



(10) **DE 20 2011 106 744 U1** 2012.01.05

(12)

Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2011 106 744.4**
(22) Anmeldetag: **15.10.2011**
(47) Eintragungstag: **11.11.2011**
(43) Bekanntmachungstag im Patentblatt: **05.01.2012**

(51) Int Cl.: **A61L 31/12 (2011.01)**
A61L 31/18 (2011.01)
A61L 27/34 (2011.01)
A61L 27/54 (2011.01)
A61M 25/10 (2011.01)

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:
Sellin, Lothar, 52074, Aachen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Bessere Bioverfügbarkeit von Shellac/Paclitaxel Beschichtungen**

(57) Hauptanspruch: Biologisch abbaubare medizinische Beschichtung auf der Basis von Schellack als Grundsubstanz, dadurch gekennzeichnet, dass sie erhältlich ist, indem Schellack oder ein Schellackderivat, mindestens eine Röntgenkontrastmittel und mindestens einem Medikament miteinander zur Reaktion gebracht werden und in denen Substanzen oder Derivate integriert oder Angebracht werden kommen.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft einen biologisch abbaubare medizinische Beschichtung auf der Basis von Schellack und Substanzen oder Derivate für medizinische Implantate und medizinische Einmalprodukt speziell im Cardiovascularen und Cardiologischen Bereich sowie Verwendungen desselben.

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

[0003] Die Restenose nach einer Stentimplantation ist eine der Hauptursachen für einen erneuten Krankenhausaufenthalt. Die während der Implantation des Stents verursachten Gefäßverletzungen rufen Entzündungsreaktionen hervor, die für den Heilungsprozess in den ersten sieben Tagen eine entscheidende Rolle spielen. Ferner hat sich in jüngster Vergangenheit auch herausgestellt, dass Stents, welche mit einer wirkstofffreisetzungsfähigen Beschichtung versehen sind, Spätthrombosen verursachen können, d. h. neben dem Problem der Restenose zudem noch ein Langzeitproblem nämlich das der Spätthrombosen besitzen.

[0004] Um diese Probleme zu vermeiden besteht auch die Möglichkeit, nur mittels eines beschichteten Katheterballons und ohne Stent ein sogenanntes "biologisch stenting" durchzuführen, d. h. die Gefäßaufweitung an der verengten Stelle mittels Dilatation eines beschichteten Katheterballons vorzunehmen, wobei während einer kurzen Dilatationszeit des Katheterballons genügend pharmakologischer Wirkstoff auf die Gefäßwand übertragen wird, dass aufgrund der Gefäßaufweitung und der Wirkstoffübertragung eine erneute Verengung oder ein erneuter Verschluss des Gefäßes unterbleibt.

[0005] Solche beschichteten Katheterballons sind bereits aus WO 2005/089855 A1 bekannt und die internationale Patentanmeldung WO 2004/028582 A1

offenbart Faltenballons, welche insbesondere in den Falten mit einer Zusammensetzung aus einem pharmakologischen Wirkstoff und einem Kontrastmittel beschichtet werden.

[0006] Ein Sprühbeschichtungsverfahren für Katheterballons ist in WO 2004/006976 A1 beschrieben. Eine weitere Anwendung mittels Beschichtung von Dimethylsulfoxid und Paclitaxel ist in der Anmeldung DE 102007003184 A1 beschrieben.

[0007] Da sich der Wirkstoff Paclitaxel als besonders geeignet für die Verhinderung von Restenose herausgestellt hat, wie insbesondere dem europäischen Patent Nr. EP 0 706 376 B1 zu entnehmen ist, hat sich die Aufgabe gestellt, einen Wirkstoff und insbesondere Paclitaxel so auf eine medizinische expandierbare Vorrichtung aufzubringen, dass eine Beschichtung entsteht, welche sich leicht und schnell von der expandierbaren Vorrichtung ablöst oder resorbiert wird und/oder effektiv auf die Gefäßwand übertragen werden kann.

[0008] Diese Aufgabe wird durch die technische Lehre der unabhängigen Patentansprüche gelöst. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung und den Beispielen.

[0009] Überraschend wurde gefunden, dass die Erfindungsgemäße Beschichtung sehr gut geeignet ist eine schnelle Abgabe, Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen aus einer Beschichtung der Oberfläche von expandierbaren Vorrichtung an Gewebe zu gewährleisten.

[0010] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, einen biologisch abbaubare Beschichtung auf der Basis von Schellack zu schaffen, der sich bei guter mechanischer Verarbeitbarkeit und Beibehaltung der Vorzüge des Naturproduktes Schellack, wie Biokompatibilität, Geruchlosigkeit und biologischer Abbaubarkeit zusätzlich durch zumindest erhöhte Flexibilität, erhöhte Adhäsion und vor allen Dingen eine verbesserte Bioverfügbarkeit bei Verwendung als Coating bei z. B. PTCA Kathetern auszeichnet.

