thermoplastische Blöcke, die bei Kombination mit den weichen A-Blöcken unter anderem in der Lage sind, die Härte des resultierenden Copolymers zu ändern oder anzupassen, um eine gewünschte Kombination der Qualitäten zu erzielen. Bevorzugte B-Blöcke sind Polymere von Methacrylaten oder Polymere von Vinylaromaten. Mehr bevorzugte B-Blöcke werden (a) aus Monomeren von Styren,



Styrenderivaten (z.B. α -Methylstyren, ring-alkylierte Styrene oder ring-halogenierte Styrene) oder Mischungen derselben oder (b) aus Monomeren von Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat Hydroxyethylmethacrylat oder Mischungen derselben hergestellt.

[0033] Die Eigenschaften der in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung benutzten Block-Copolymere hängen von den Längen der A-Blöcke und der B-Blöcke ebenso wie von den jeweiligen relativen Anteilen ab.

[0034] Beispielsweise hängen die elastomeren Eigenschaften des Block-Copolymers von der Länge der A-Block-Ketten ab, wobei bei einem auf das Gewicht bezogenen durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 2.000 bis etwa 30.000 Dalton eine Tendenz zur Erzeugung ziemlich unelastischer Produkte besteht, und bei einem auf das Gewicht bezogenen durchschnittlichen Molekulargewicht von 40.000 Dalton oder mehr eine Tendenz zur Erzeugung von Produkten besteht, die weicher und gummiartig sind. Somit ist für die Zwecke der vorliegenden Erfindung das kombinierte Molekulargewicht des Block-Copolymers vorzugsweise größer als 40.000 Dalton, mehr bevorzugt größer als 60.000 Dalton, und am meisten bevorzugt zwischen etwa 90.000 bis etwa 300.000 Dalton.

[0035] Als weiteres Beispiel ist die Härte des Block-Copolymers proportional zum relativen Anteil der B-Blöcke. Im allgemeinen hat das Copolymer eine bevorzugte Härte, die zwischen etwa Shore 20A und Shore 75D liegt, und mehr bevorzugt zwischen etwa Shore 40A und Shore 90A. Dieses Ergebnis kann durch Variieren der Anteile der A- und B-Blöcke erreicht werden, wobei ein geringerer relativer Anteil der B-Blöcke in einem Copolymer von geringerer Härte resultiert, und ein höherer Anteil der B-Blöcke in einem Copolymer von höherer Härte resultiert. Als spezielles Beispiel ist Polyisobutylen mit hohem Molekulargewicht (d.h. mehr als 100.000 Dalton) ein weiches, gummiartiges Material mit einer Shore-Härte von etwa 10A. Polystyren ist viel härter, typisch mit einer Shore-Härte in der Größenordnung von 100D. Als Ergebnis kann, wenn Blöcke von Polyisobutylen und Styren kombiniert werden, das resultierende Copolymer einen Härtebereich von weich wie Shore 10A bis hart wie Shore 100D haben, je nach den relativen Anteilen von Polystyren und Polyisobutylen. Im allgemeinen liegt, um eine bevorzugte Härte zwischen Shore 30A und Shore 90A zu erreichen, der Anteil des Polystyrens zwischen 2 und 25 Mol-%. Mehr bevorzugt liegt die Härte zwischen Shore 35A und Shore 70A, und der Anteil des Polystyrens liegt zwischen 5 und 20 Mol-%.

[0036] Polydispersität (d.h. das Verhältnis des auf das Gewicht bezogenen durchschnittlichen Molekulargewichts zum auf die Anzahl bezogenen durchschnittlichen Molekulargewicht) liefert eine Aussage über die Molekulargewichtsverteilung des Copolymers, wobei Werte deutlich über 4 eine breite Molekulargewichtsverteilung bedeuten. Die Polydispersität hat einen Wert von Eins, wenn alle Moleküle in einer Probe die gleiche Größe haben. Typischerweise haben die Copolymere zur Verwendung in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung eine relativ enge Molekulargewichtsverteilung mit einer Polydispersität von etwa 1,1 bis 1,7.

[0037] Ein mit den oben beschriebenen Copolymeren verbundener Vorteil ist ihre hohe Zugfestigkeit. Beispielsweise liegt die Zugfestigkeit von Triblock-Copolymeren von Polystyren-Polyisobutylen-Polystyren oft zwischen 13.790 und 27.579 Mpa (2.000 bis 4.000 psi) oder mehr.

[0038] Ein weiterer Vorteil derartiger Copolymere ist ihre Resistenz gegen Zerschneiden oder andere Formen der Zersetzung unter in vivo-Bedingungen. Zusätzlich weisen diese Polymere eine ausgezeichnete Biokompatibilität auf, einschließlich der vaskulären Kompatibilität, wie durch ihre Tendenz demonstriert, minimale negative Gewebereaktionen hervorzurufen, wie durch eine reduzierte Polymorphonuclear-Leukozyten- und reduzierte Makrophagen-Aktivität demonstriert. Weiterhin sind diese Polymere im allgemeinen hämokompatibel, wie durch ihre Fähigkeit demonstriert, den thrombotischen Verschluss kleiner Gefäße zu minimieren, wie durch die Beschichtung derartiger Copolymere auf koronaren Stents demonstriert. Siehe Beispiel 6 weiter unten.

[0039] Die oben beschriebenen Block-Copolymere können mit jedem geeigneten bekannten Verfahren her-

gestellt werden. Ein bevorzugter Prozess zur Herstellung der Block-Copolymere ist die karbokationische Polymerisation mit einer anfänglichen Polymerisation eines Monomers oder von Mischungen von Monomeren zur Bildung der A-Blöcke, gefolgt von der Zugabe eines Monomers oder einer Mischung von Monomeren, die zur Bildung der B-Blöcke geeignet sind.

[0040] Derartige Polymerisationsreaktionen können zum Beispiel in den U.S.-Patenten Nr. 4,276,394, 4,316,973, 4,342,849, 4,910,321, 4,929,683, 4,946,899, 5,066,730, 5,122,572 und/oder Re. 34,640 gefunden werden.

[0041] Die in diesen Patenten offenbarten Techniken beinhalten allgemein ein "Katalysator-Start-Molekül" (auch als "Initiator", "telechelisches Start-Molekül", "Saat-Molekül" oder "Inifer" bezeichnet), welches benutzt werden kann, um $X-(AB)_n$ -Strukturen zu bilden, wobei X das Katalysator-Start-Molekül ist, und n 1, 2, 3 oder mehr sein kann. Wie oben bemerkt, werden die resultierenden Moleküle als Diblock-Copolymere, wenn n gleich 1 ist, als Triblock-Copolymere (ohne Berücksichtigung der Anwesenheit des Start-Moleküls), wenn n gleich 2 ist, und als sternförmige Block-Copolymere bezeichnet, wenn n gleich 3 oder mehr ist.

[0042] Im allgemeinen wird die Polymerisationsreaktion unter Bedingungen ausgeführt, die Kettentransfer und Abbruch der wachsenden Polymerketten minimieren oder verhindern. Maßnahmen werden ergriffen, um aktive Wasserstoffatome (Wasser, Alkohol und dergleichen) auf einem Minimum zu halten. Die Temperatur für die Polymerisation ist normalerweise zwischen -10°C und -90°C , bevorzugt im Bereich zwischen -60°C und -80°C , obwohl tiefere Temperaturen benutzt werden können, falls gewünscht.

[0043] Vorzugsweise werden ein oder mehrere A-Blöcke, zum Beispiel Polyisobutylen-Blöcke, in einem ersten Schritt gebildet, gefolgt von der Hinzufügung von B Blöcken, zum Beispiel Polystyren-Blöcken, an den Enden der A-Blöcke.

[0044] Insbesondere wird der erste Polymerisationsschritt in einem geeigneten Lösungsmittelsystem ausgeführt, typischerweise einer Mischung von polaren und nicht-polaren Lösungsmitteln wie Methylchlorid und Hexanen. Das Reaktionsbad enthält typischerweise:

- Das oben erwähnte Lösungsmittelsystem,
- Olefinmonomer, wie Isobutylen,
- einen Initiator (Inifer oder Saatmolekül) wie z.B. tert-Ester, tert-Ether, tert-Hydroxyl oder tert-Halogen mit Verbindungen, und noch typischer Cumylester von Kohlenwasserstoffsäuren, Alkylcumylether, Cumylhalide und Cumylhydroxyl-Verbindungen ebenso wie sterisch gehinderte Versionen von obigem,
- einen Coinitiator, typischerweise eine Lewis-Säure, wie z.B. Bortrichlorid oder Titan-tetrachlorid.

[0045] Elektronenpaardonatoren wie z.B. Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder Dimethylphthalat können zum Lösungsmittelsystem zugegeben werden. Zusätzlich können Protonenakzeptoren, die Wasser anlagern, wie z.B. 2,6-Di-tert-butylpyridin, 4-Methyl-2,6-Di-tert-butylpyridin, 1,8-bis(Dimethylamino)-naphthalen oder Diisopropylethylamin zugegeben werden.

[0046] Die Reaktion wird eingeleitet durch die Entfernung von tert-Ester, tert-Ether, tert-Hydroxyl oder tert-Halogen (hier die "austretenden tert-Gruppen" genannt) aus dem Saatmolekül durch Reaktion mit der Lewis-Säure. An der Stelle der austretenden tert-Gruppen befindet sich ein quasi-stabiles oder "lebendes" Kation, das durch die umgebenden tertiären Kohlenstoffe ebenso wie durch das polare Lösungsmittelsystem und die Elektronenpaardonatoren stabilisiert wird. Nach Erhalt des Kations wird das A-Block-Monomer, wie z.B. Isobutylen, eingeführt, welches sich von jedem Kation auf dem Saatmolekül aus kationisch vermehrt oder polymerisiert. Wenn der A-Block polymerisiert ist, verbleiben die vermehrten Kationen auf den Enden der A-Blöcke. Das B-Block-Monomer, wie z.B. Styren, wird dann eingeführt, welches von den Enden des A-Blocks aus polymerisiert oder sich vermehrt. Sobald die B-Blöcke polymerisiert sind, wird die Reaktion durch Zugabe von eines Beendigungsmoleküls wie z.B. Methanol, Wasser und dergleichen beendet.

[0047] Wie es normalerweise der Fall ist, werden die Molekulargewichte der Produkte durch die Reaktionszeit, die Reaktionstemperatur, die Natur und Konzentration der Reaktanten und so weiter bestimmt. Folglich erzeugen unterschiedliche Reaktionsbedingungen unterschiedliche Produkte. Im allgemeinen wird die Synthese des gewünschten Reaktionsprodukts durch einen iterativen Prozess erreicht, bei dem der Verlauf der Reaktion durch die Untersuchung von periodisch während der Reaktion genommenen Mustern überwacht wird – eine im Stand der Technik weit verbreitete Technik. Um das gewünschte Produkt zu erzielen, kann eine zusätzliche Reaktion notwendig sein, bei der die Reaktionszeit und -temperatur, die Konzentration der Reaktanten und so weiter geändert werden.

[0048] Zusätzliche Einzelheiten bezüglich kationischen Prozessen zur Herstellung von Copolymeren werden beispielsweise in den U.S.-Patenten Nr. 4,276,394, 4,316,973, 4,342,849, 4,910,321, 4,929,683, 4,946,899, 5,066,730, 5,122,572 und/oder Re. 34,640 gefunden.

[0049] Die in den vorhergehenden Paragraphen beschriebenen Block-Copolymere können durch eine der üblichen Techniken einschließlich Verdampfen des Lösungsmittels, Fällung mit einem Nicht-Lösungsmittel wie einem Alkohol oder einer Alkohol/Aceton-Mischung, gefolgt von Trocknung und so weiter aus den Reaktionsmischungen gewonnen werden. Zusätzlich kann eine Reinigung des Copolymers durch sequentielle Extraktion in wässrigen Medien, sowohl mit als auch ohne Anwesenheit diverser Alkohole, Ether und Ketone durchgeführt werden.

[0050] Nach der Synthese können die Block-Copolymere zum Beispiel zum Schaffen von mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladenen Block-Copolymer-Zusammensetzungen zum Liefern einer therapeutischen Wirksubstanz oder zum Schaffen von biokompatiblen intravaskulären oder intervaskulären Vorrichtungen benutzt werden.

[0051] Bei einer gegebenen Darreichungsform kann eine große Vielzahl von therapeutischen Wirksubstanzen, einschließlich genetischen therapeutischen Wirksubstanzen, nicht-genetischen therapeutischen Wirksubstanzen und Zellen, in Verbindung mit den Block-Copolymeren der Erfindung verwendet werden.