[0011] Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe mit einer gattungsgemäßen Beschichtung für Medizinische Implantate gelöst, die erhältlich ist, indem Schellack oder ein Schellackderivat, mindestens mit einem Kontrastmittel miteinander zur Reaktion gebracht werden.

[0012] Als Kontrastmittel werden bevorzugt hydrophile Kontrastmittel eingesetzt, besonders bevorzugt das Kontrastmittel Ultravist®.

[0013] Es wurde überraschend gefunden, dass sich die erfindungsgemäße Mischung aus Schellack Kon-

trastmittel und einer antiproliferativen, antiinflammatorischen, antiphlogistischen auf die Ballonmembranen reproduzierbar und gleichmäßiger beschichten lassen.

[0014] Somit betrifft die vorliegende Erfindung einen Ballonkatheter umfassend einem Katheterballon mit einer Ballonmembran, wobei die Ballonmembran eine Schellack Kontrastmittel Mixtur trägt, Diese Schellack Kontrastmittel Mixtur haftet vorzugsweise an der Ballonoberfläche und lässt sich nach der Expansion sehr gut an das betroffene Gewebe abgeben.

[0015] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Ballonkatheter umfassend einen Katheterballon mit einer Schellack Kontrastmittel Mixtur auf der Ballonmembran, wobei die Ballonmembran mit mindestens einem offen an der Oberfläche aufliegenden Wirkstoff in einer Weise beschichtet ist, dass der mindestens eine Wirkstoff bei der Expansion des Katheterballons sofort freigesetzt wird. Ferner kann der Katheterballon zusätzlich mit beliebigen Hilfsstoffen beschichtet sein.

[0016] Die Schellack Kontrastmittel Mixtur Ballonoberfläche ist vorzugsweise mit mindestens einem Wirkstoff aus der Gruppe von antiproliferative, antiinflammatorische, antiphlogistische, Zytostatika allgemein wie z. B. Paclitaxel und anderen Hilfsstoffen beschichtet.

[0017] Weiterhin sieht die Erfindung vor, dass die Beschichtung außerdem einen Zusatzstoff zur Erhöhung seiner Flexibilität enthält, bevorzugt einen Weichmacher, besonders bevorzugt Glycerin, das in der bevorzugtesten Ausführungsform in einem Anteil von 5 bis 50 Gew.-%, bezogen auf Trockensubstanz, enthalten ist.

[0018] Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung der erfindungsgemäßen Beschichtung hergestellten Werkstoffes als Beschichtungsmaterial oder Mischkomponente für medizinische Implantate insbesondere Stents, PTCA-Katheter und Gefäßprothesen.

[0019] In einer Alternative ist vorgesehen, dass der Werkstoff in flüssiger oder gelöster Form als Beschichtungsmaterial vorliegen kann.

[0020] In einer anderen Alternative ist vorgesehen, dass der Werkstoff in flüssiger oder gelöster Form zur Beschichtung von ebenfalls biologisch abbaubaren Trägermaterialien eingesetzt wird.

[0021] Bei der Verwendung des erfindungsgemäßen Beschichtungsmaterial wird dieser auf das Trägermaterial in einer Stärke von bis zu 0,1 µg/m², bis 1,0 g/m² vorzugsweise 0,5 µg/m², aufgebracht.

[0022] Desweiteren ist erfindungsgemäß noch vorgesehen, dass die Beschichtung aus dem biologisch abbaubaren Werkstoff auf die Grundbeschichtung aufgebracht wird, sobald diese hinreichend getrocknet ist, um einen entsprechenden weiteren Beschichtungsauftrag zu ermöglichen.

[0023] Als Ausgangsmaterialien werden weitgehend handelsübliche Produkte verwendet. Ohne hierauf festgelegt werden zu wollen, wird darauf hingewiesen, dass die überraschend überlegenen Produkteigenschaften des modifizierten Schellacks bzw. Schellackderivats vermutlich darauf beruhen, dass nach der Reaktion unter den angegebenen Bedingungen die eingesetzten Kontrastmittel eine ausgeprägte Vernetzungsfunktion erfüllt. Die vorteilhaften Eigenschaften des Werkstoffes können durch den Zusatz der fakultativen weiteren Komponenten und/oder Chitosan/Chitosanderivat und/oder Weichmacher insbesondere noch im Hinblick auf die Flexibilität des Coatings und die Verarbeitbarkeit des Materials hin optimiert werden. Es sei aber ausdrücklich hervorgehoben, dass bereits mit der biologisch abbaubaren Beschichtung gemäß Patentanspruch 1 herausragende Ergebnisse im Vergleich zu bekannten Werkstoffen erreicht werden können.

[0024] Im Hinblick auf die bevorzugt aufgebraachte Grundbeschichtung sei darauf hingewiesen, dass diese nicht zwingend notwendig ist, da auch bereits der Werkstoff an sich eine gute Adhäsion auf allen getesteten Materialien zeigt. Bei Stents, PTCA-Katheter oder Gefäßprothesen die eine schlechte Oberflächen Qualität, bei dem die Oberfläche Rau ist, kann allerdings die Homogenität des Coatings mit der erfindungsgemäßen Beschichtung dadurch erhöht werden, dass die erfindungsgemäß vorgesehene Grundbeschichtung aufgebracht wird, wobei bevorzugt ebenfalls eine Grundbeschichtung aus einem biologisch abbaubaren Werkstoff verwendet wird, wie dies erfindungsgemäß mit der besonders bevorzugten Schicht aus Schellack-Kontrastmittel Gemisch vorgesehen ist.

[0025] Bei den erfindungsgemäßen expandierbaren Vorrichtungen handelt es sich bevorzugt um Stützprothesen für kanalartige Strukturen eines Organismus und insbesondere um Stents für Blutgefäße, Harnwege, Atemwege, Speiseröhre, Gallenwege oder den Verdauungstrakt. Unter diesen Stents sind wiederum die Stents für Blutgefäße oder allgemeiner für das Herz-Kreislaufsystem bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Stents mit einer Wandstärke von 100 µm–300 µm, insbesondere mit einer Wandstärke von 100 µm. In der Regel handelt es sich um selbstexpandierbare oder ballonexpandierbare Stents. Des Weiteren sind Ballonkatheter mit einem expandierbaren Ballon als erfindungsgemäße expandierbare Vorrichtungen bevorzugt. Als Ballonkatheter mit expandierbarem Ballon können beliebige, kommerziell er-

hältliche Ballonkatheter, die für die Gefäßerweiterung geeignet sind, eingesetzt werden. Bevorzugt ist also, wenn es sich bei der erfindungsgemäßen, medizinischen expandierbaren Vorrichtung um einen Katheterballon oder um einen Stent handelt. Des Weiteren sind dilatierbare Ballonkatheter als expandierbare Vorrichtungen erfindungsgemäß bevorzugt, wobei der Katheterballon diese Ballonkatheter mit den erfindungsgemäßen Substanzen beschichtet wird. Insbesondere bevorzugt sind PTCA-Ballons.

[0026] Als pharmakologisch aktive Substanzen im Sinne der Erfindung sind antiproliferative, antimigrative, antiangiogene, antiinflammatorische, antiphlogistische, zytostatische, zytotoxische und/oder antithrombotische Wirkstoffe, Antirestenose-Wirkstoffe, Corticoide, Sexualhormone, Stative, Epothilone, Prostacycline und Angiogeneseinduktoren bevorzugt. Unter diesen Substanzen sind wiederum die antiproliferativen, antiinflammatorischen, antiphlogistischen, zytostatischen, zytotoxischen und/oder antithrombotischen Wirkstoffe und die Antirestenose-Wirkstoffe bevorzugt.

[0027] Beispiele für antiproliferative, antimigrative, antiangiogene, antiinflammatorische, antiphlogistische, zytostatische, zytotoxische und/oder antithrombotische Wirkstoffe sind: Abciximab, Acemetacin, Acetylvismion B, Aclarubicin, Ademetionin, Adriamycin, Aescin, Afromoson, Akagerin, Aldesleukin, Amidoron, Aminoglutethemid, Amsacrin, Anakinra, Anastrozol, Anemonin, Anopterin, Antimykotika, Antithrombotika, Apocymarin, Argatroban, Aristolactam-All, Aristolochsäure, Ascomycin, Asparaginase, Aspirin, Atorvastatin, Auranofin, Azathioprin, Azithromycin, Baccatin, Bafilomycin, Basiliximab, Bendamustin, Benzocain, Berberin, Betulin, Betulinsäure, Bilobol, Bisparthenolidin, Bleomycin, Bombrestatin, Boswellinsäuren und ihre Derivate, Bruceanole A, B und C, Bryophyllin A, Busulfan, Antithrombin, Bivalirudin, Cadherine, Camptothecin, Capecitabin, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Carboplatin, Carmustin, Celecoxib, Cepharrantin, Cerivastatin, CETP-Inhibitoren, Chlorambucil, Chloroquinphosphat, Cictoxin, Ciprofloxacin, Cisplatin, Cladribin, Clarithromycin, Colchicin, Concanamycin, Coumadin, C-Type Natriuretische Peptide (CNP), Cudraiso-flavon A, Curcumin, Cyclophosphamid, Cyclosporin A, Cytarabin, Dacarbazin, Daclizumab, Dactinomycin, Dapson, Daunorubicin, Diclofenac, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, Docetaxel, Doxorubicin, Dunaimycin, Epirubicin, Epothilone A und B, Erythromycin, Estramustin, Etobosid, Everolimus, Filgrastim, Fluroblastin, Fluvastatin, Fludarabin, Fludarabin-5'-dihydrogenphosphat, Fluorouracil, Folimycin, Fosfestrol, Gemcitabin, Ghalakinosid, Ginkgol, Ginkgolsäure, Glykosid 1a,4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Idarubicin, Ifosfamid, Josamycin, Lapachol, Lomustin, Lovastatin, Melphalan, Midocamycin, Mitoxantron, Nimustin, Pitavastatin, Pravastatin, Procarbazin, Mitomycin, Methotrexat, Mercap-