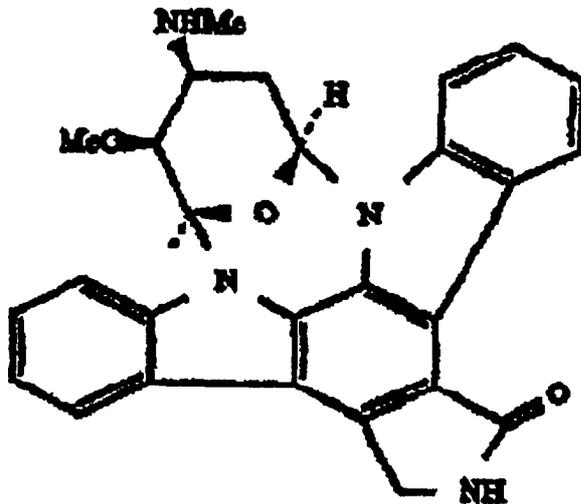
- Beispielhafte nicht-genetische therapeutische Wirksubstanzen sind:
 - anti-thrombotische Wirksubstanzen wie Heparin, Heparinderivate, Urokinase und PPACK (Dextrophenylalanin-Prolin-Arginin-Chloromethylketon);
 - anti-inflammatorische Wirksubstanzen wie Dexamethason, Prednisolon, Corticosteron, Budesonid, Östrogen, Sulfasalazin und Mesalamin;
 - antineoplastische/antiproliferative/anti-mitotische Wirksubstanzen wie Paclitaxel, 5-Fluorouracil, Cisplatin, Vinblastin, Vincristin, Epothilone, Endostatin, Angiostatin, Angiopeptin, für das Blockieren der Zellproliferation der glatten Muskulatur geeignete monoklonale Antikörper und Thymidinkinase-Inhibitoren;
 - anästhetische Wirksubstanzen wie Lidocain, Bupivacain und Ropivacain;
 - Anti-Koagulantien wie D-Phe-Pro-Arg-Chloromethylketon, eine RGD-Peptid enthaltende Verbindung, Heparin, Hirudin, Antithrombin-Verbindungen, Plättchen-Rezeptor-Antagonisten, Anti-Thrombin-Antikörper, Anti-Plättchen-Rezeptor-Antagonisten, Aspirin, Prostaglandin-Inhibitoren, Plättchen-Inhibitoren und Tick-Anti-Plättchen-Peptide;
 - vaskuläre Zellwachstums-promoter wie Wachstumsfaktoren, Transkriptionsaktivatoren und Translationspromoter;
 - vaskuläre Zellwachstumsinhibitoren wie Wachstumsfaktorinhibitoren, Wachstumsfaktor-Rezeptorantagonisten, Transkriptionsrepressoren, Translationsrepressoren, Replikationsinhibitoren, inhibitorische Antikörper, gegen Wachstumsfaktoren gerichtete Antikörper, bifunktionelle Moleküle bestehend aus Wachstumsfaktor und einem Zytotoxin, bifunktionelle Moleküle bestehend aus einem Antikörper und einem Zytotoxin;
 - Proteinkinase- und Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Tyrphostine, Genistein, Quinoxaline);
 - Prostacyclin-Analoge;
 - Cholesterin senkende Wirksubstanzen;
 - Angiopoietine;
 - Antimikrobielle Wirksubstanzen wie Triclosan, Cephalosporin, Aminoglycosid und Nitrofurantoin;
 - zytotoxische Wirksubstanzen, zytostatische Wirksubstanzen und Zellproliferations-Affektoren;
 - vasodilatorische Wirksubstanzen; und
 - Wirksubstanzen, die endogene vasoaktive Mechanismen stören.
- Beispielhafte genetische therapeutische Wirksubstanzen sind:
 - Anti-Sens-DNS und -RNS;
 - DNS codierend für:
 - Anti-Sens-RNS,
 - tRNS oder rRNS zum Ersetzen von defekten oder unzureichenden endogenen Molekülen,
 - angiogene Faktoren einschließlich Wachstumsfaktoren wie sauren und basischen Fibroblast-Wachstumsfaktoren, vaskulärem endothelialelem Wachstumsfaktor, epidermalelem Wachstumsfaktor, transformierendem Wachstumsfaktor α und β , aus Plättchen stammendem endothelialelem Wachstumsfaktor, aus Plättchen stammendem Wachstumsfaktor, Tumornekrosefaktor α , Hepatozyten-Wachstumsfaktor und Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor,
 - Zellzyklusinhibitoren einschließlich CD-Inhibitoren,
 - Thymidinkinase ("TK") und weitere für die Störung der Zellproliferation nutzbare Wirksubstanzen, und
 - die Familie der knochen-morphogenetischen Proteine ("BMP's"), einschließlich BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 (Vgr-I), BMP-7 (OP-1), BMP-8, BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, BMP-14,

BMP-15 und BMP-16. Gegenwärtig bevorzugte BMP's sind BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6 und BMP-7. Diese dimeren Proteine können als Homodimere, Heterodimere oder Kombinationen davon, allein oder zusammen mit anderen Molekülen vorliegen. Alternativ oder zusätzlich können Moleküle vorliegen, die zum Bewirken einer Stromaufwärts- oder Stromabwärts-Wirkung eines BMP in der Lage sind. Solche Moleküle schließen alle "Hedgehog"-Proteine oder die sie codierenden DNS ein.

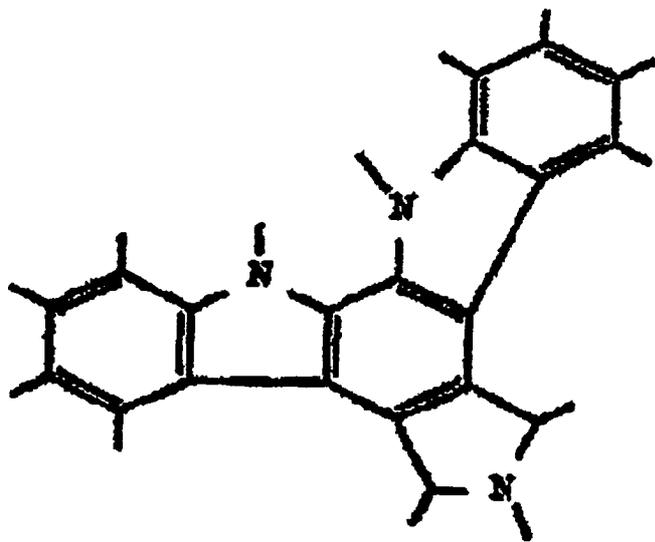
- Für die Lieferung von genetischen therapeutischen Wirksubstanzen interessante Vektoren sind
- Plasmide
- Virale Vektoren wie Adenovirus (AV), adeno-assoziiertes Virus (AAV) und Lentivirus
- Nicht-virale Vektoren wie Lipide, Liposome und kationische Lipide.
- Zellen schließen Zellen von humanem Ursprung (autolog oder allogene) ein, einschließlich Stammzellen, oder von einer tierischen Quelle (xenogen), welche, falls gewünscht, genetisch modifiziert werden können, um Proteine von Interesse zu liefern.

[0052] Einige der obigen und zahlreiche zusätzliche, für die Praxis der vorliegenden Erfindung geeignete therapeutische Wirksubstanzen sind im der NeoRx Corporation erteilten U.S.-Patent Nr. 5,733,925 offenbart, dessen Offenbarung hier in Gänze als Bezug aufgenommen wird. In diesem Patent offenbarte therapeutische Wirksubstanzen schließen die folgenden ein:

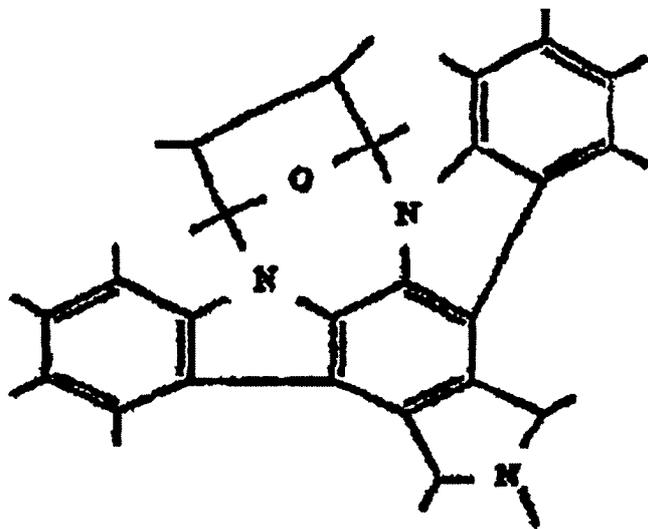
- "Zytostatische Wirksubstanzen" (d.h. Wirksubstanzen, die die Zellteilung in proliferierenden Zellen verhindern oder verzögern, zum Beispiel durch Hemmen der Replikation von DNS oder durch Hemmen der Spindelfaser-Bildung). Repräsentative Beispiele von zytostatischen Wirksubstanzen sind modifizierte Toxine, Methotrexat, Adriamycin, Radionuclide (z.B. wie offenbart in Fritzberg et al., U.S.-Pat. Nr. 4,897,255), Proteinkinase-Inhibitoren einschließlich Staurosporin, ein Proteinkinase C-Inhibitor mit der folgenden Formel



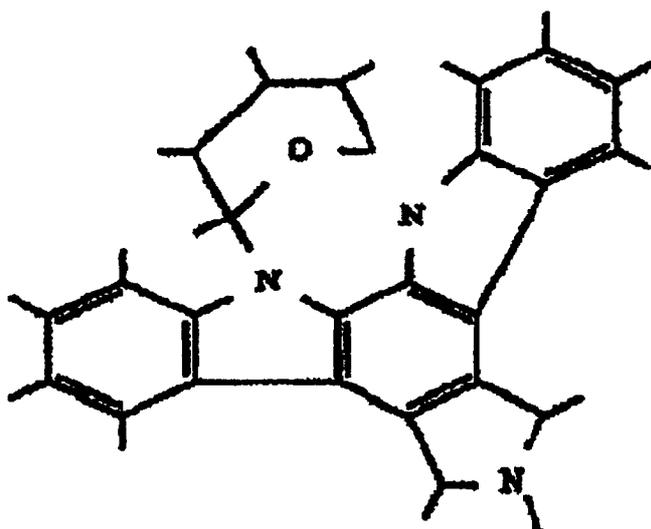
ebenso wie Diindoloalkaloide mit einer der folgenden allgemeinen Strukturen:



II



III



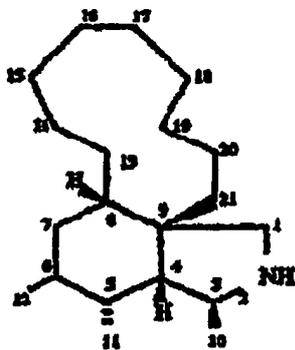
IV

ebenso wie Stimulatoren der Produktion oder Aktivierung von TGF-beta, einschließlich Tamoxifen und Derivaten von funktionellen Äquivalenten (z.B. Plasmin, Heparin, Verbindungen, die das Lipoprotein Lp(a) oder das Glycoprotein-Apolipoprotein(a) davon im Niveau reduzieren oder inaktivieren können, TGF-beta oder funktionelle Äquivalente, Derivate oder Analoge davon, Suramin, Stickoxid freisetzende Verbindungen (z.B. Nitroglycerin) oder Analoge oder funktionelle Äquivalente davon, Paclitaxel oder Analog davon (z.B. Taxoter), Inhibitoren von speziellen Enzymen (wie Nuclearenzym-DNS-Topoisomerase II und DNS-Polymerase, RNS-Polymerase, Adenylguanylylzyklase), Superoxid-Dismutase-Inhibitoren, terminale Deoxynucleo-

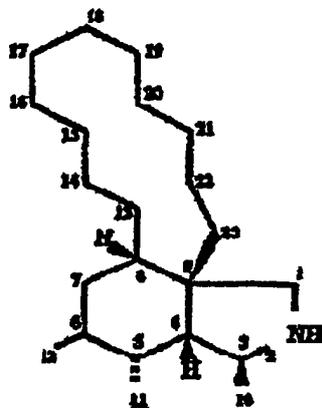
tidyl-Transferase, reverse Transkriptase, Anti-Sens-Oligonucleotide, die die Zellproliferation der glatten Muskulatur unterdrücken und dergleichen.