topurin, Thioguanin, Oxaliplatin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Pegasparsin, Exemestan, Letrozol, Formestan, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Mitoxanthrone, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, b-myc-Antisense, β -Lapachon, Podophyllotoxin, Podophyllsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon α -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Macrogol, Selectin (Cytokinantagonist), Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NFkB, Angiopeptin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF-Antagonisten, Probuco, Prostaglandine, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scoplectin, NO-Donoren wie Pentaerythryltetranitrat und Syndno-eimine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen, Staurosporin, β -Estradiol, α -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrphostine), Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- α -Hydroxy-Paclitaxe, Taxotere, Kohlenstoffdioxid (MCS) und dessen macrocyclische Oligomere, Mofebutazon, Lonazolac, Lidocain, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Pilocicam, Meloxicam, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Natriumaurothiomalat, Oxaceprol, β -Sitosterin, Myrtecain, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A-E, Indanocine, Nocadazole, S 100 Protein, Bacitracin, Vitronectin-Rezeptor Antagonisten, Azelastin, Guanidylcyclase-Stimulator Gewebsinhibitor der Metallproteinase-1 und 2, freie Nucleinsäuren, Nucleinsäuren in Virenüberträger inkorporiert, DNA- und RNA-Fragmente, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-2, Antisense Oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1, Wirkstoffe aus der Gruppe der Antibiotika wie Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefotixin, Tobramycin, Gentamicin, Penicilline wie Dicloxacillin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Enoxoparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GpIIb/IIIa-Plättchenmembranrezeptor, Faktor Xa-Inhibitor Antikörper, Heparin, Hirudin, r-Hirudin, PPACK, Protamin, Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren wie Dipyridol, Trepidil, Nitroprusside, PDGF-Antagonisten wie Triazolopyrimidin und Seramin, ACE-Inhibitoren wie Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, Thiopeptidaseinhibitoren, Prostacyclin, Vapiprost, Interferon α , β und γ , Histaminantagonisten, Serotoninblocker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren wie p65, NF-kB oder Bcl-xL-Antisense-Oligonucleotiden, Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol, Tranilast, Molindomin, Teepolyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Leflunomid, Etanercept, Sulfasalazin, Etoposid, Dicloxacillin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procainimid, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotalol, natürliche und synthetisch hergestellte Steroide wie Inotodiol, Maquirosid A, Ghalakinosid, Mansonin, Streb-

losid, Hydrocortison, Betamethason, Dexamethason, nichtsteroidale Substanzen (NSAIDs) wie Fenopifen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin, Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin, des weiteren natürliche Terpenoide wie Hippocoesculin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovatodiolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide B1, B2, B3 und B7, Tubimosid, Bruceantinoside C, Yadanzoside N, und P, Isodeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A, B, C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-alpha-Senecioyloxychaparrin, Schellack, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolid, Cymarin, Hydroxyanopterin, Protoanemonin, Cheliburinchlorid, Sinococulin A und B, Dihydranitidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxypregnadien 3,20-dion, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol, Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Larreatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoridicin, Margetin, Pancratistatin, Liriodenin, Bisprthenolidin, Oxoushinsunin, Periplocosid A, Ursolsäure, Deoxyyporospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblosid, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarensin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylariciresinol, Syringaresinol, Sirolimus (Rapamycin), Somatostatin, Tacrolimus, Roxithromycin, Troleandomycin, Simvastatin, Rosuvastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Teniposid, Vinorelbin, Tropfosamid, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Tretinoin, Spiramycin, Umbelliferon, Desacetylvismion A, Vismion A und B und Zeorin. Als weniger geeignet haben sich pflanzliche Extrakte erwiesen. Daher werden Extrakte aus Pflanzen oder Pilzen vom Schutzzumfang der Erfindung eher ausgeschlossen. Bevorzugt werden reine Wirkstoffe eingesetzt.

[0028] Besonders bevorzugte pharmakologisch aktive Substanzen sind Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- α -Hydroxy-Paclitaxel oder Baccatin oder andere Taxotere, Sirolimus (Rapamycin) und dessen Derivate wie Biolimus A9, Myolimus, Novolimus, Pimecrolimus, Tacrolimus, Temsirolimus, Zotarolimus, Everolimus, Ridaforolimus oder weitere „Limus“-Derivate, Erythromycin, Midecamycin, Josamycin und Triazolopyrimidine.

[0029] Insbesondere bevorzugt sind Rapamycin und Paclitaxel (Taxol) sowie sämtliche Derivate von Paclitaxel wie beispielsweise 6- α -Hydroxy-Paclitaxel.

[0030] Der Begriff Derivat bezeichnet einen abgeleiteten Stoff ähnlicher Struktur zu einer entsprechenden Grundsubstanz. Derivate sind Stoffe, deren Moleküle an Stelle eines H-Atoms oder einer funktionellen Gruppe ein anderes Atom oder eine andere funktionelle Gruppe besitzen bzw. bei denen ein oder mehrere Atome/funktionelle Gruppen entfernt wurden.

[0031] Der mindestens eine antiproliferative, antimigrative, antiangiogene, zytotoxische oder zytostatische Wirkstoff kann aus natürlichen Quellen gewonnen werden, bevorzugt wird er jedoch semisynthetisch oder synthetisch hergestellt. Die Wirkstoffe werden einzeln oder kombiniert in gleicher oder unterschiedlicher Konzentration eingesetzt.

[0032] In der Regel wird eine Menge von 0,5 μg bis 50 μg Wirkstoff pro mm Oberfläche der zu beschichtenden expandierbaren Vorrichtung und bevorzugt eine Menge von 1 μg bis 20 μg Wirkstoff pro mm Oberfläche der zu beschichtenden expandierbaren Vorrichtung auf die Oberfläche aufgetragen. Pro Vorrichtung werden vorzugsweise 10 bis 1000 μg Wirkstoff und insbesondere bevorzugt werden pro Vorrichtung 20 μg bis 400 μg aufgetragen.

[0033] Zur weiteren Veranschaulichung der Erfindung werden im folgenden noch zwei Herstellungsbeispiele für die erfindungsgemäßen biologisch abbaubaren Beschichtung angegeben, die aus der Fülle der getesteten Materialien herausgegriffen sind.

Beispiel 1

[0034] 25 Gewichtsteile nicht-derivatisierter, handelsüblicher Schellack wird in 79 Gewichtsteilen Methanol gelöst. Hierzu werden 1 Gewichtsteil Kontrastmittel zugegeben. Die Mischung wird zunächst in einem geschlossenen System bei einem Oberdruck von Ca. 1 bar bei 105°C für ca. 2 h und anschließend bei 60°C ohne Druck für ca. 14 h erhitzt.

[0035] Die Reaktionsmischung wird anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit einer üblichen Beschichtungstechnik in einer Stärke von 0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ auf ein PTCA-Katheter aufgebracht, das nach Aushärten des Coatings, d. h. Verdampfen des Lösungsmittels, entsprechenden Qualitätstests unterzogen wird, wobei die oben angegebenen vorteilhaften Eigenschaften festgestellt werden.

[0036] In einer Variante wird vor dem Aufbringen des Coatings eine wässrige Lösung mit 0,5 Gew.-% Chitosan und 2 Gew.-% Essigsäure auf den PTCA Katheterballon aufgebracht und dieses Grundbeschichtung bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur getrocknet, woraufhin das Coating in der oben beschriebenen Art und Weise auf die Grundbeschichtung aufgebracht wird.

Beispiel 2

[0037] 25 Gewichtsteile nicht-derivatisierter, handelsüblicher Schellack wird in 80 Gewichtsteilen Methanol gelöst. 2 Gewichtsteile Octansäure, und 1 Gewichtsanteil Lösungsmittel werden zugegeben. das Zytostatikum Paclitaxel wird sodann in gelöster Form entsprechend der Errechneten Beschichtungsmenge pro mm² Ballonoberfläche. Die weitere Reaktionsführung und Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 angegeben.

[0038] Zur Erhöhung der Flexibilität werden in einer weiteren Variante nach Abschluss der Reaktion und Abkühlung der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur 10 Gew.-% Glycerin zugegeben, bevor die Werkstofflösung auf den PTCA-Katheterballon aufgebracht wird.

[0039] Es sei darauf hingewiesen, dass sowohl die Beschichtung von Beispiel 1 als auch die Beschichtung von Beispiel 2 ohne weiteres zur Herstellung von Stents in der oben näher beschriebenen Art und Weise mit jeden beliebigen Verfahren geeignet ist.