Andere Beispiele von "zytostatischen Wirksubstanzen" sind peptidische oder mimetische Inhibitoren (d.h. Antagonisten, Agonisten oder kompetitive oder nicht-kompetitive Inhibitoren) von Zellfaktoren, die (z.B. in Anwesenheit von extrazellulärer Matrix) die Proliferation von Zellen der glatten Muskulatur oder Perizyten auslösen können: z.B. Zytokine (z.B. Interleukine wie IL-1), Wachstumsfaktoren (z.B. PDGF, TGF-alpha oder -beta, Tumornekrosefaktor, Wachstumsfaktoren der glatten Muskulatur und endotheliale Wachstumsfaktoren, d.h. Endothelin, FGF), Homing-Rezeptoren (z.B. für Plättchen oder Leukozyten) und Extrazellulär-Matrix-Rezeptoren (z.B. Integrine). Repräsentative Beispiele von nutzbaren therapeutischen Wirksubstanzen in dieser Kategorie von zytostatischen Wirksubstanzen, die die Proliferation der glatten Muskulatur ansprechen, sind: Unterfragmente von Heparin, Triazolopyrimidin (Trapidil; ein PDGF-Antagonist), Lovastatin und Prostaglandine E1 oder I2.

• Wirksubstanzen, die die Migration von vaskulären Glattmuskulaturzellen von der medialen Wand in die Intima ("anti-migratorische Wirksubstanzen") hemmen. Einige bevorzugte Beispiele werden abgeleitet von Phenylalanin (Zytochalsine), Tryptophan (Chaetoglobosine) oder Leucin (Aspochalsine), resultierend in einer Benzyl-, Indol-3-yl-methyl- bzw. Isobutyl-Gruppe an Position C-3 eines substituierten Perhydroisoindol-1-one-Molekülteils (Formel V oder VI).



V



VI

Der Perhydroisoindol-Molekülteil wiederum enthält einen 11-, 13- oder 14-atomigen Kohlenstoffring oder Sauerstoff enthaltenden Ring an den Positionen C-8 und C-9. Alle natürlich vorkommenden Zytochalsine enthalten eine Methylgruppe an C-5; eine Methyl- oder Methylengruppe an C-12 und eine Methylgruppe an C-14 oder C-16. Beispielhafte Moleküle sind Zytochalsin A, Zytochalsin B, Zytochalsin C, Zytochalsin D, Zytochalsin E, Zytochalsin F, Zytochalsin G, Zytochalsin H, Zytochalsin J, Zytochalsin K, Zytochalsin L, Zytochalsin M, Zytochalsin N, Zytochalsin O, Zytochalsin P, Zytochalsin Q, Zytochalsin R, Zytochalsin S, Chaetoglobosin A, Chaetoglobosin B, Chaetoglobosin C, Chaetoglobosin D, Chaetoglobosin E, Chaetoglobosin F, Chaetoglobosin J, Chaetoglobosin K, Deoxaphomin, Proxiphomin, Protophomin, Zygosporin D, Zygosporin E, Zygosporin F, Zygosporin G, Aspochalsin B, Aspochalsin C, Aspochalsin D und dergleichen ebenso wie funktionelle Äquivalente und Derivate davon. Bestimmte Zytochalsin-Derivate sind in den japanischen Patenten Nr. 72 01,925; 72 14,219; 72 08,533; 72 23,394; 72 01,924 und 72 04,164 genannt.

Weitere repräsentative Beispiele von anti-migratorischen Wirksubstanzen sind Inhibitoren (d.h. Agonisten und Antagonisten, und kompetitive oder nicht-kompetitive Inhibitoren) von chemotaktischen Faktoren und ihren Rezeptoren (z.B. komplementäre Chemotaxine wie C5a, C5a desarg oder C4a; extrazelluläre Matrix-Faktoren, z.B. Collagen-Zerfallsfragmente) oder von an der Lokomotion beteiligten intrazellulären Zytoskelett-Proteinen (z.B. Aktin, Zytoskelett-Elemente und an der Lokomotion beteiligte Phosphatasen und Ki-

nasen). Repräsentative Beispiele von nutzbaren therapeutischen Wirksubstanzen in dieser Kategorie von anti-migratorischen Wirksubstanzen sind: Kaffeesäure-Derivate und Nilvadipin (ein Kalziumantagonist) und Steroidhormone.

- Wirksubstanzen, die die intrazelluläre Zunahme des Zellvolumens (d.h. das von einer Zelle eingenommene Gewebevolumen) hemmen, wie Zytoskelett-Inhibitoren oder metabolische Inhibitoren. Repräsentative Beispiele von Zytoskelett-Inhibitoren sind Colchicin, Vinblastin, Zytocalsin, Paclitaxel und dergleichen, die auf Mikrotubulus- und Mikrofilament-Netzwerke innerhalb einer Zelle wirken. Repräsentative Beispiele von metabolischen Inhibitoren sind Staurosporin, Trichothecene und modifizierte Diphtheria- und Ricin-Toxine, Pseudomonas exotoxin und dergleichen. Die Trichothecene schließen einfache Trichothecene (d.h. die nur eine zentrale Sesquiterpenoid-Struktur haben) und makrozyklische Trichothecene (d.h. die einen zusätzlichen makrozyklischen Ring haben), z.B. Verrucarine oder Roridine, einschließlich Verrucarin A, Verrucarin B, Verrucarin J (Satratoxin C), Roridin A, Roridin C, Roridin D, Roridin E (Satratoxin D), Roridin H ein.

- Wirksubstanzen, die als Inhibitoren wirken, die die zelluläre Proteinsynthese und/oder -sekretion oder die Organisation der extrazellulären Matrix (d.h. eine "Anti-Matrix-Wirksubstanz") blockieren. Repräsentative Beispiele von "Anti-Matrix-Wirksubstanzen" sind Inhibitoren (d.h. Agonisten und Antagonisten und kompetitive und nicht-kompetitive Inhibitoren) der Matrixsynthese, -sekretion und -zusammenfügung, der organisatorischen Vernetzung (z.B. Collagen vernetzende Transglutaminasen) und des Matrix-Remodeling (z.B. nach Wundheilung). Ein repräsentatives Beispiel einer nutzbaren therapeutischen Wirksubstanz in dieser Kategorie von Anti-Matrix-Wirksubstanzen ist Colchicin, ein Inhibitor der Sekretion von extrazellulärer Matrix. Ein weiteres Beispiel ist Tamoxifen, wofür bezüglich seiner Fähigkeit, nach einer Angioplastie die Zellproliferation in der Glattmuskulatur zu organisieren und/oder stabilisieren ebenso wie reduzieren, Belege vorliegen. Das Organisieren oder Stabilisieren kann von der Blockade der Zellreifung von vaskulärer glatter Muskulatur in einer pathologisch proliferierenden Form herrühren.

- Wirksubstanzen, die zytotoxisch für Zellen sind, insbesondere Krebszellen. Bevorzugte Wirksubstanzen sind Roridin A, Pseudomonas exotoxin und dergleichen oder Analoge oder funktionelle Äquivalente davon. Eine Fülle von solchen therapeutischen Wirksubstanzen, einschließlich Radioisotopen und dergleichen, sind identifiziert worden und sind bekannt. Zusätzlich sind Protokolle für die Identifizierung von zytotoxischen Molekülteilen bekannt und werden routinemäßig eingesetzt.

[0053] Eine Anzahl der obigen therapeutischen Wirksubstanzen und einige weitere sind auch als Kandidaten für vaskuläre Behandlungsregime identifiziert worden, zum Beispiel als auf Restenose abzielende Wirksubstanzen. Solche Wirksubstanzen sind für die Praxis der vorliegenden Erfindung geeignet und schließen eines oder mehrere der folgenden ein:

- Ca-Kanal-Blocker einschließlich:
 - Benzothiazapine wie Diltiazem und Clentiazem
 - Dihydropyridine wie Nifedipin, Amlodipin und Nicardipin
 - Phenylalkylamine wie Verapamil
- Serotonin-Pathway-Modulatoren einschließlich:
 - 5-HT-Antagonisten wie Ketanserin und Naftidrofuryl
 - 5-HT-Aufnahme-Inhibitoren wie Fluoxetin
- Zyklische Nucleotid-Pathway-Wirksubstanzen einschließlich:
 - Phosphodiesterase-Inhibitoren wie Cilostazol und Dipyridamol
 - Adenylat/Guanylat-Zyklase-Stimulantien wie Forskolin
 - Adenosin-Analoga
- Catecholamin-Modulatoren einschließlich:
 - α -Antagonisten wie Prazosin und Bunazosin
 - β -Antagonisten wie Propranolol
 - α/β -Antagonisten wie Labetalol und Carvedilol
- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten
- Stickoxid-Donatoren/Freisetzungsmoleküle einschließlich:
 - Organische Nitrate/Nitrite wie Nitroglycerin, Isosorbiddinitrate und Amylnitrit
 - Anorganische Nitroso-Verbindungen wie Natriumnitroprussid
 - Sydnonimine wie Molsidomin und Linsidomin
 - Nonoate wie Diazeniumdiolate und NO-Addukte von Alkanediaminen
 - S-Nitroso-Verbindungen einschließlich Verbindungen mit kleinem Molekulargewicht (z.B. S-Nitroso-Derivate von Captopril, Glutathion und N-Acetylpenicillamin), Verbindungen mit hohem Molekulargewicht (z.B. S-Nitroso-Derivate von Proteinen, Peptiden, Oligosacchariden, Polysacchariden, synthetischen Polymeren/Oligomeren und natürlichen Polymeren/Oligomeren)
 - C-Nitroso-, O-Nitroso- und N-Nitroso-Verbindungen

- L-Arginin
- ACE-Inhibitoren wie Cilazapril, Fosinopril und Enalapril
- ATII-Rezeptor-Antagonisten wie Saralasin und Losartin
- Plättchenadhäsions-Inhibitoren wie Albumin und Polyethylenoxid
- Plättchenaggregations-Inhibitoren einschließlich:
 - Aspirin und Thienopyridin (Ticlopidin, Clopidogrel)
 - GP IIb/IIIa-Inhibitoren wie Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban
- Coagulations-Pathway-Modulatoren einschließlich:
 - Heparinoide wie Heparin, Heparin mit niedrigem Molekulargewicht, Dextransulfat und β -Cyclodextrin-tradecasulfat
 - Thrombin-Inhibitoren wie Hirudin, Hirulog, PPACK (D-phe-L-propyl-L-arg-chloromethylketon) und Argatroban
 - Fxa-Inhibitoren wie Antistatin und TAP (Tick Anticoagulant Peptide)
 - Vitamin K-Inhibitoren wie Warfarin
 - Aktiviertes Protein C
- Cyclooxygenase-Pathway-Inhibitoren wie Aspirin, Ibuprofen, Flurbiprofen, Indomethacin und Sulfinpyrazon
- Natürliche und synthetische Corticosteroide wie Dexamethason, Prednisolon, Methprednisolon und Hydrocortison
- Lipoxygenase-Pathway-Inhibitoren wie Nordihydroguajaretsäure und Kaffeesäure
- Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
- Antagonisten von E- und P-Selektine
- Inhibitoren von VCAM-I- und ICAM-I-Wechselwirkungen
- Prostaglandine und Analoge davon einschließlich:
 - Prostaglandine wie PGE1 und PGI2
 - Prostacyclin-Analoga wie Ciprosten, Epoprostenol, Carbacyclin, Iloprost und Beraprost
- Macrophage-Aktivierung-Verhinderer einschließlich Bisphosphonate
- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie Lovastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Simvastatin und Cerivastatin
- Fischöle und Omega-3-Fettsäuren
- Akzeptoren von freien Radikalen/Antioxidantien wie Probuco, Vitamin C und E, Ebselen, Transretinsäure und SOD-Mimetika
- Wirksubstanzen, die diverse Wachstumsfaktoren beeinflussen, einschließlich:
 - FGF-Pathway-Wirksubstanzen wie bFGF-Antikörper und chimerische Fusionsproteine
 - PDGF-Rezeptor-Antagonisten wie Trapidil
 - IGF-Pathway-Wirksubstanzen einschließlich Somatostatinanaloga wie Angiopeptin und Ocreotid
 - TGF- β -Pathway-Wirksubstanzen wie polyanionische Wirksubstanzen (Heparin, Fucoidin), Decorin und TGF- β -Antikörper
 - EGF-Pathway-Wirksubstanzen wie EGF-Antikörper, Rezeptor-Antagonisten und chimerische Fusionsproteine
 - TNF- α -Pathway-Wirksubstanzen wie Thalidomid und Analoga davon
 - Thromboxane A2 (TXA2)-Pathway-Modulatoren wie Sulotroban, Vapiprost, Dazoxiben und Ridogrel
 - Protein-Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Tyrphostin-, Genistein- und Quinoxalin-Derivate
 - MMP-Pathway-Inhibitoren wie Marimastat, Ilomastat und Metastat
 - Zellmotilitäts-Inhibitoren wie Zytocalasin B
 - Antiproliferative/antineoplastische Wirksubstanzen einschließlich:
 - Antimetaboliten wie Purin-Analoga (6-Mercaptopurin), Pyrimidine-Analoga (z.B. Cytarabin und 5-Fluorouracil) und Methotrexat
 - Stickstofflose, Alkylsulfonate, Ethylenimine, Antibiotika (z.B. Daunorubicin, Doxorubicin), Nitrosourea und Cisplatin
 - Wirksubstanzen, die die Mikrotubulus-Dynamik beeinflussen (z.B. Vinblastin, Vincristin, Colchicin, Paclitaxel und Etoposid)
 - Caspase-Aktivatoren
 - Proteasom-Inhibitoren
 - Angiogenese-Inhibitoren (z.B. Endostatin, Angiostatin und Squalamin)
 - Rapamycin, Cerivastatin, Flavopiridol und Suramin
 - Matrixablagerungs/organisations-Pathway-Inhibitoren wie Halofuginon oder andere Quinazolinon-Derivate und Tranilast
 - Die Endothelialisierung erleichternde Substanzen wie VEGF und RGD-Peptid
 - Blutrheologie-Modulatoren wie Pentoxifyllin

[0054] Zusätzlich können Kombinationen der obigen therapeutischen Wirksubstanzen benutzt werden.