[0040] Die erfindungsgemäße Beschichtung erfüllt sämtliche weiter oben genannten Anforderungen in hervorragender Weise. Besonders überraschend ist der hohe Grad der Bioverfügbarkeit, Flexibilität und Adhäsion auf dem PTCA-Katheterballon, sowie die hohe Fettbeständigkeit und die hervorragende Sterilisierbarkeit.

[0041] Die in der vorstehenden Beschreibung sowie in den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- WO 2005/089855 A1 [0005]
- WO 2004/028582 A1 [0005]
- WO 2004/006976 A1 [0006]
- DE 102007003184 A1 [0006]
- EP 0706376 B1 [0007]

Schutzansprüche

1. Biologisch abbaubare medizinische Beschichtung auf der Basis von Schellack als Grundsubstanz, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie erhältlich ist, indem Schellack oder ein Schellackderivat, mindestens eine Röntgenkontrastmittel und mindestens einem Medikament miteinander zur Reaktion gebracht werden und in denen Substanzen oder Derivate integriert oder Angebracht werden kommen.

2. Beschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, das als Kontrastmittel Ultravist® eingesetzt wird.

3. Beschichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass als Grundsubstanz Chitosan eingesetzt wird.

4. Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Grundsubstanz synthetisch Hergestellte Spinnenseide eingesetzt wird.

5. Beschichtung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Grundsubstanz medizinische Gele eingesetzt werden.

6. Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass ein Katalysator eingesetzt wird.

7. Beschichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator Eisessig eingesetzt wird.

8. Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator eine Mineralsäure eingesetzt wird.

9. Beschichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator Schwefelsäure eingesetzt wird.

10. Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Schellack bzw. Schellackderivat einerseits und Kontrastmittel andererseits in einem Gewichtsverhältnis von 20:1 bis 29:5 eingesetzt werden.

11. Beschichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Schellack Kontrastmittel Mixtur und ein Medikament in einem Gewichtsverhältnis von 0,5:7 bis 7:0,5 eingesetzt werden.

12. Beschichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als weitere Komponente ein Zytostatikum vorzugsweise Paclitaxel eingesetzt oder Aufgebracht wird.

13. Beschichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass als weitere Komponente für seine Herstellung Chitosan oder ein Chitosanderivat eingesetzt wird.

14. Werkstoff nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass ein Kontrastmittel von 0,5 bis 7 Gew.-% Chitosan und 0,5 bis 7 Gew.-% Essigsäure eingesetzt wird, wobei Chitosan und Essigsäure in einem Gewichtsverhältnis von ungefähr 1:1 zueinander stehen.

15. Beschichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Kontrastmittel Lösung von Chitosan und Essigsäure in so einem Verhältnis eingemischt wird, dass das Gewichtsverhältnis zwischen Schellack bzw. Schellackderivat und Chitosan bei 20:1 bis 20:5 liegt.

16. Beschichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Werkstoff außerdem einen Zusatzstoff zur Erhöhung seiner Flexibilität enthält.

17. Beschichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung einen Weichmacher enthält.

18. Beschichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung Glycerin enthält.

19. Verwendung der biologisch abbaubaren Beschichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 dadurch gekennzeichnet, dass Stents, PTCA-Ballonkatheter, Ballone oder Gefäßprothesen damit Beschichtet werden.

20. Verwendung der Beschichtung, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung in flüssiger oder gelöster Form vorliegt

21. Verwendung der Beschichtung, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung in flüssiger oder gelöster Form zur Beschichtung von ebenfalls biologisch abbaubaren Trägermaterialien eingesetzt wird.

22. Verwendung der Beschichtung, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung in flüssiger oder gelöster Form mit anderen, ebenfalls biologisch abbaubaren Materialien gemischt oder Beschichtet wird.

23. Verwendung der Beschichtung dadurch gekennzeichnet, dass das Beschichtungsmaterial zur Stent beschichtung genommen werden kann oder auf resorbierbarer Stent eingesetzt werden kann.

24. Medizinische expandierbare Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1–22, wobei der mindestens eine antiproliferative, antimigrative, antiangiogene, zytotoxische oder zytostatische Wirkstoff ausgewählt wird aus der Gruppe umfassend oder bestehend aus Rapamycin (Sirolimus), Biolimus A9, Myolimus, Novolimus, Pimecrolimus, Tacrolimus, Temsirolimus, Zotarolimus, Everolimus, Ridaforolimus (Deforolimus, AP23573, MK-8669), Somatostatin, Roxithromycin, Dunaimycin, Ascomycin, Bafilomycin, Erythromycin, Midecamycin, Josamycin, Concanamycin, Clarithromycin, Troleandomycin, Folimycin, Cerivastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Pitavastatin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Etobosid, Teniposid, Nimustin, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, 4-Hydroxyoxycyclophosphamid, Estramustin, Melphalan, Ifosfamid, Tropofosfamid, Chlorambucil, Bendamustin, Dacarbazin, Busulfan, Procarbazine, Treosulfan, Tremozolomid, Thiotepa, Daunorubicin, Doxorubicin, Aclarubidin, Epirubicin, Mitoxantron, Idarubicin, Bleomycin, Mitomycin, Dactinomycin, Methotrexat, Fludarabin, Fludarabin-5,-dihydrogenphosphat, Cladribin, Mercaptopurin, Thioguanin, Cytarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Capecitabin, Docetaxel, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Amsacrin, Irinotecan, Topotecan, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Aldesleukin, Tretinoin, Asparaginase, Pegasparase, Anastrozol, Exemestan, Letrozol, Formestan, Aminoglutethemid, Adriamycin, Azithromycin, Spiramycin, Cepharantin, SMC-Proliferation-Inhibitor-2w, Epothilone A und B, Mitoxantrone, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, c-myc-Antisense, b-myc-Antisense, Betulinsäure, Camptothecin, PI-88 (sulfatiertes Oligosaccharid), Melanocytostimulating hormon (α -MSH), aktiviertes Protein C, IL1- β -Inhibitor, Thymosin α -1, Fumarsäure und deren Ester, Calcipotriol, Tacalcitol, Lapachol, β -Lapachon, Podophylloxin, Betulin, Podophylsäure-2-ethylhydrazid, Molgramostim (rhuGM-CSF), Peginterferon α -2b, Lanograstim (r-HuG-CSF), Filgrastim, Macrogol, Dacarbazin, Basiliximab, Daclizumab, Selectin (Cytokinantagonist), CETP-Inhibitor, Cadherine, Cytokininhibitoren, COX-2-Inhibitor, NF κ B, Angiopeptin, Ciprofloxacin, Camptothecin, Fluroblastin, monoklonale Antikörper, die die Muskelzellproliferation hemmen, bFGF-Antagonisten, Probuco, Prostaglandine, 1,11-Dimethoxycanthin-6-on, 1-Hydroxy-11-Methoxycanthin-6-on, Scopolectin, Colchicin, NO-Donoren wie Pentaerythryltetranitrat und Syndnoeimine, S-Nitrosoderivate, Tamoxifen, Staurosporin, β -Estradiol, α -Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Fosfestrol, Medroxyprogesteron, Estradiolcypionate, Estradiolbenzoate, Tranilast, Kamebakaurin und andere Terpenoide, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, Verapamil, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Tyrphostine), Cyclosporin A, Paclitaxel und dessen Derivate wie 6- α -Hydroxy-Paclitaxel, Baccatin, Taxotere, synthetisch hergestellte als auch aus natürlichen Quellen gewonnene macrocyclische Oligome-