[0055] Ein großer Bereich von Beladungen mit therapeutischen Wirksubstanzen kann in Verbindung mit den obigen Block-Copolymeren verwendet werden, wobei die Menge von dem durchschnittlichen Fachmann leicht bestimmt werden kann und letztlich von dem zu behandelnden Zustand, der Natur der therapeutischen Wirksubstanz selbst, den Mitteln, durch die das mit der therapeutischen Wirksubstanz beladene Copolymer dem vorgesehenen Subjekt verabreicht wird, und so weiter abhängt. Das beladene Copolymer enthält häufig zwischen weniger als 1 und 70 Gew.-% therapeutische Wirksubstanz.

[0056] In vielen bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung wird das Copolymer benutzt, um (a) die Gesamtheit einer medizinischen Vorrichtung oder (b) einen Teil einer medizinischen Vorrichtung zu schaffen (d.h. das Copolymer wird als "Vorrichtung oder Vorrichtungsteil" benutzt). Teile von medizinischen Vorrichtungen, für die Copolymere nach der vorliegenden Erfindung benutzt werden, sind alle Teile einer medizinischen Vorrichtung wie Vorrichtungsbeschichtungen, Vorrichtungskomponenten und so weiter.

[0057] In einigen Fällen wird therapeutische Wirksubstanz von der Vorrichtung oder dem Vorrichtungsteil an ein Körpergewebe oder eine Körperflüssigkeit bei Kontakt mit denselben abgegeben. Eine verlängerte Freisetzungzeit (d.h. 50% Freisetzung oder weniger über einen Zeitraum von 24 Stunden) kann in einigen Fällen bevorzugt sein.

[0058] In anderen Fällen, zum Beispiel wenn Enzyme, Zellen und andere auf ein Substrat wirkenden Wirksubstanzen als therapeutische Wirksubstanz benutzt werden, kann die therapeutische Wirksubstanz innerhalb einer Copolymer-Matrix verbleiben.

[0059] Bevorzugte medizinische Vorrichtungen zur Benutzung in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung sind Katheter, bevorzugt vaskuläre Katheter und weiter bevorzugt Ballon-Katheter, Führungsdrähte, Ballons, Filter (z.B. Vena-Cava-Filter), vaskuläre Stents (einschließlich beschichteten Stents wie mit PTFE (Polytetrafluorethylen) beschichteten Stents), Stent-Grafts, Zerebral-Stents, Zerebral-Aneurysma-Füllspiralen (einschließlich GDC (ablösbaren Spiralen nach Guglielmi) und Metallspiralen), Vascular-Grafts, Myokard-Pfropfen, Schrittmacherleitungen, Herzklappen und intraluminale Pflasterungssysteme. Beispiele von Stents sind NIR-Stents, Medinol, Israel; RADIUS-Stents, Scimed Life Systems, Maple Grove, MN; WALLSTENT-Stents, Boston Scientific, Natick, MA und SYMPHONY Stents, Boston Scientific Corp., Natick, MA. Die Copolymere nach der vorliegenden Erfindung können ebenso in Zusammensetzungen für Aneurysmafüllungen (z.B. polymerische Mischungen des Copolymers mit Alginaten, Cyanoacrylaten, hydrophilischen Polymeren und so weiter) eingesetzt werden. Die Copolymere nach der vorliegenden Erfindung sind weiterhin zum Einbringen von Zellen für die Zelltherapie und für Gewebezüchtungs-Anwendungen (z.B. als Gerüst für die Zell-Lieferung bei Herzanwendungen, Leberregeneration und so weiter) nutzbar.

[0060] Wie oben angemerkt kann das Copolymer die gesamte Vorrichtung oder einen Teil der Vorrichtung, einschließlich einer Beschichtung auf der Vorrichtung oder einer Komponente der Vorrichtung und so weiter enthalten.

[0061] Medizinische Vorrichtungen mit einer mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladenen Copolymer-vorrichtung oder einem Vorrichtungsteil gemäß der vorliegenden Erfindung können an einer großen Vielzahl von Körperstellen zum Kontaktieren mit Körpergewebe oder -fluid eingebracht werden. Einige bevorzugte Einbringstellen sind die koronare Vaskulatur oder das periphere vaskuläre System (gemeinsam hier als Vaskulatur bezeichnet), Ösophagus, Trachea, Kolon, Gallentrakt, Harnwege, Prostata und Gehirn.

[0062] In einigen Fällen kann es wünschenswert sein, das mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladene Copolymer vorübergehend einzuschließen, um die Freisetzung zu verhindern, bevor die medizinische Vorrichtung ihre endgültige Einbringstelle erreicht hat. Als spezielles Beispiel kann ein Stent oder Katheter mit einem mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladenen Copolymer während des Einbringens in den Körper mit einer Umhüllung abgedeckt werden, um die vorzeitige Freisetzung der therapeutischen Wirksubstanz zu verhindern.

[0063] Zahlreiche Techniken stehen zur Bildung von medizinischen Vorrichtungen und Vorrichtungsteilen aus den hier beschriebenen Block-Copolymeren zur Verfügung.

[0064] Zum Beispiel eröffnet die Tatsache, dass die Block-Copolymere einen thermoplastischen Charakter haben, eine Vielzahl von thermoplastischen Standard-Verarbeitungstechniken für die Bildung der Vorrichtung

und des Vorrichtungsteils, einschließlich Druckgießen, Spritzgießen, Blasformen, Rotationsbeschichten, Vakuumformen und Kalandrieren ebenso wie Extrudieren zu Platten, Fasern, Stäben, Röhren und anderen Querschnittsprofilen unterschiedlicher Längen. Mit diesen und anderen Techniken können Vorrichtungen wie Ballons, Katheter, Stents und Vorrichtungsteile aus den Block-Copolymeren hergestellt werden.

[0065] Unter der Annahme, dass die aufzubringende therapeutische Wirksubstanz bei den Verarbeitungstemperaturen stabil ist, kann sie vor der thermoplastischen Verarbeitung durch Extrudieren mit dem Copolymer kombiniert werden, wodurch eine mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladene Vorrichtung oder ein mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladener Vorrichtungsteil erzeugt wird. Ansonsten kann die therapeutische Wirksubstanz nach Bildung der Vorrichtung oder des Vorrichtungsteils aufgebracht werden, wie weiter unten diskutiert.

[0066] Vorrichtungen oder Vorrichtungsteile können auch mittels auf Lösungsmitteln basierenden Techniken hergestellt werden, bei denen das Block-Copolymer zuerst in einem Lösungsmittel gelöst wird, und die Block-Copolymer-Lösung wird dann benutzt, um die die Vorrichtung oder den Vorrichtungsteil zu bilden. Das Lösungsmittel sollte natürlich mit dem Block-Copolymer kompatibel sein. Kompatible Lösungsmittel für Block-Copolymere von Styren Isobutylen sind beispielsweise Tetrahydrofuran, Toluol, Xylen, Hexan, Heptan, Kombinationen der obigen und dergleichen. Bevorzugte Techniken dieser Art sind Lösungsmittelgießen, Rotationsbeschichten, Web-Coating, Lösungsmittelsprühen, Tauchen, Faserbildung, Tintenstrahltechniken und dergleichen. In vielen Fällen wird die Lösung auf eine Schablone aufgebracht, und die gewünschte Komponente wird erhalten, nach der Entfernung des Lösungsmittels, indem einfach das Block-Copolymer von der Schablone entfernt wird. Solche Techniken sind insbesondere zur Bildung einfacher Objekte wie Platten, Rohren, Zylindern und so weiter geeignet.

[0067] Ein Beispiel einer auf Lösungsmitteln basierenden Technik zur Bildung einer Vorrichtung oder eines Vorrichtungsteils kann in Beispiel 3 von U.S.-Patents Nr. 5,741,331 von Pinchuk gefunden werden. In diesem Beispiel wird ein Styren/Isobutylen-Copolymer in der Menge von 6% Festsubstanz (falls nicht anders angegeben, sind alle Prozentsätze hier Gewichtsprozente) in Tetrahydrofuran gelöst, und die resultierende Lösung wird mit einer Spritzpistole auf einen rotierenden Dorn gesprüht, der als Schablone wirkt. Die Umgebung wird während des Sprühens kontrolliert, so dass das Tetrahydrofuran zwischen der Sprühpistole und dem Dorn verdampft, wodurch sich eine poröse Matte auf dem rotierenden Dorn bilden kann. Diese Muster werden dann vollständig in Luft getrocknet und vom Dorn abgenommen. Solch eine Technik kann beispielsweise zum Bilden von Vascular-Grafts, Stent-Grafts, Vascular-Patches, Hernia-Patches, Herzklappen-Nahtringen und dergleichen benutzt werden.

[0068] Beim Bilden von Vorrichtungen oder Vorrichtungsteilen mit einer therapeutischen Wirksubstanz unter Verwendung von auf Lösungsmitteln basierenden Techniken kann, falls das Lösungsmittel kompatibel mit der therapeutischen Wirksubstanz ist, die therapeutische Wirksubstanz in der Copolymer/Lösungsmittel-Mischung beispielsweise in gelöster Form oder als Partikelsuspension vorliegen. Solche Techniken erlauben es die therapeutische Wirksubstanz gleichzeitig mit der Komponentenbildung aufzubringen.

[0069] Falls gewünscht kann die Copolymer/Lösungsmittel-Mischung mehr als ein Lösungsmittel enthalten (zum Beispiel ein für das Block-Copolymer geeignetes Lösungsmittel und ein anderes, für die therapeutische Wirksubstanz geeignetes Lösungsmittel). Als spezielles, nicht-einschränkendes Beispiel, wenn Paclitaxel als Arzneimittel gewählt wird, und das Copolymer der Triblock Polystyren-Polyisobutylen-Polystyren ist, kann eine Lösung aus Toluol, Tetrahydrofuran, Paclitaxel und dem Copolymer benutzt werden.

[0070] In Fällen, wenn die therapeutische Wirksubstanz nicht gleichzeitig mit der Bildung der Vorrichtung oder des Vorrichtungsteils vorliegt, kann, falls gewünscht, die therapeutische Wirksubstanz nachfolgend zur Bildung der Komponente aufgebracht werden, wie weiter unten diskutiert wird.

[0071] Eine Beschichtung ist ein bevorzugter Vorrichtungsteil, der häufig in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung benutzt wird. Zum Beispiel können die hier offenbarten Copolymere zum Bilden von Beschichtungen auf den Oberflächen medizinischer Vorrichtungen (z.B. inneren oder äußeren Oberflächen) benutzt werden. Solche Oberflächen werden aus einer Vielzahl von Materialien gebildet, einschließlich Glas, Metallen, Polymeren, Keramik und Kombinationen davon.

[0072] Diverse Techniken stehen für die Bildung von Beschichtungen des Copolymers auf Oberflächen von medizinischen Vorrichtungen zur Verfügung.

[0073] Zum Beispiel können Beschichtungen über thermoplastische Verarbeitung beispielsweise durch gemeinsames Extrudieren der Beschichtung und einer medizinischen Vorrichtungskomponente gebildet werden.

[0074] In einer bevorzugten Technik wird das Copolymer zunächst in einem Lösungsmittel gelöst, das mit dem Copolymer kompatibel ist, gefolgt von einem Aufbringen der Copolymer-Lösung auf wenigstens einen Teil einer medizinischen Vorrichtung. Bevorzugte Techniken sind Lösungsmittelgießen, Rotationsbeschichten, Web-Coating, Lösungsmittelsprühen, Tauchen, Tintenstrahl und Kombinationen dieser Prozesse. Falls gewünscht (zum Beispiel um eine gewünschte Beschichtungsdicke zu erzielen), können solche Beschichtungstechniken wiederholt oder kombiniert werden, um die Beschichtung auf die gewünschte Dicke aufzubauen. Die Beschichtungsdicke kann auch auf andere Weise variiert werden. Zum Beispiel kann in einem bevorzugten Verfahren, dem Lösungsmittelsprühen, die Beschichtungsdicke durch Änderung der Beschichtungsverfahrenparameter, wie z.B. Erhöhung der Flussrate, Verlangsamung der Bewegung zwischen der zu beschichtenden Vorrichtung und der Sprühdüse, wodurch wiederholte Durchläufe erzielt werden, und so weiter, erhöht werden. Im allgemeinen liegt die Beschichtung letztlich zwischen etwa 0,5 µm und 50 µm Dicke, vorzugsweise zwischen 2 und 30 µm.

[0075] Falls gewünscht kann eine therapeutische Wirksubstanz von Interesse zur gleichen Zeit wie die Copolymer-Beschichtung aufgebracht werden, zum Beispiel durch Zugabe zu einer Copolymerschmelze während der thermoplastischen Verarbeitung oder durch Zugabe zu einer Copolymer-Lösung während der auf einem Lösungsmittel basierenden Verarbeitung, wie oben diskutiert. Alternativ kann sie zugegeben werden, nachdem die Beschichtung gebildet wurde, wie weiter unten diskutiert.

[0076] Wie oben bemerkt wird in einigen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung eine therapeutische Wirksubstanz nach Bildung der Vorrichtung oder des Vorrichtungsteils aufgebracht. Als Beispiel dieser Ausführungsformen kann die therapeutische Wirksubstanz in einem Lösungsmittel gelöst werden, das mit sowohl dem Copolymer als auch der therapeutischen Wirksubstanz kompatibel ist. Vorzugsweise ist die Beschichtung oder Komponente höchstens leicht löslich in dem Lösungsmittel. Danach wird die Lösung mit der Vorrichtung oder dem Vorrichtungsteil in Kontakt gebracht, so dass die therapeutische Wirksubstanz ins Copolymer (z.B. durch Laugung/Diffusion) eingebracht wird. Zu diesem Zweck kann die Vorrichtung oder der Vorrichtungsteil in die Lösung eingetaucht werden, die Lösung kann auf der Vorrichtung oder Komponente zum Beispiel durch Sprühen und so weiter aufgebracht werden. Die Vorrichtung oder Komponente kann dann getrocknet werden, wobei die therapeutische Wirksubstanz darin verbleibt.

[0077] In einigen der obigen Beispiele ist die therapeutische Wirksubstanz innerhalb einer Matrix mit dem Copolymer gemäß der vorliegenden Erfindung vorgesehen. Die therapeutische Wirksubstanz kann auch an das Copolymer kovalent, wasserstoffbrücken- oder elektrostatisch gebunden sein. Als spezielle Beispiele können Stickoxid freisetzende funktionelle Gruppen wie S-Nitrosothiole in Verbindung mit dem Copolymer vorgesehen sein, oder das Copolymer kann mit geladenen funktionellen Gruppen versehen sein, um therapeutische Gruppen mit entgegengesetzt geladenen Funktionalitäten anzuhängen.

[0078] Alternativ kann die therapeutische Wirksubstanz auf die Oberfläche einer Vorrichtung oder eines Vorrichtungsteils abgeschieden werden. Diese Oberfläche kann dann mit einer Beschichtung von Copolymer (mit oder ohne zusätzliche therapeutische Wirksubstanz) bedeckt werden, wie weiter oben beschrieben.

[0079] Wenn somit hier ausgesagt wird, dass das Block-Copolymer mit der therapeutischen Wirksubstanz beladen wird, ist gemeint, dass die therapeutische Wirksubstanz mit dem Block-Copolymer in einer Weise wie oben beschrieben oder in einer ähnlichen Weise verknüpft wird.

[0080] Wie oben angemerkt, können Block-Copolymere gemäß der vorliegenden Erfindung zur Bildung kompletter medizinischer Vorrichtungen oder von diversen Teilen derartiger medizinischer Vorrichtungen benutzt werden. Beispiele sind die Verwendung der Block-Copolymere gemäß der vorliegenden Erfindung (1) als einzelne Vorrichtung, (2) als Kombination von Vorrichtungen, (3) als einzelner Vorrichtungsteil (wie z.B. als Vorrichtungskomponente oder Vorrichtungsbeschichtung), (4) als Kombination von Vorrichtungsteilen und so weiter.

[0081] Die Block-Copolymere können ebenso in Verbindung mit weiteren Hilfsmaterialien oder Vorrichtungsteilen benutzt werden, um ein gewünschtes Ergebnis zu erzielen. Solche Hilfsmaterialien oder Vorrichtungsteile sind beispielsweise Bindemittel, Grenzschichten, Mischsubstanzen und so weiter.

[0082] Zum Beispiel kann in einigen Fällen ein Bindemittel für die Anhaftung an einem Substrat nützlich sein.

Beispiele von für Bindemittel geeigneten Materialien in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung sind Silane, Titanate, Isocyanate, Carboxyle, Amide, Amine, Acrylhydroxyle und Epoxide, einschließlich spezieller Polymere wie EVA, Polyisobutylen, natürlichen Gummis, Polyurethanen, Siloxan-Kopplungssubstanzen, Ethylen- und Propylenoxiden.

[0083] Es kann weiterhin nützlich sein, das Copolymer gemäß der vorliegenden Erfindung (das eine therapeutische Wirksubstanz enthalten kann oder nicht) mit einer Schicht mit einer zusätzlichen Polymerschicht (die eine therapeutische Wirksubstanz enthalten kann oder nicht) zu versehen. Diese Schicht kann beispielsweise als Grenzschicht zum Verzögern der Diffusion der therapeutischen Wirksubstanz und zum Verhindern eines Bruchphänomens dienen, wobei viel von der Wirksubstanz sofort freigesetzt würde, wenn die Vorrichtung oder der Vorrichtungsteil an der Implantationsstelle eingebracht wird. Das die Beschichtung oder Grenzschicht bildende Material kann dasselbe Copolymer sein wie das beladene Copolymer oder nicht.

[0084] Zum Beispiel kann die Grenzschicht auch ein Polymer oder ein kleines Molekül aus den folgenden Klassen sein: Polycarboxylsäuren einschließlich Polyacrylsäure; Zellulose-Polymere einschließlich Zelluloseacetat und Zellulosenitrat; Gelatine; Polyvinylpyrrolidon; vernetztes Polyvinylpyrrolidon; Polyanhydride einschließlich Maleinanhydrid-Polymere; Polyamide; Polyvinylalkohole; Copolymere von Vinylmonomeren wie EVA (Ethylvinylacetat-Copolymer); Polyvinylether; Polyvinylaromaten; Polyethylenoxide; Glycosaminoglycane; Polysaccharide; Polyester einschließlich Polyethylenterephthalat; Polyacrylamide; Polyether; Polyethersulfat; Polycarbonat; Polyalkylene einschließlich Polypropylen, Polyethylen und hochmolekulares Polyethylen; halogenierte Polyalkylene einschließlich Polytetrafluoroethylen; Polyurethane; Polyorthoester; Polypeptide einschließlich Proteinen; Silicone; Siloxan-Polymere; Polylactidsäure; Polyglycolsäure; Polycaprolacton; Polyhydroxybutyratvalerate und Mischungen und Copolymere davon; Schichten aus Polymerdispersionen wie Polyurethandispersionen (BAYHYDROL[®] etc.); Fibrin; Collagen und Derivate davon; Polysaccharide wie Zellulosen, Stärken, Dextrane, Alginate und Derivate; und Hyaluronsäure.

[0085] Copolymere und Mischungen der obigen werden ebenfalls in Erwägung gezogen.

[0086] Ein bevorzugtes Polymer ist Polyacrylsäure, erhältlich als HYDROPLUS[®] (Boston Scientific Corporation, Natick, Mass.) und beschrieben im U.S.-Pat. Nr. 5,091,205. In einer höchst bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das Polymer ein Copolymer von Polylactidsäure und Polycaprolacton.

[0087] Es ist auch möglich, Mischungen zu bilden, indem eines oder mehrere der obigen oder andere Polymere zu den Block-Copolymeren gemäß der vorliegenden Erfindung zugegeben werden. Beispiele sind wie folgt:

- Mischungen können mit Homopolymeren gebildet werden, die mit einer der Block-Copolymer-Phasen mischbar sind. Zum Beispiel ist Polyphenylenoxid mit den Styren-Blöcken von Polystyren-Polyisobutylen-Polystyren-Copolymer mischbar. Dies sollte die Festigkeit eines gegossenen Teils oder einer Beschichtung aus Polystyren-Polyisobutylen-Polystyren-Copolymer und Polyphenylenoxid erhöhen.
- Mischungen können mit zugegebenen Polymeren oder anderen Copolymeren hergestellt werden, die nicht mit allen Blöcken der Block-Copolymere gemäß der vorliegenden Erfindung vollständig mischbar sind. Das zugegebene Polymer oder Copolymer kann zum Beispiel dadurch vorteilhaft sein, dass es mit einer weiteren therapeutischen Wirksubstanz kompatibel ist, oder es kann die Freisetzungsrates der therapeutischen Wirksubstanz aus den Block-Copolymeren gemäß der vorliegenden Erfindung (z.B. Polystyren-Polyisobutylen-Polystyren-Copolymer) ändern.
- Mischungen können mit einer Komponente wie Zucker (siehe obige Liste) hergestellt werden, die aus der Vorrichtung oder dem Vorrichtungsteil ausgelaugt werden kann, wodurch die Vorrichtung oder die Vorrichtungskomponente poröser gemacht wird und die Freisetzungsrates durch die poröse Struktur gesteuert wird.

[0088] Die mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladenen Block-Copolymere sind Anzahl von Darreichungsformen geeignet, einschließlich Einbringen oder Implantieren in den Körper. Wenn die Block-Copolymere über einen längeren Zeitraum einzubringen oder zu implantieren sind, ist die Biokompatibilität zu beachten.

[0089] Die Freisetzungsrates von therapeutischer Wirksubstanz aus dem mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladenen Block-Copolymeren gemäß der vorliegenden Erfindung kann auf vielfältige Weise variiert werden. Beispiele sind:

- Variieren des Molekulargewichts der Block-Copolymere,
- Variieren der für die elastomeren und thermoplastischen Teile der Block-Copolymere ausgewählten speziellen Bestandteile und der relativen Mengen dieser Bestandteile,

- Variieren des Typs und der relativen Mengen der bei der Verarbeitung der Block-Copolymere benutzten Lösungsmittel,
- Variieren der Porosität der Block-Copolymere,
- Vorsehen einer Grenzschicht über dem Block-Copolymer, und
- Mischen der Block-Copolymere gemäß der vorliegenden Erfindung mit anderen Polymeren oder Copolymeren.

[0090] Wie oben angemerkt, sind die in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung benutzten Block-Copolymere mit einer guten Biokompatibilität ausgestattet. Die Biokompatibilität der Polystyren-Polyisobutylene-Polystyren-Copolymere gemäß einer Ausführungsform der Erfindung wird unten in Verbindung mit Beispiel 6 demonstriert.

[0091] Die Erfindung wird unter Bezug auf die folgenden nicht-einschränkenden Beispiele weiter beschrieben.

BEISPIEL 1. Block-Copolymer-Synthese

[0092] Ein Styren-Isobutylene-Styren-Block-Copolymer wird mit bekannten Techniken synthetisiert. Wie dem Fachmann auf dem Gebiet der kationischen Chemie gut bekannt ist, müssen alle Lösungsmittel und Reaktanten feuchtigkeits-, säure- und inhibitorfrei sein. Daher kann es notwendig sein, je nach Qualität des erworbenen Materials, diese Chemikalien zu destillieren oder sie durch Säulen mit Trockenmitteln, Inhibitor entfernenden Mitteln und dergleichen fließen zu lassen, bevor sie in den Reaktionsvorgang eintreten.

[0093] Unter der Annahme, dass alle Lösungsmittel rein und feuchtigkeits- sowie inhibitorfrei sind, wird Styren einem getrockneten, luftdichten Styren-Mischbehälter zugegeben. Der Behälter wird anfänglich auf zwischen -19°C (dem Kondensationspunkt von Methylchlorid) und -31°C (dem Gefrierpunkt von reinem Styren) mit flüssigem Stickstoff oder anderen Wärmeübertragern abgekühlt, woraufhin Methylchlorid-Gas kondensiert und zugegeben wird. Danach wird Di-tert-butylpyridin mit Hexanen gemischt und dem Styren-Behälter zugegeben, gefolgt von Spülen mit weiteren Hexanen. Dann wird Isobutylene dem Styren-Behälter zugegeben, gefolgt von ausreichend Hexanen, um das Gesamtgewicht von Hexan im Styren-Misch-Behälter auf den gewünschten Betrag zu bringen. Die Temperatur wird dann auf etwa -70°C gebracht und bis zur Benutzung auf diesem Wert gehalten.

[0094] Die Hexane werden in einen getrockneten, luftdichten Reaktor mit Kühlschlangen und einem Kühlmantel gegeben. Der Reaktor mit den Hexanen wird mit flüssigem Stickstoff oder anderen Wärmeübertragern gekühlt. Methylchlorid wird durch Blasen des Gases durch die gekühlten Hexane in den Reaktor kondensiert. Sterisch gehinderter t-Butyl-dicumyl-ether, Dimethylphthalat und Di-tert-butylpyridin werden dem Reaktor zugegeben, unter Spülung mit Hexanen. Isobutylene wird in den Reaktor aufgegeben und kondensiert, indem das Gas durch das gekühlte Lösungsmittelsystem geblasen wird. Die Temperatur wird auf ca. -70°C gehalten. Nachdem das Isobutylene dem Reaktor zugegeben wurde, wird dann Titantetrachlorid in den Reaktor gegeben, unter Spülung mit Hexanen, um die Reaktion zu starten. Nachdem die geeignete Menge von Isobutylene zugegeben worden ist, lässt man die Reaktion 15 bis 30 min fortfahren. Der Inhalt des Styren-Behälters (vorgekühlt auf -60 bis -70°C) wird dann dem Reaktor zugeführt, wobei der Reaktor auf einer Temperatur von etwa -70°C gehalten wird. Wenn sämtlicher Inhalt des Styren-Behälters aufgegeben ist, lässt man den Inhalt des Reaktors weitere 15 bis 45 Minuten reagieren, woraufhin die Reaktion mit Methanol beendet wird.

[0095] Dann lässt man den Reaktor auf Raumtemperatur erwärmen, unter Beachtung jeglicher Druckzunahmen, und das Methylchlorid wird durch Kochen und Kondensieren in einem gekühlten Sammelbehälter aus dem Reaktor entfernt. Eine zusätzliche Menge von Hexanen oder anderer Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Toluol, wird dem Reaktor zugegeben, um das entfernte Methylchlorid zu ersetzen. Diese zusätzlichen Lösungsmittel werden zur Löslichmachung des Polymers benutzt, um es aus dem Reaktor abfließen zu lassen, da es sonst zu dick zum Fließen würde. Die Copolymer-Lösung aus dem Reaktor wird dann in Methanol (im Gewicht gleich den ursprünglichen zu gerinnenden Copolymer/Hexanen) abgeschieden. Das abgeschiedene Polymer wird dann in ein Sieb gegossen, das Polymer wird entfernt und in einem Vakuumofen wenigstens 24 Stunden lang bei etwa 125°C unter vollem Vakuum getrocknet.

BEISPIEL 2. Beschichtungstechnik auf Lösungsmittelbasis

[0096] Ein Beispiel einer Technik auf Lösungsmittelbasis für die Beschichtung einer medizinischen Vorrichtung, wie z.B. eines Stents, folgt. Wie immer hängt das zur Benutzung bei einem derartigen Verfahren ausge-

wählte Lösungsmittelsystem von der Natur des Block-Copolymers und der ausgewählten therapeutischen Wirksubstanz ab. Im Fall eines Polystyren-Polyisobutyl-Polystyren-Triblock-Copolymers und Paclitaxel als therapeutischer Wirksubstanz enthält eine bevorzugte Lösung (1) zwischen 0 und 94%, vorzugsweise 94%, Toluol, (2) zwischen 5% und 99%, vorzugsweise 5%, Tetrahydrofuran und (3) 1% Copolymer und Paclitaxel kombiniert. Solch eine Lösung kann durch (1) Mischen von Paclitaxel und Tetrahydrofuran, (2) Zugeben des Copolymers, (3) Zugeben von Toluol, (4) sorgfältiges Mischen (z.B. über Nacht) und (5) Filtern (z.B. durch einen Feinfilter wie z.B. einen 0,22 µm-Filter) erhalten werden. Die betreffende Lösung kann dann in eine Spritzenpumpe gebracht werden, und das Fluid kann einer Sprühdüse zugeführt werden. Die betreffende Komponente (z.B. Katheter, Katheterballon, Stent, Stent-Graft, Vascular-Graft, etc.) kann an einer Haltevorrichtung parallel zur Düse montiert und, falls gewünscht, rotiert werden (z.B. bei 45 UPM), um eine gleichmäßige Bedeckung sicherzustellen. Je nach benutzter Sprühausrüstung kann entweder die Komponente oder die Sprühdüse während des Sprühens bewegt werden, so dass sich die Düse beim Sprühen über einen oder mehrere Durchgänge entlang der Komponente bewegt. Zum Beispiel kann eine Düse unter einem Druck von 15 psi bei einem Durchfluss von 6,3 ml/h Lösung (Polystyren-Polyisobutyl-Polystyren-Copolymer, Paclitaxel, Toluol und Tetrahydrofuran) in einem Abstand von 2,51 cm (1,0 Zoll) von der Komponente und relativ zur Komponente mit 0,3–0,5 mm/sec bewegt eine Dicke von 2,5 bis 4,0 µm erzeugen.

BEISPIEL 3. Beschichtungstechnik auf Lösungsmittelbasis

[0097] Bei einem anderen bevorzugten Prozess wird eine Lösung gleich der obigen mit (1) zwischen 0 und 94% Toluol, (2) zwischen 5 und 99% Tetrahydrofuran und (3) 1% Polystyren-Polyisobutyl-Polystyren-Copolymer und Paclitaxel mit einer Spritzpistole auf eine rotierende medizinische Vorrichtungskomponente, wie z.B. einen Stent, gesprüht. Die Umgebung wird während des Sprühens kontrolliert, so dass das Tetrahydrofuran und Toluol zwischen der Sprüheinrichtung und der Komponente verdampft, sodass sich eine mit einer therapeutischen Wirksubstanz beladene, poröse Matte auf der rotierenden Komponente bilden kann. Das Sprühen wird beendet, wenn die gewünschte Beschichtungsdicke erreicht ist.

BEISPIEL 4. Trocknungsverfahren

[0098] Nachdem eine Komponente oder Schicht mit einer der obigen Beschichtungstechniken auf Lösungsmittelbasis gebildet worden ist, kann die Komponente oder Schicht getrocknet werden, zum Beispiel indem sie in einen vorgeheizten Ofen (z.B. 30 Minuten lang bei 65°C, gefolgt von 3 Stunden lang bei 70°C) gebracht wird.

BEISPIEL 5. Freisetzungseigenschaften

[0099] Die Freisetzungsrates kann durch Variieren der relativen Mengen von Arzneimittel und Copolymer variiert werden. [Fig. 1](#) stellt die Freisetzungsrates als Funktion der Zeit für mit Polystyren-Polyisobutyl-Polystyren-Copolymer und Paclitaxel in variierenden Anteilen beschichtete NIR-Stents dar. Die Beschichtungsformulierungen wurden mit 94% Toluol und 5% Tetrahydrofuran durchgeführt, wobei das restliche 1% der Formulierung aus Paclitaxel und Styren-Isobutyl-Copolymer in relativen Mengen von 35%–65%, 32,5%–67,5%, 30%–70%, 25%–75%, 22,5%–87,5%, 20%–80% und 17,5%–83,5% mit einem äquivalenten Beschichtungs-Gesamtgewicht besteht. Die Beschichtungsdicke war etwa 16 µm. Die Freisetzungsrates in [Fig. 1](#) reichen von einer relativ schnellen Freisetzung in Verbindung mit dem höchsten Paclitaxel-Wert (35%) bis zu einer relativ langsamen Freisetzung bei dem niedrigsten Wert (17,5%).

BEISPIEL 6. Biokompatibilität.

[0100] Bei dieser Untersuchung wurde folgendes vorgesehen: (1) ein nackter NIR(Medinol, Israel)-Stent aus rostfreiem Stahl; (2) ein NIR-Stent mit einer Beschichtung mit dem traditionellen "biostabilen" Polycarbonatetheran-Polymer (Chronoflex AL, CardioTech Inc., Woburn MA); (3) ein NIR-Stent mit einer Beschichtung mit einem traditionellen "biologisch abbaubaren" Copolymer von Polylactinsäure ("PLA") und Polyglycosäure ("PGA") (Birmingham Polymers, Birmingham, AL); und (4) ein NIR-Stent mit einer Beschichtung mit Polystyren-Polyisobutyl-Polystyren-Copolymer gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0101] Diese Stents wurden in die Koronararterie eines Schweins implantiert. Nach 28 Tagen wurde der Stent dem Tier entnommen und sowohl auf Stenose (Neointimaverdickungen) als auch auf Entzündung untersucht. Die Stenose wurde angiographisch gemessen. Die Entzündung wurde durch "Blinded-Observer"-Technik auf Basis von mikroskopischen Untersuchungen von der Schweinearterie entnommenen Teilen gemessen. Entzündungswerte von 1 bis 4 wurden zugeordnet, wobei 1 der minimalen Entzündung und 4 der maximalen Entzündung entspricht. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Beschichtung	Stenose (%)	Entzündung
Keine (nackter Stent)	43 ± 7	2,6 ± 0,7
Polycarbonaturethan	75 ± 15	3,9 ± 0,8
Polystyren-Polyisobutylen-Polystyren-Copolymer	47 ± 9	1,5 ± 0,5
PLA/PGA-Copolymer	--	--

[0102] Wie man in der Tabelle erkennen kann, waren Stenose und Entzündung erheblich höher bei den mit traditionellem Polycarbonaturethan-Polymer beschichteten Stents als bei dem nackten Stent oder bei den mit Polystyren-Polyisobutylen-Polystyren-Copolymer beschichteten Stents.

[0103] [Fig. 2A](#), [Fig. 2B](#), [Fig. 2C](#) und [Fig. 2D](#) zeigen die repräsentative Histologie der Teile aus den mit Stents versehenen Arterien. Das Ausmaß der Entzündung und Neointimaverdickung war viel prononcierter in [Fig. 2C](#) (Aussehen des dem traditionellen "biostabilen" Polyurethancarboxat-beschichteten Stent zugeordneten Gefäßes) und [Fig. 2D](#) (traditionelles "biologisch zersetzbare" PLA/PGA-Copolymer) als in [Fig. 2A](#) (nackter Stent) oder [Fig. 2B](#) (mit Polystyren-Polyisobutylen-Polystyren beschichteter Stent).

Legende:

[Fig. 1](#)

Freisetzungsrates von Paclitaxel aus Polystyren-Polyisobutylen-Polystyren-Copolymer-Beschichtungen auf NIR®-Stents
 Freisetzungsrates von PTx (µg/Tag)
 Zeit (Tage)

Patentansprüche

1. Medizinische Vorrichtung, von der wenigstens ein Teil in den Körper eines Patienten einbringbar oder implantierbar ist, bestehend aus:
 einem Block-Copolymer mit einem oder mehreren elastomeren Polyolefinblöcken und einem oder mehreren thermoplastischen Blöcken, wobei das Block-Copolymer die Formel $(AB)_n$, $B(AB)_n$ oder $A(BA)_n$ hat, wobei A ein elastomeres Polyolefinblock, B ein thermoplastischer Block und n eine positive ganze Zahl ist, wobei der Anteil der Polyolefinblöcke zwischen 95 und 45 Mol-% des Block-Copolymers beträgt; und
 einer therapeutischen Wirksubstanz, wobei das Block-Copolymer mit der therapeutischen Wirksubstanz beladen ist.

2. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei der eine oder die mehreren thermoplastischen Blöcke vinylaromatische Blöcke oder Methacrylatblöcke sind.

3. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei B ein vinylaromatischer Block oder ein Polymethacrylatblock ist.

4. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 3, wobei A ein Polyolefinblock mit der allgemeinen Formel $-(CRR'-CH_2)_n$ ist, wobei R und R' lineare oder verzweigte aliphatische Gruppen oder zyklische aliphatische Gruppen sind, und wobei B ein vinylaromatischer Polymerblock ist.

5. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 4, wobei der Polyolefinblock ein Isobutylen-Monomer aufweist, und wobei der vinylaromatische Polymerblock ein oder mehrere Monomere ausgewählt aus Polystyrol und Poly- α -Methylstyrol aufweist.

6. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei nur ein Teil der medizinischen Vorrichtung das Block-Copolymer aufweist.

7. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 6, wobei der Teil der medizinischen Vorrichtung eine Beschichtung auf der medizinischen Vorrichtung ist.

8. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die medizinische Vorrichtung zur Freigabe der therapeutischen Wirksubstanz über einen verlängerten Zeitraum nach Implantation in einem Patienten ausgebildet ist.

9. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die medizinische Vorrichtung so ausgebildet ist, dass wenigstens ein Teil des Block-Copolymers bei Einbringung oder Implantation in den Körper Körperflüssigkeit ausgesetzt ist.

10. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die medizinische Vorrichtung so ausgebildet ist, dass wenigstens ein Teil des Block-Copolymers bei Einbringung oder Implantation in den Körper Gewebe ausgesetzt ist.

11. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die medizinische Vorrichtung ein Katheter, Führungsdraht, Ballon, Filter, Stent, Stent-Graft, Vascular-Graft, Vascular-Patch, Shunt oder intraluminales Pflasterungssystem ist.

12. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die medizinische Vorrichtung zur Implantation oder Einbringung in die koronare Vaskulatur, das periphere Vaskularsystem, den Ösophagus, die Trachea, das Kolon, den Gallentrakt, die Harnwege, die Prostata oder das Gehirn ausgebildet ist.

13. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die medizinische Vorrichtung ein Stent oder ein Katheter ist, der weiterhin eine Umhüllung zum Abdecken des Block-Copolymers während des Einbringens in den Körper aufweist, um eine vorzeitige Freigabe der therapeutischen Wirksubstanz zu verhindern.

14. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 7, wobei die Beschichtung einen Dickenbereich von 0,1 bis 50 μm aufweist.

15. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die therapeutische Wirksubstanz ausgewählt wird aus einer oder mehreren der Gruppe bestehend aus einer antithrombotischen Wirksubstanz, einer antiproliferativen Wirksubstanz, einer antiinflammatorischen Wirksubstanz, einer antimigratorischen Wirksubstanz, einer die extrazelluläre Matrixproduktion und -organisation beeinflussenden Wirksubstanz, einer antineoplastischen Wirksubstanz, einer antimitotischen Wirksubstanz, einer anästhetischen Wirksubstanz, einem Antikoagulans, einem Promoter des vaskulären Zellwachstums, einem Inhibitor des vaskulären Zellwachstums, einer Cholesterin erniedrigenden Wirksubstanz, einer vasodilatatorischen Wirksubstanz und einer Wirksubstanz, die endogene vasoaktive Mechanismen stört.

16. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die therapeutische Wirksubstanz ausgewählt wird aus Antisens-DNS, Antisens-RNS, für Antisens-RNS kodierender DNS, für tRNS oder rRNS kodierender DNS, für angiogene kodierender DNS, für Zellzyklusinhibitoren kodierender DNS, für Zellproliferations-Inhibitoren-mittel kodierender DNS und für knochenmorphogene Proteine kodierender DNS.

17. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei die therapeutische Wirksubstanz ausgewählt wird aus autologen Zellen, allogenen Zellen und xenogenen Zellen.

18. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei
A ein Polyolefinblock mit der allgemeinen Formel $-(\text{CRR}'\text{-CH}_2)_n$ ist, wobei R und R' lineare oder verzweigte aliphatische Gruppen oder zyklische aliphatische Gruppen sind, und wobei B ein vinylaromatischer Polymerblock ist, und wobei
die therapeutische Wirksubstanz ausgewählt wird aus einer oder mehreren der Gruppe bestehend aus einer antithrombotischen Wirksubstanz, einer antiproliferativen Wirksubstanz, einer antiinflammatorischen Wirksubstanz, einer antimigratorischen Wirksubstanz, einer die extrazelluläre Matrixproduktion und -organisation beeinflussenden Wirksubstanz, einer antineoplastischen Wirksubstanz, einer antimitotischen Wirksubstanz, einer anästhetischen Wirksubstanz, einem Antikoagulans, einem Promoter des vaskulären Zellwachstums, einem Inhibitor des vaskulären Zellwachstums, einer Cholesterin erniedrigenden Wirksubstanz, einer vasodilatatorischen Wirksubstanz und einer Wirksubstanz, die endogene vasoaktive Mechanismen stört.

19. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 18, wobei der Polyolefinblock ein Polyisobutylenblock ist, und wobei der vinylaromatischer Polymerblock ein oder mehrere Monomere ausgewählt aus Polystyrol und Poly- α -Methylstyrol aufweist.

20. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 18, wobei die medizinische Vorrichtung ausgewählt wird aus einem Katheter, Führungsdraht, Ballon, Filter, Stent, Stent-Graft, Vascular-Graft, Vascular-Patch oder intraluminalen Pflasterungssystem.

21. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 18, wobei das Block-Copolymer in Form einer Beschichtung auf wenigstens einem Teil der medizinischen Vorrichtung vorliegt.

22. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 19, wobei das Block-Copolymer in Form einer Beschichtung auf wenigstens einem Teil einer medizinischen Vorrichtung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Ballon, einem Stent und einem Shunt, einem Katheter und einem Filter vorliegt, und wobei die therapeutische Wirksubstanz Paclitaxel ist.

23. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 22, wobei die Beschichtung einen Dickenbereich von 0,1 bis 40 μm aufweist.

24. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 22, wobei der beladene Block-Copolymer-Anteil 0,1 bis 75 Gew.-% Paclitaxel aufweist.

25. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 22, wobei das Molekulargewicht des Polyisobutyleneblocks im Bereich von 60.000 bis 200.000, und das Molekulargewicht des Polystyrol- oder Poly- α -Methylstyrolblocks im Bereich von 20.000 bis 100.000 liegt.

26. Beschichtete medizinische Vorrichtung mit:
einer intravaskulären oder intervaskulären medizinischen Vorrichtung; und
einer Beschichtung auf wenigstens einem Teil der intravaskulären oder intervaskulären medizinischen Vorrichtung, wobei die Beschichtung eine Zusammensetzung zum Liefern einer therapeutischen Wirksubstanz aufweist, bestehend aus:
einem biokompatiblen Block-Copolymer mit einem oder mehreren elastomeren Blöcken und mit einem oder mehreren thermoplastischen Blöcken, wobei das Block-Copolymer die Formel $X-(AB)_n$ hat, wobei A der elastomere Block, B der thermoplastische Block, n eine positive ganze Zahl und X ein Saatmolekül ist, und der Anteil der Polyolefinblöcke zwischen 95 und 45 Mol-% des Block-Copolymers beträgt; und
einer therapeutischen Wirksubstanz, wobei das Block-Copolymer mit der therapeutischen Wirksubstanz beladen ist.

27. Beschichtete medizinische Vorrichtung nach Anspruch 26, wobei ein oder mehrere thermoplastische Blöcke ausgewählt werden aus vinylaromatischen Blöcken und Methacrylatblöcken.

28. Beschichtete medizinische Vorrichtung nach Anspruch 26, wobei das Block-Copolymer die Formel $X-(AB)_n$ hat, wobei A ein elastomere Block, B ein thermoplastischer Block, n eine positive ganze Zahl und X ein katalytisches Saatmolekül ist.

29. Beschichtete medizinische Vorrichtung nach Anspruch 28, wobei A ein Polyolefinblock und B ein vinylaromatischer Block oder ein Polymethacrylatblock ist.

30. Beschichtete medizinische Vorrichtung nach Anspruch 29, wobei B ein oder mehrere Monomere ausgewählt aus Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat und Hydroxyethylmethacrylat aufweist.

31. Beschichtete medizinische Vorrichtung nach Anspruch 29, wobei A ein Polyolefinblock mit der allgemeinen Formel $-(CRR'-CH_2)_n$ ist, wobei R und R' lineare oder verzweigte aliphatische Gruppen oder zyklische aliphatische Gruppen sind, und wobei B ein vinylaromatischer Block ist.

32. Beschichtete medizinische Vorrichtung nach Anspruch 31, wobei der Polyolefinblock ein Isobutylene-Monomer aufweist, und wobei der vinylaromatische Polymerblock ein oder mehrere Monomere ausgewählt aus Polystyrol und α -Methylstyrol aufweist.

33. Beschichtete medizinische Vorrichtung nach Anspruch 31, wobei das Molekulargewicht des Block-Copolymers im Bereich von 80.000 bis 300.000 Dalton liegt.

34. Beschichtete medizinische Vorrichtung nach Anspruch 31, wobei das Molekulargewicht der Polyolefinblöcke im Bereich von 60.000 bis 200.000 Dalton, und das Molekulargewicht der vinylaromatischen Polymer-

blöcke im Bereich von 20.000 bis 100.000 Dalton liegt.

35. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 25, wobei die intravaskuläre oder intervaskuläre medizinische Vorrichtung aus einem Ballon, Stent, Shunt, Katheter, Stent-Graft, Vascular-Graft, Vascular-Patch, Shunt und Filter ausgewählt wird.

36. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 1, weiterhin bestehend aus einem Polymer oder Copolymer von einem oder mehreren der folgenden: einer Polycarboxylsäure, einem Celluloseacetatpolymer, einem Cellulosenitratpolymer, einer Gelatine, einem Polyvinylpyrrolidon, einem vernetzten Polyvinylpyrrolidon, einem Polyanhydrid, einem Polyamid, einem Polyvinylalkohol, einem Polyvinylether, einem Polyvinylaromaten, einem Polyethylenoxid, einem Glycosaminglycan, einem Polysaccharid, einem Polyester, einem Polyacrylamid, einem Polyether, einem Polyethersulfon, einem Polycarbonat, einem Polyalkylen, einem halogenierten Polyalkylen, einem Polyurethan, einem Polyorthoester, einem Polypeptid, einem Silicon, einem Siloxanpolymer, einer Polylactinsäure, einer Polyglycolsäure, einem Polycaprolacton, einem Polyhydroxybutyratvalerat, einem Fibrin, einem Collagen, einem Collagenderivat oder einer Hyaluronsäure.

37. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 36, wobei das Polymer oder Copolymer ausgewählt wird aus einer Polyacrylsäure, einem Ethylenvinylacetat-Copolymer und einem Copolymer von Polylactinsäure und Polycaprolacton.

38. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 36, wobei das Polymer oder Copolymer mit dem biokompatiblen Block-Copolymer gemischt wird.

39. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 36, wobei das Polymer oder Copolymer in einer Schicht vorgesehen ist, die das biokompatible Block-Copolymer nicht enthält.

40. Zusammensetzung zum Liefern einer therapeutischen Wirksubstanz, bestehend aus: einem biokompatiblen Block-Copolymer mit einem oder mehreren elastomeren Blöcken und einem oder mehreren thermoplastischen Blöcken, wobei das Block-Copolymer die Formel $X-(AB)_n$ hat, wobei A der elastomere Block, B der thermoplastische Block, n eine positive ganze Zahl und X ein Saatemolekül ist, und der Anteil der Polyolefinblöcke zwischen 95 und 45 Mol-% des Block-Copolymers beträgt; und einer therapeutischen Wirksubstanz, wobei das Block-Copolymer mit der therapeutischen Wirksubstanz beladen ist.

41. Zusammensetzung nach Anspruch 40, wobei A ein Polyolefinblock und B ein vinylaromatischer Block oder ein Polymethacrylatblock ist.

42. Zusammensetzung nach Anspruch 41, wobei B ein oder mehrere Monomere ausgewählt aus Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat und Hydroxyethylmethacrylat aufweist.

43. Zusammensetzung nach Anspruch 41, wobei A ein Polyolefinblock mit der allgemeinen Formel $-(CRR'-CH_2)_n$ ist, wobei R und R' lineare oder verzweigte aliphatische Gruppen oder zyklische aliphatische Gruppen sind, und wobei B ein vinylaromatischer Polymerblock ist.

44. Zusammensetzung nach Anspruch 43, wobei der Polyolefinblock ein Isobutylene-Monomer aufweist, und wobei der vinylaromatische Polymerblock ein oder mehrere Monomere ausgewählt aus Polystyrol und α -Methylstyrol aufweist.

45. Zusammensetzung nach Anspruch 43, wobei der Anteil der Polyolefinblöcke zwischen 95 und 45 Mol-% des Block-Copolymers beträgt.

46. Zusammensetzung nach Anspruch 43, wobei das Molekulargewicht des Block-Copolymers im Bereich von 80.000 bis 300.000 Dalton liegt.

47. Zusammensetzung nach Anspruch 43, wobei das Molekulargewicht des Polyolefinblocks im Bereich von 60.000 bis 200.000, und das Molekulargewicht des vinylaromatischen Polymerblocks im Bereich von 20.000 bis 100.000 liegt.

48. Zusammensetzung nach Anspruch 41, 43 oder 44, wobei das beladene Block-Copolymer 0,1 bis 70

DE 601 21 992 T2 2007.04.05

Gew.-% therapeutische Wirksubstanz aufweist.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

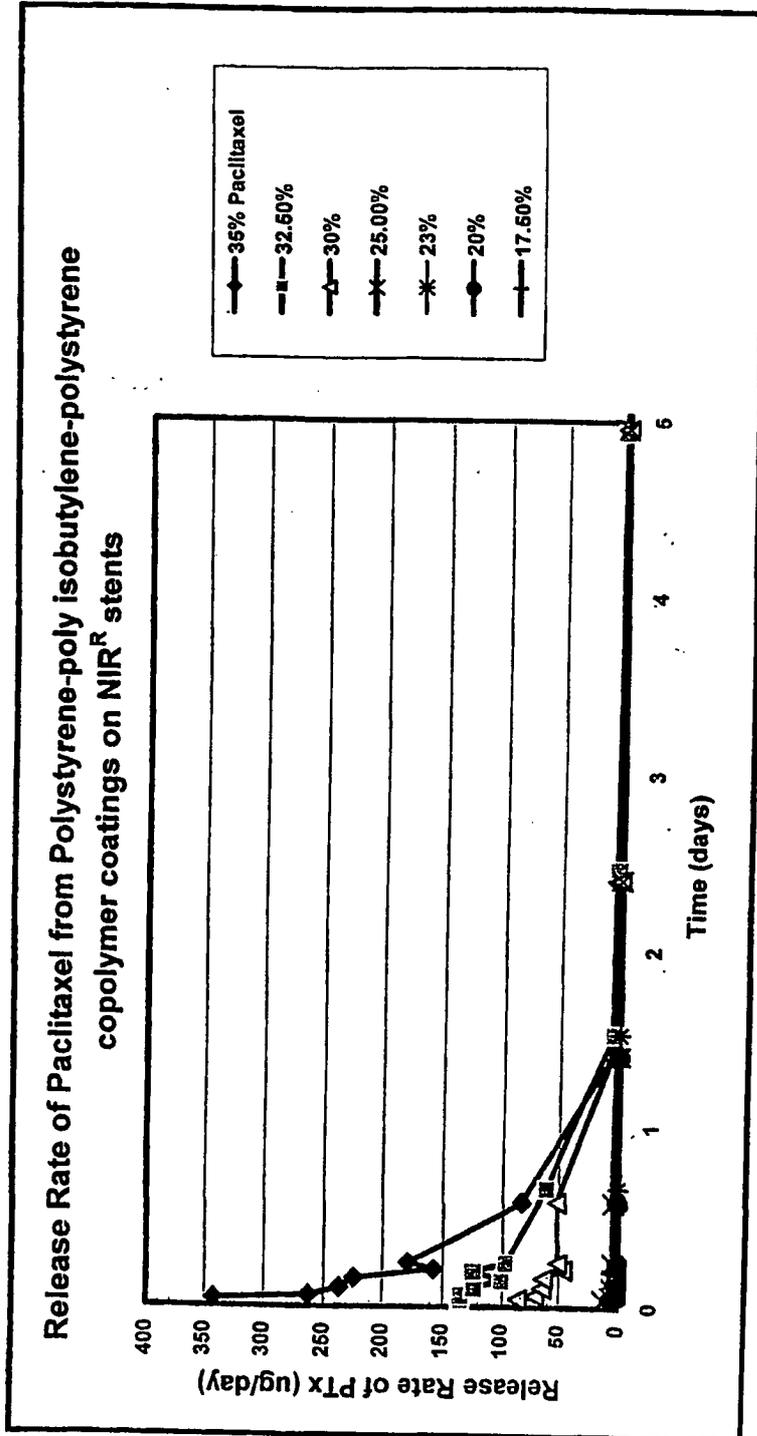


Figure 1.

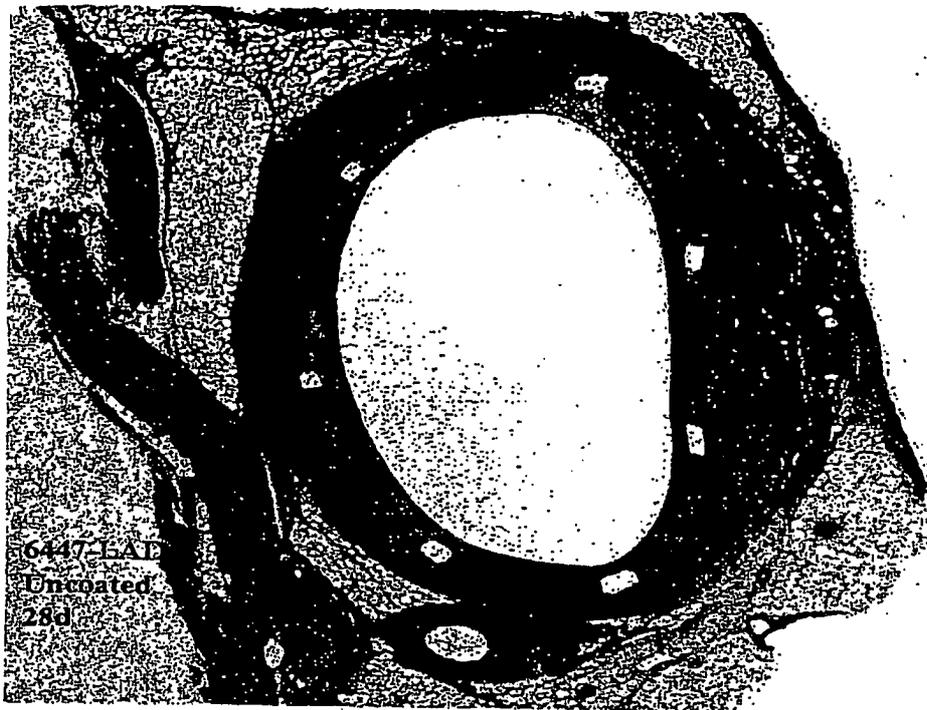


Fig. 2A

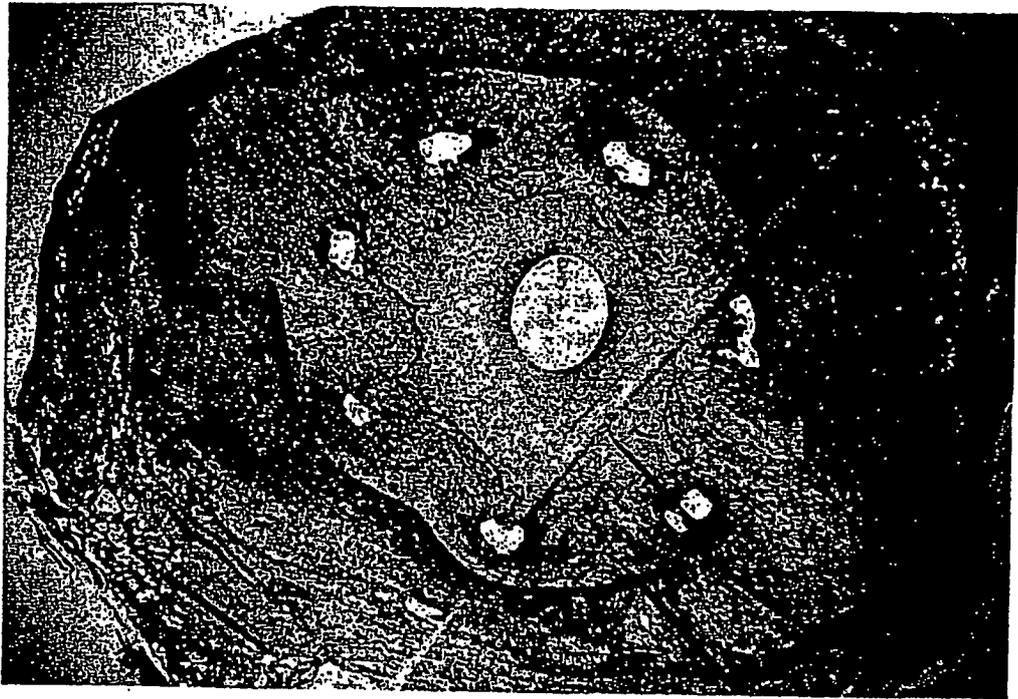


Fig. 2B

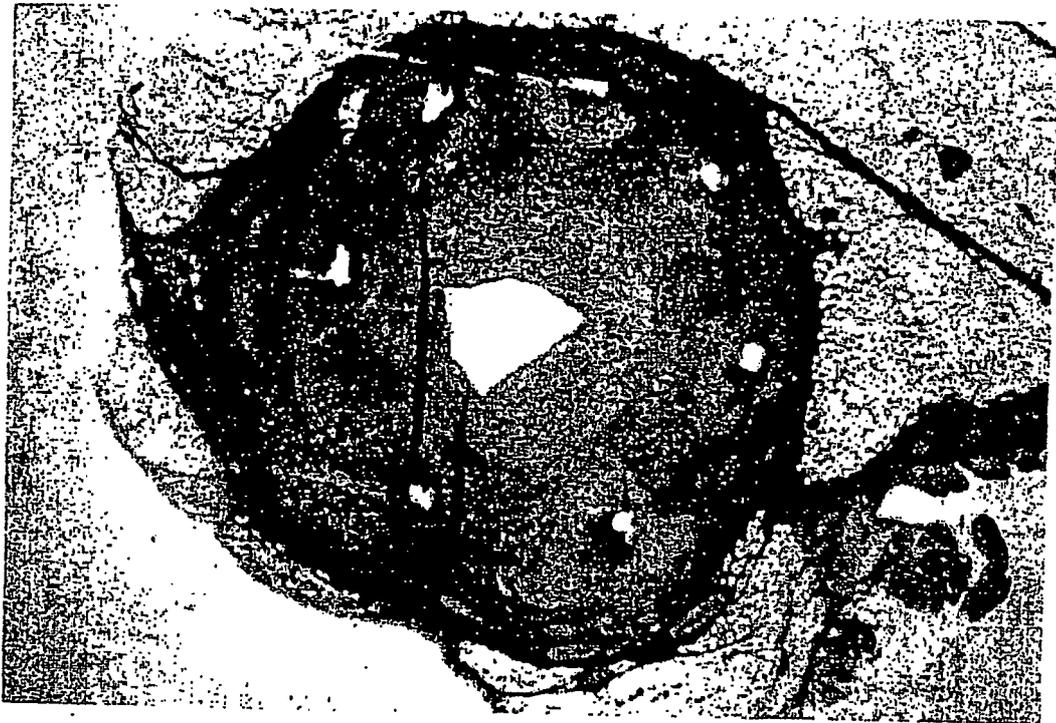


Fig. 2C

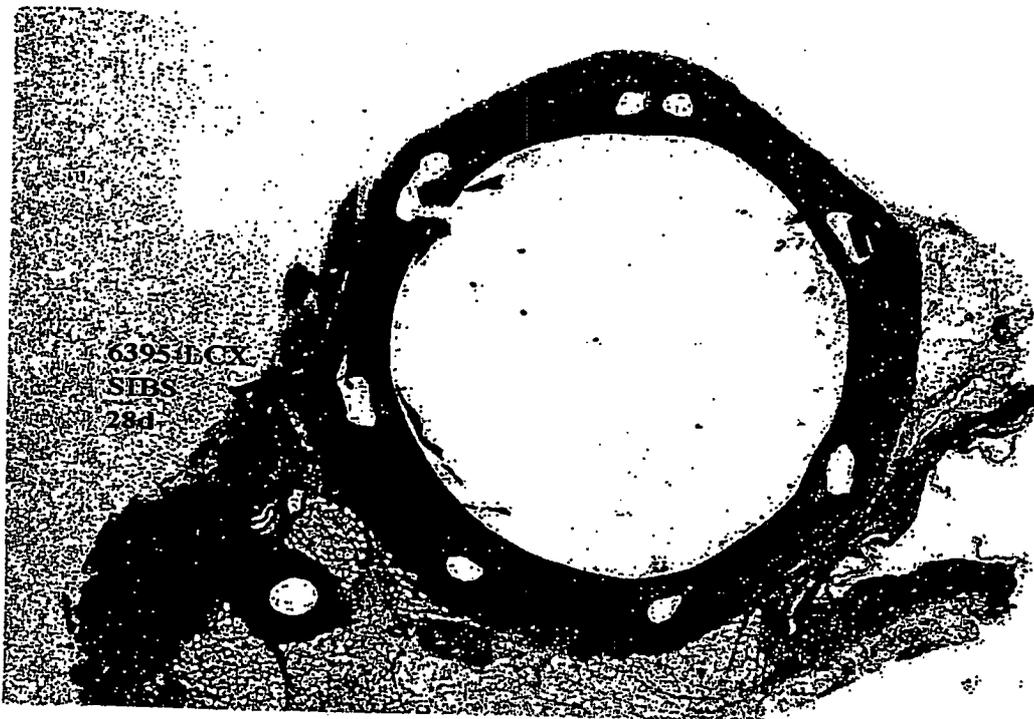


Fig. 2D