re des Kohlensuboxids (MCS) und seine Derivate, Mofebutazon, Acemetacin, Diclofenac, Lonazolac, Dapson, o-Carbamoylphenoxyessigsäure, Lidocain, Ketoprofen, Mefenaminsäure, Piroxicam, Meloxicam, Chloroquinphosphat, Penicillamin, Tumstatin, Avastin, D-24851, SC-58125, Hydroxychloroquin, Auranofin, Natriumaurothiomalat, Oxaceprol, Celecoxib, β -Sitosterin, Ademetonin, Myrtecain, Polidocanol, Nonivamid, Levomenthol, Benzocain, Aescin, Ellipticin, D-24851 (Calbiochem), Colcemid, Cytochalasin A–E, Indanocine, Nocardazole, S 100 Protein, Bacitracin, Vitronectin-Rezeptor Antagonisten, Azelastin, Guanidylcyclase-Stimulator Gewebsinhibitor der Metallproteinase-1 und 2, freie Nucleinsäuren, Nucleinsäuren in Virenüberträger inkorporiert, DNA- und RNA-Fragmente, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-1, Plasminogen-Aktivator Inhibitor-2, Antisense Oligonucleotide, VEGF-Inhibitoren, IGF-1, Wirkstoffe aus der Gruppe der Antibiotika wie Cefadroxil, Cefazolin, Cefaclor, Cefotixin, Tobramycin, Gentamycin, Penicilline wie Dicloxacillin, Oxacillin, Sulfonamide, Metronidazol, Antithrombotika wie Argatroban, Aspirin, Abciximab, synthetisches Antithrombin, Bivalirudin, Coumadin, Enoxoparin, desulfatiertes und N-reacetyliertes Heparin, Gewebe-Plasminogen-Aktivator, GPIIb/IIIa-Plättchenmembranrezeptor, Faktor Xa-Inhibitor Antikörper, Heparin, Hirudin, r-Hirudin, PPACK, Protamin, Natriumsalz der 2-Methylthiazolidin-2,4-dicarbonensäure Prourokinase, Streptokinase, Warfarin, Urokinase, Vasodilatoren wie Dipyridol, Trepidil, Nitroprusside, PDGF-Antagonisten wie Triazolopyrimidin und Seramin, ACE-Inhibitoren wie Captopril, Cilazapril, Lisinopril, Enalapril, Losartan, Thiopeptaseinhibitoren, Prostacyclin, Vapiprost, Interferon α , β und γ , Histaminantagonisten, Serotoninblocker, Apoptoseinhibitoren, Apoptoseregulatoren wie p65, NF- κ B oder Bd-xL-Antisense-Oligonucleotiden, Halofuginon, Nifedipin, Tocopherol, Vitamin B1, B2, B6 und B12, Folsäure, Tranirast, Molsidomin, Tee-polyphenole, Epicatechingallat, Epigallocatechingallat, Boswellinsäuren und ihre Derivate, Leflunomid, Anakinra, Etanercept, Sulfasalazin, Etoposid, Dioxacyllin, Tetracyclin, Triamcinolon, Mutamycin, Procainimid, D24851, SC-58125, Retinolsäure, Quinidin, Disopyrimid, Flecainid, Propafenon, Sotalol, Amidolon, natürliche und synthetisch hergestellte Steroide wie Bryophyllin A, Inotodiol, Maquirosid A, Ghallakinosid, Mansonin, Streblosid, Hydrocortison, Beta-methason, Dexamethason, nichtsteroidale Substanzen (NSAIDs) wie Fenopufen, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Phenylbutazon und andere antivirale Agentien wie Acyclovir, Ganciclovir und Zidovudin, Antimykotika wie Clotrimazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ketoconazol, Miconazol, Nystatin, Terbinafin, antiprozoale Agentien wie Chloroquin, Mefloquin, Quinin, des weiteren natürliche Terpenoide wie Hippocaeosulin, Barringtogenol-C21-angelat, 14-Dehydroagrostistachin, Agroskerin, Agroskerin, Agrostistachin, 17-Hydroxyagrostistachin, Ovato-diolide, 4,7-Oxycycloanisomelsäure, Baccharinoide

B1, B2, B3 und B7, Tubeimosid, Bruceanole A, B und C, Bruceantinoside C, Yadanziösode N und P, Isodeoxyelephantopin, Tomenphantopin A und B, Coronarin A, B, C und D, Ursolsäure, Hyptatsäure A, Zeorin, Iso-Iridogermanal, Maytenfoliol, Effusantin A, Excisanin A und B, Longikaurin B, Sculponeatin C, Kamebaunin, Leukamenin A und B, 13,18-Dehydro-6-alpha-Senecioyloxychaparrin, Taxamairin A und B, Regenilol, Triptolid, des weiteren Cyamarin, Apocyamarin, Aristolochsäure, Anopterin, Hydroxyanopterin, Anemonin, Protoanemonin, Berberin, Chelidurinchlorid, Cictoxin, Sinococulin, Bombrestatin A und B, Cudraisoflavon A, Curcumin, Dihydronitidin, Nitidinchlorid, 12-beta-Hydroxypregnadien 3,20-dion, Bilobol, Ginkgol, Ginkgolsäure, Helenalin, Indicin, Indicin-N-oxid, Lasiocarpin, Inotodiol, Glykosid 1a, Podophyllotoxin, Justicidin A und B, Lareatin, Malloterin, Mallotochromanol, Isobutyrylmallotochromanol, Maquirosid A, Marchantin A, Maytansin, Lycoridicin, Margetin, Pancratistatin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Aristolactam-All, Bisparthenolidin, Periplocosid A, Ghalakinosid, Ursolsäure, Deoxyprospermin, Psycorubin, Ricin A, Sanguinarin, Manwuweizsäure, Methylsorbifolin, Sphatheliachromen, Stizophyllin, Mansonin, Streblosid, Akagerin, Dihydrousambaraensin, Hydroxyusambarin, Strychnopentamin, Strychnophyllin, Usambarin, Usambarensin, Berberin, Liriodenin, Oxoushinsunin, Daphnoretin, Lariciresinol, Methoxylariciresinol, Syringaresinol, Umbelliferon, Afromoson, Acetylvismion B, Desacetylvismion A, Vismion A und B und schwefelhaltige Aminosäuren wie Cystin sowie Salze und/oder Mischungen der vorgenannten Wirkstoffe.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen