

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Mai 2005 (12.05.2005)

PCT

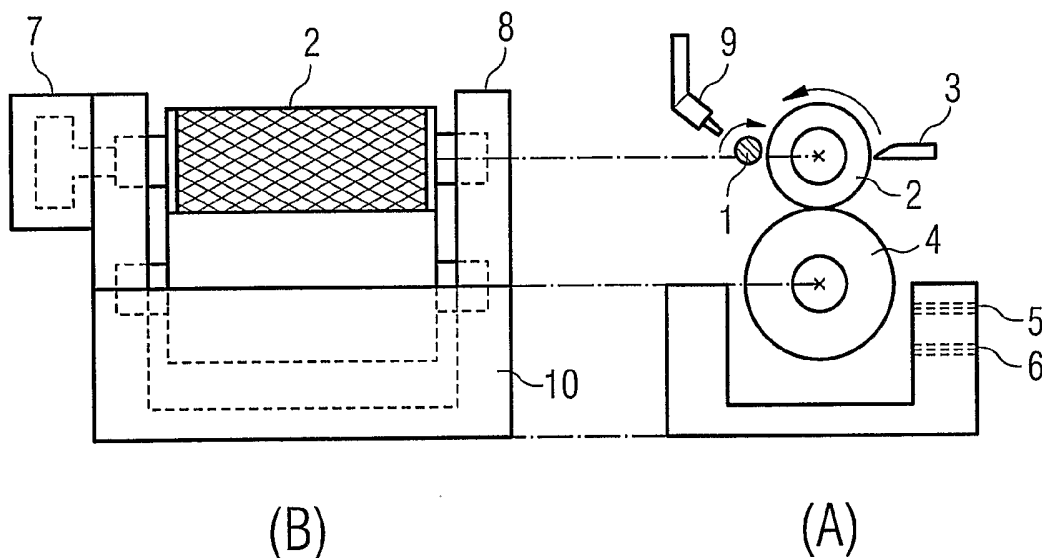
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/042045 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 27/28, 31/08
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012442
- (22) Internationales Anmeldedatum:
3. November 2004 (03.11.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
103 51 150.4 3. November 2003 (03.11.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BLUE MEMBRANES GMBH [DE/DE]; Industriepark G 359, Rheingaustrasse 190 - 196, 65203 Wiesbaden (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KUNSTMANN, Jürgen [DE/DE]; Kronthaler Strasse 38, 65812 Bad Soden (DE). MAYER, Bernhard [DE/DE]; Wormser Strasse 19, 55130 Mainz (DE). RATHENOW, Jörg [DE/DE]; Rheingaustrasse 119, 65203 Wiesbaden (DE). ASGARI, Soheil [DE/DE]; Rheingaustrasse 190-196, 65203 Wiesbaden (DE).
- (74) Anwalt: GLAS, Holger; Maiwald Patentanwalts GmbH, Elisenhof, Elisenstrasse 3, 80335 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR COATING IMPLANTS BY WAY OF A PRINTING METHOD

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BESCHICHTUNG VON IMPLANTATEN MITTELS EINES DRUCKVERFAHRENS



(57) Abstract: The invention relates to a method and a device for applying a defined amount of a coating material to the surface of an implant by way of a printing method, especially using a printing roller. The invention also relates to the use of a printing method, especially of a printing roller for applying a defined amount of a coating material to the surface of an implant to be coated, and to coated implants produced by this method.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Auftragen einer definierten Menge eines Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche eines Implantats mittels eines Druckverfahrens, insbesondere unter Verwendung einer Druckwalze. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung eines Druckverfahrens, insbesondere einer Druckwalze zum Auftragen einer definierten Menge eines Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche eines zu beschichtenden Implantats, sowie entsprechend hergestellte beschichtete Implantate.



WO 2005/042045 A1



KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL,

PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

VERFAHREN ZUR BESCHICHTUNG VON IMPANTATEN MITTELS EINES DRUCKVERFAHRENS

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Auftragen einer definierten Menge eines Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche eines Implantats mittels eines Druckverfahrens, insbesondere unter Verwendung einer Druckwalze. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung eines Druckverfahrens, insbesondere einer Druckwalze zum Auftragen einer definierten Menge eines
10 Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche eines zu beschichtenden Implantats, sowie entsprechend hergestellte beschichtete Implantate.

Um körpereigene Abwehrreaktionen gegen Fremdimplantate zu verringern oder möglichst zu vermeiden werden in der Medizin zunehmend beschichtete Implantate
15 verwendet, um die biologische Verträglichkeit der verwendeten Implantatmaterialien zu erhöhen, eine bessere Integration in das umliegende Gewebe zu ermöglichen und das körperfremde Material des Implantats von dem Immunsystem zu "tarnen". Auch werden zunehmend mit pharmakologisch wirksamen Stoffen beschichtete oder imprägnierte Implantate verwendet, welche eine gezielte Freisetzung des Wirkstoffs lokal am
20 Einsatzort des Implantats ermöglichen.

Zur Beschichtung von Implantaten sind im Stand der Technik eine Vielzahl von Verfahren bekannt. Übliche Methoden zum Aufbringen von Beschichtungen auf
25 Implantaten sind beispielsweise Aufstreichen, Lackieren, sowie insbesondere Tauchverfahren und dergleichen.

Die Beschichtung komplex geformter medizinischer Implantate, beispielsweise Koronarstents, Gelenkprothesen, sowie besonders auch chirurgischen Implantate erfordert zunehmend eine hohe Auftragungsgenauigkeit im Hinblick auf die exakte
30 Bestimmung der aufzutragenden Menge der Beschichtung bzw. des

Beschichtungsmaterials, insbesondere wenn medizinische Wirkstoffe aufgebracht werden, als auch im Hinblick auf die Qualität und Dauerhaftigkeit der Beschichtung.

5 Insbesondere zur Beschichtung mit pharmakologischen Wirkstoffen werden bei medizinischen Implantaten oftmals Tauch- oder Tauchimprägnierungsverfahren eingesetzt. Diese Verfahren haben den Nachteil, dass die exakte Menge des aufgenommenen pharmakologischen Wirkstoffs von der Absorptions- oder Adsorptionscharakteristik und der gewählten Beschichtungsbedingungen in hohem Maße abhängt. Hierdurch wird die exakte Bestimmung der tatsächlich aufgetragenen
10 Menge des pharmakologischen Wirkstoffs erschwert, bzw. sie unterliegt verfahrensbedingten Schwankungen. So gibt es üblicherweise Abweichungen zwischen der theoretischen und der praktischen Aufnahmekapazität poröser Implantatoberflächen für jeden einzelnen aufzutragenden Wirkstoff, die teilweise erheblich sein können.

15 Aus der DE 198 49 467 ist es bekannt, Trägerpolymer-beschichtete Stents mit Cyclodextrinen zu derivatisieren, in welche dann pharmakologische Wirkstoffe eingelagert werden können. Hierbei bestimmt die Menge der oberflächlich aufgetragenen Cyclodextrine die aufnehmbare Menge des Wirkstoffs in relativ gut reproduzierbarer Weise. Dadurch lässt sich die maximal aufzunehmende Dosis des
20 Wirkstoffs in der Beschichtung bestimmen.

Nachteil des Verfahrens der DE 198 49 467 ist jedoch, dass die Oberfläche der Stents mit einem Trägerpolymer beschichtet sein müssen, welches in der Lage ist Cyclodextrine zu binden. Darüber hinaus sind bei diesem Verfahren nach Herstellung
25 der Cyclodextrin-derivatisierten Stentoberfläche Messungen erforderlich, welche die exakte Aufnahmekapazität des Cyclodextrinanteils für pharmakologische Wirkstoffe ermitteln. Bei der tatsächlichen Einbringung von Wirkstoffen in die Cyclodextrine kommt es wie bei anderen absorptiven Systemen auch hier zu Differenzen zwischen

theoretischer und praktischer Aufnahmekapazität in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe.

5 Angesichts der Ungenauigkeiten der Dosierung von Wirkstoffen bei der Beschichtung medizinischer Implantate nach bekannten Verfahren besteht ein Bedarf nach einfachen und vielfältig verwendbaren Beschichtungsverfahren, welche eine exakte Dosierung von Wirkstoffen bei der Beschichtung von Formkörpern, insbesondere von medizinischen Implantaten ermöglicht.

10 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher ein Verfahren zum Auftragen eines Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche eines beliebigen Implantats zur Verfügung zu stellen, welches eine exakte Kontrolle über die aufgebrachte Menge des Beschichtungsmaterials ermöglicht.

15 Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es ein entsprechendes Auftragsverfahren bereitzustellen, mit dem Implantate ein- oder mehrfach, d. h. mit einer oder mehreren Schichten eines oder verschiedener Beschichtungsmaterialien in exakter und reproduzierbarer Weise beschichtet werden können.

20 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung einer Vorrichtung zur Ausführung des erfindungsgemäßen Auftragsverfahrens.

Die erfindungsgemäße Lösung der oben genannten Aufgaben ergibt sich aus den unabhängigen Verfahrens- und Vorrichtungsansprüchen.

25

Bevorzugte Ausführungsformen ergeben sich durch Kombination mit den Merkmalen der abhängigen Ansprüche.

- 4 -

Die erfindungsgemäße Lösung der verfahrensbezogenen Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in einem Verfahren zum Auftragen einer definierten Menge eines Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche eines zu beschichtenden Implantats mittels eines Druckverfahrens, umfassend die Schritte:

5

- Beladen der in der Mantelfläche einer Druckwalze ausgebildeten Vertiefungen mit einer definierten Menge des Beschichtungsmaterials;
- Anordnen der Druckwalze bei dem zu beschichtenden Implantat in der Weise, dass die der Oberflächenbeschaffenheit des zu beschichtenden Implantats immanenten
10 Adsorptions- bzw. Adhäsionskräfte ausreichen, um das in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze befindliche Beschichtungsmaterial anziehen zu können;
- Auftragen des in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze befindliche Beschichtungsmaterials durch Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze
15 und der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats.

Die vorrichtungsbezogene erfindungsgemäße Lösung obengenannter Aufgaben liegt in einer Vorrichtung zum Auftragen einer definierten Menge eines Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche eines zu beschichtenden Implantats mit einer Druckwalze, in deren
20 Mantelfläche eine Vielzahl an Vertiefungen ausgebildet sind, um eine definierte Menge an Beschichtungsmaterial aufnehmen zu können, wobei die Druckwalze stets bei dem zu beschichtenden Implantat so angeordnet ist, dass die der Oberflächenbeschaffenheit des zu beschichtenden Implantats immanenten Saug- oder Adsorptionskräfte ausreichen, um das in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze befindliche
25 Beschichtungsmaterial anziehen zu können, um durch Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Körpers das in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze befindliche Beschichtungsmaterial auf die Oberfläche des zu beschichtenden Implantats aufzutragen. Vorzugsweise erfolgt

das Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Körpers im wesentlichen schlupffrei.

5 Erfindungsgemäß wurde gefunden, dass sich Druckverfahren in besonderer Weise dazu eignen, Beschichtungsmaterialien auf die Oberfläche eines zu beschichtenden Implantats in definierter und bezüglich der Menge exakt dosierter Weise aufzubringen.

Vorzugsweise werden hierzu Druckwalzen mit definierter Oberflächenstruktur verwendet, die in der Mantelfläche der Druckwalze Vertiefungen aufweisen, welche
10 eine exakte Bestimmung des Volumens des Beschichtungsmaterials pro Flächeneinheit der Druckwalze ermöglichen.

Mit dem Begriff Druckwalze sind in der vorliegenden Erfindung alle Druckwalzen gemeint, deren Mantelfläche eine Vielzahl von Vertiefungen definierter Geometrie und
15 Anordnung enthält. Die Vertiefungen in der Mantelfläche der Druckwalze können dabei nahezu beliebige dreidimensionale geometrische Formen aufweisen, wie beispielsweise Näpfchen, Rillenstrukturen, Spitzpyramiden, Stumpfpolyedern, Raster, Halbkugeleraster, zylinderförmige Vertiefungen und dergleichen.

20 Die in der Mantelfläche der Druckwalze ausgebildeten Vertiefungen ermöglichen es anhand ihrer bekannten Dimensionen das Volumen eines Beschichtungsmaterials das auf der Druckwalze aufgebracht wird, bezogen auf die Flächeneinheit der Mantelfläche der Druckwalze, eindeutig und mit hoher Genauigkeit zu bestimmen. Das Vertiefungsvolumen pro Flächeneinheit in der Mantelfläche der Druckwalze ergibt
25 damit ein exaktes Maß für die maximale Dosis des Beschichtungsmaterials, das beim Auftragen des in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze befindlichen Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche des zu beschichtenden Implantats abgegeben werden kann.

Auf diese Weise kann aus dem Vertiefungsvolumen der Druckwalze pro Flächeneinheit die maximale Beschichtungsmaterialmenge welche auf die Oberfläche des zu bestimmenden Implantats beim Entlangbewegen des Implantats an der Mantelfläche der Druckwalze oder beim Entlangbewegen der Druckwalze an der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats übertragen wird, exakt bestimmt werden. Durch mehrfaches Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats kann die Dosis des Beschichtungsmaterials beliebig vervielfacht werden.

10

Erfindungsgemäß verwendbare Druckwalzen können ausgewählt werden aus Gravurwalzen, Rasterwalzen, Tiefdruckwalzen, Keramikwalzen, Keramikrasterwalzen, keramikbeschichtete Rasterwalzen, Flexodruckwalzen, Prägwalzen, Kalandrierwalzen, sowie sonstiger Druckwalzen, deren Mantelflächen Vertiefungen zur Aufnahme von Beschichtungsmaterial aufweisen, besonders bevorzugt Rasterwalzen.

15

Daneben besteht nach einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung auch die Möglichkeit, Druckwalzen ohne Vertiefungen, d.h. mit glatter Oberflächenstruktur zu verwenden, auf welche das Beschichtungsmaterial mittels geeigneter Verfahren mit einer definierten Schichtdicke aufgebracht wird. Derartige Verfahren zur Beladung von Druckwalzen mit definierten Schichtdicken von Beschichtungsmaterial sind im Stand der Technik bekannt und dem Druckfachmann geläufig. Alle bisher und im folgenden im Zusammenhang mit Vertiefungen enthaltenden Druckwalzen beschriebenen Merkmale gelten prinzipiell, ggf. entsprechend angepasst, auch für vertiefungsfreie Druckwalzen und damit durchgeführte Auftragsverfahren.

20

25

Die Beschichtungsdicke auf der vertiefungsfreien Druckwalze lässt sich hierbei mit dem Fachmann bekannten Verfahren einstellen, beispielsweise unter Verwendung von

Präzisionssprühtechnologie oder Ultraschallzerstäubungsverfahren für sehr feinverteilte und homogene Sprühbilder.

5 Nach dem erfindungsgemäßen Auftragungsverfahren werden zunächst die in der Mantelfläche der Druckwalze ausgebildeten Vertiefungen bzw. die Mantelfläche der Druckwalze selbst mit einer definierten Menge des Beschichtungsmaterials beladen. Dies kann in Abhängigkeit vom Aggregatzustand des Beschichtungsmaterials auf vielfältige Art und Weise erfolgen, beispielsweise durch teilweises oder vollständiges Eintauchen der Druckwalzenoberfläche in flüssige oder pulverförmige
10 Beschichtungsmaterialien, Aufsprühen flüssiger, gelöster oder pulverförmiger Beschichtungsmaterialien auf die Mantelfläche der Druckwalze und dergleichen. In besonders bevorzugten Ausführungsformen können pulverförmige Beschichtungsmaterialien auch durch elektrostatische Anziehung auf die Mantelfläche und in deren Vertiefungen aufgebracht werden.

15 Um das Volumen des Beschichtungsmaterials in den Vertiefungen in der Mantelfläche der Druckwalze möglichst exakt einzustellen ist es bevorzugt nach dem Auftragen des Beschichtungsmaterials auf die Druckwalze mögliche Beschichtungsmaterialüberschüsse von der Mantelfläche zu entfernen. Dies kann im
20 einfachsten Fall dadurch geschehen, dass mit einem Messerbalken oder ähnlichen Vorrichtungen die Vertiefungen auf das Niveau der Walzenoberfläche abgerakelt bzw. abgestrichen werden.

Auch ist es möglich durch ein sehr feines Muster der Vertiefungen und deren Rasterung
25 eine genaue, reproduzierbare Dosierung der Auftragssubstanz zu gewährleisten. In bevorzugten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die obere Oberfläche der Vertiefungen kleiner als die zu beschichtende Fläche des Implantats. Das Verhältnis der oberen Oberfläche der Vertiefungen in der Druckwalze zur

Oberfläche des zu beschichtenden Implantats beträgt vorzugsweise 1:10, besonders bevorzugt 1:100, insbesondere bevorzugt 1:1000, 1:5000, 1:10000 oder mehr.

- Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Rasterwalzen, insbesondere
- 5 Keramikerasterwalzen oder keramikbeschichteter Rasterwalzen, sowie auch die Verwendung von Gravurwalzen aus Metall, insbesondere Edelstahl.
- Besonders bevorzugte Walzen sind ferner Rasterwalzen aus Stahl, gegebenenfalls verchromt, bzw. Edelstahl. In bevorzugten Ausführungsformen werden insbesondere
- 10 Edelstahlrasterwalzen bzw. verchromte Stahlrasterwalzen mit einer Rasterung von 120, 240 und bis zu 300 verwendet, d.h. mit 120 x 120, 240 x 240 oder 300 x 300 Vertiefungen pro cm³ der Druckwalzenmantelfläche. Das Volumen der Vertiefungen beträgt üblicherweise von 1x10⁻⁶ mm³ bis 1x10⁻⁴ mm³, kann jedoch vom Fachmann je nach gewünschtem Anwendungszweck auch größer oder kleiner gewählt werden, indem
- z.B. eine höhere Rasterung oder tiefere bzw. größere Vertiefungen eingesetzt werden.
- 15 Das Vertiefungsvolumen einer erfindungsgemäß verwendbaren Edelstahlrasterwalze beträgt vorzugsweise bei einer 240er Rasterung etwa 2x10⁻⁵ mm³.

- Bei Keramikerasterwalzen oder keramikbeschichteten Rasterwalzen sind bevorzugte
- 20 Rasterungen bei 120, 450 bis zu 700, bei Vertiefungsvolumina von 1x10⁻⁷ mm³ bis 1x10⁻⁴ mm³, vorzugsweise 5,7x10⁻⁶ mm³, wobei auch hier vom Fachmann je nach gewünschtem Anwendungszweck auch größere oder kleinere Vertiefungsvolumina gewählt werden können, indem z.B. eine höhere Rasterung oder tiefere bzw. größere Vertiefungen eingesetzt werden.

- 25 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung geschieht das Beladen der in der Mantelfläche der Druckwalze ausgebildeten Vertiefungen mit einem Beschichtungsmaterial über eine rotierende Schöpfwalze, wobei sich während der Rotation zumindest ein Zylindersegment der Schöpfwalze ständig in einem

- Beschichtungsmaterialbad befindet, wodurch die Schöpfwalze umfangseitig mit Beschichtungsmaterial benetzt wird, und die Schöpfwalze das so aufgenommene Beschichtungsmaterial anschließend auf die Druckwalze überträgt. Bevorzugt ist es, wenn die Schöpfwalze hierbei die Druckwalze berührt, so dass überschüssiges
- 5 Beschichtungsmaterial im Wesentlichen von der Oberfläche der Druckwalze abgequetscht wird. Gegebenenfalls kann ersatzweise oder zusätzlich die Oberfläche der Schöpfwalze auch abgestrichen werden, beispielsweise mit einem Messerbalken oder dergleichen.
- 10 Die mit Beschichtungsmaterial in definierter Menge beladene Druckwalze wird zu dem zu beschichtenden Implantat so angeordnet, dass die der Oberflächenbeschaffenheit des zu beschichtenden Implantats immanenten Adsorptions- bzw. Adhäsionskräfte ausreichen, um das in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze befindliche Beschichtungsmaterial anziehen zu können, d. h. aus den Vertiefungen der
- 15 Druckwalzenmantelfläche entfernen und auf der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats anzuhaften bzw. zu fixieren oder im Porensystem einer porösen Implantatoberfläche aufzusaugen.
- Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Positionierung der beladenen
- 20 Druckwalze zu dem zu beschichtenden Implantat in der Weise, dass zwischen Implantat und Druckwalze ein direkter Kontakt erfolgt.
- Gemäß einer alternativen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, welche gegenwärtig bevorzugt ist, erfolgt die Positionierung der beladenen Druckwalze zu dem
- 25 zu beschichtenden Implantat ohne direkten Kontakt. Hierbei kommen sich Druckwalze und zu beschichtender Implantat ausreichend nahe, dass die in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze befindlichen Beschichtungsmaterialvolumina von der Druckwalze auf den zu beschichtenden Implantat übergehen können, vorzugsweise im

Wesentlichen vollständig. In Abhängigkeit von den spezifischen Eigenschaften des jeweils verwendeten Beschichtungsmaterials und der Oberflächenbeschaffenheit des Implantats wird der Fachmann die beste Geometrie für ein kontaktfreies Auftragsverfahren im Wege von Routineversuchen einfach ermitteln können.

5

Bei flüssigen Beschichtungsmaterialien sind beispielsweise Abstände zwischen Druckwalze und Implantat von 1 µm bis 10 mm möglich, vorzugsweise etwa 100 µm.

Zum Auftragen des in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze befindlichen Beschichtungsmaterials ist es bevorzugt, dass die Bewegung zwischen Mantelfläche der Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats schlupffrei erfolgt. Das erfindungsgemäße Verfahren kann so durchgeführt werden, dass die Oberfläche des zu beschichtenden Implantats schlupffrei an der Mantelfläche der Druckwalze entlang bewegt wird, oder dass die Mantelfläche der Druckwalze schlupffrei an der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats entlang bewegt wird. Auch eine vorzugsweise schlupffreie Gegeneinanderbewegung zwischen Mantelfläche der Druckwalze und Oberfläche des zu beschichtenden Implantats ist erfindungsgemäß möglich und in bestimmten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens besonders bevorzugt.

20

Sofern das Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Körpers nicht schlupffrei erfolgt, müssen die Bedingungen des Übergangs von Beschichtungsmaterial von der Druckwalze auf das Implantat so eingestellt werden, dass eine reproduzierbare Menge an Beschichtungsmaterial pro Bewegungsablauf übertragen wird. Hierzu sind bei Flüssigsystemen die hydrodynamischen Bedingungen entsprechend anzupassen.

25

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das zu beschichtende Implantat selbst von zylindrischer Form, so dass das vorzugsweise schlupffreie Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats dadurch erfolgt, dass die Druckwalze und das zu
5 beschichtende Implantat um zwei im Wesentlichen parallel zueinander liegende Achsen gegensinnig gedreht werden.

Bei nichtzylindrischen Geometrien des zu beschichtenden Implantats kann das vorzugsweise schlupffreie Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der
10 Oberfläche des zu beschichtenden Implantats so erfolgen, dass die Achse der Druckwalze äquidistant zur Oberfläche des zu beschichtenden Implantats entlang bewegt wird. Auf diese Weise erfolgt quasi eine Abtastung der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats mit der beladenen Druckwalze.

15 Das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zu beschichtende Implantat kann prinzipiell beliebige Formen annehmen, sofern das Verfahren vorrichtungstechnisch daran angepasst wird. Hierzu stehen dem Fachmann eine Vielzahl von möglichen Anordnungen der Druckwalze und des Beladungssystems für die Vertiefungen in der Mantelfläche der Druckwalze zur Verfügung, die er je nach Bedarf auswählen wird.

20 Der Begriff „Implantat“ wird im Rahmen der vorliegenden Beschreibung so verwendet, dass er allgemein medizinische, diagnostische oder therapeutische Implantate wie beispielsweise Gefäßendoprothesen, intraluminale Endoprothesen, Stents, Koronarstents, periphere Stents, chirurgische bzw. orthopädische Implantate für
25 temporäre Zwecke wie chirurgische Schrauben, Platten, Nägel und sonstige Befestigungsmittel, permanente chirurgische oder orthopädische Implantate wie Knochen- oder Gelenkprothesen, beispielsweise künstliche Hüft- oder Kniegelenke, Gelenkpfanneneinsätze, Schrauben, Platten, Nägel, implantierbare orthopädische

- 12 -

Fixierungshilfsmittel, Wirbelkörperersatzmittel, sowie Kunstherzen und Teile davon, künstliche Herzklappen, Herzschrittmachergehäuse, Elektroden, perkutane, subkutane und/oder intramuskulär einsetzbare Implantate, Wirkstoffdepots und Mikrochips, und dergleichen umfasst, die dazu gedacht sind in den menschlichen oder tierischen Körper eingesetzt zu werden bzw. zur Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper gedacht sind.

Erfindungsgemäß bevorzugt handelt es sich bei dem zu beschichtenden Implantat um medizinische, diagnostische oder therapeutische Implantate, wie Gefäßendoprothesen, Stents, Koronarstents, peripheren Stents, orthopädischen Implantate, Knochen- oder Gelenkprothesen, Kunstherzen, künstliche Herzklappen, Herzschrittmacherelektroden, Subkutane, Perkutane und/oder intramuskuläre Implantate, chirurgische Nägel, Schrauben, Befestigungsmittel, Pins und dergleichen.

Jedoch kann prinzipiell jeder beliebige Formkörper mit dem erfindungsgemäßen Verfahren/der Vorrichtung beschichtet werden, wobei sich das erfindungsgemäße Verfahren insbesondere dadurch auszeichnet, dass die Menge des aufgetragenen Beschichtungsmaterials mit großer Exaktheit bestimmt und vorgegeben werden kann.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das zu beschichtende Implantat ein Stent, insbesondere bevorzugt von im Allgemeinen zylindrischer Form, besonders bevorzugt ein Kohlenstoff-beschichteter Stent, wie beispielsweise in der DE 103 33 098 beschrieben und nach dem dortigen Verfahren hergestellt.

Die mit dem Verfahren der vorliegenden Erfindung reproduzierbar beschichtbaren Implantate können aus nahezu beliebigen Materialien bestehen, insbesondere aus allen Materialien, aus denen Implantate hergestellt werden.

- 13 -

Beispiele hierfür sind amorpher und/oder (teil-)kristalliner Kohlenstoff, Vollkarbonmaterial, poröser Kohlenstoff, Graphit, Kohlenstoffverbundmaterialien, Kohlefasern, Kunststoff, Polymermaterial, Kunststofffasern, Keramiken wie z. B.

5 Zeolithe, Silikate, Aluminiumoxide, Aluminosilikate, Siliziumkarbid, Siliziumnitrid; Metallkarbide, Metalloxide, Metallnitride, Metallcarbonitride, Metalloxy-carbide, Metalloxy-nitride und Metalloxy-carbonitride der Übergangsmetalle wie Titan, Zirkonium, Hafnium, Vanadium, Niob, Tantal, Chrom, Molybdän, Wolfram, Mangan, Rhenium, Eisen, Kobalt, Nickel; Metalle und Metalllegierungen, insbesondere der

10 Edelmetalle Gold, Silber, Ruthenium, Rhodium, Palladium, Osmium, Iridium, Platin; Metalle und Metalllegierungen von Titan, Zirkon, Hafnium, Vanadin, Niob, Tantal, Chrom, Molybdän, Wolfram, Mangan, Rhenium, Eisen, Kobalt, Nickel, Kupfer; Stahl, insbesondere rostfreier Stahl, Formgedächtnislegierungen wie Nitinol, Nickel-Titanlegierung, Glas, Stein, Glasfasern, Mineralien, natürliche oder synthetische

15 Knochensubstanz, Knochenimitate auf Basis von Erdalkalimetallkarbonaten wie Kalziumkarbonat, Magnesiumkarbonat, Strontiumkarbonat, sowie beliebige Kombinationen der genannten Materialien.

Das zu beschichtende Implantat kann in Abhängigkeit von dem aufzutragenden

20 Beschichtungsmaterial aus beliebigen Stoffen bestehen, sofern das Material in der Lage ist das Beschichtungsmaterial aufzunehmen und/oder zu binden bzw. oberflächlich zu fixieren.

Bevorzugte Materialien aus dem Bereich der medizinischen, diagnostischen oder

25 therapeutischen Implantate, welche nach dem erfindungsgemäßen Verfahren beschichtet werden können, sind beispielsweise Kohlenstoff, Kohlefasern, Vollkarbonmaterial, Kohlenstoffverbundmaterial, Kohlefaser, Kunststoff, Polymermaterial, Kunststofffasern, Keramik, Glas oder Glasfasern, Metalle wie rostfreier Stahl, Titan,

Tantal, Platin; Legierungen wie Nitinol, Nickel-Titan Legierung; Knochen, Stein, Mineral oder Kombinationen dieser Materialien, aus welchen das zu beschichtende Implantat besteht. Gegebenenfalls können die zu beschichtenden Implantate aus den oben genannten Materialien auch bereits mit einer oder mehreren Schichten aus einem oder mehreren der genannten Materialien beschichtet sein.

Das Beschichtungsmaterial zur Verwendung im erfindungsgemäßen Verfahren kann eine Lösung, Suspension oder Emulsion eines oder mehrerer Wirkstoffe oder Wirkstoffvorstufen in einem geeigneten Trägermedium sein, ein unverdünnter flüssiger Wirkstoff oder auch einer oder mehrerer Wirkstoffe und Wirkstoffvorstufen in Pulverform.

Unter dem Begriff "Wirkstoffe" werden erfindungsgemäß pharmakologisch wirksame Stoffe wie Arzneimittel, Medikamente, Pharmaka, aber auch Mikroorganismen, lebendes organisches Zellmaterial, Enzyme sowie auch biologisch verträgliche anorganische oder organische Stoffe verstanden. Mit dem Begriff "Wirkstoffvorstufen" werden Stoffe oder Stoffgemische bezeichnet, welche nach der Auftragung auf ein zu beschichtendes Implantat mittels thermischer, mechanischer oder chemischer bzw. biologischer Prozesse in Wirkstoffe der oben genannten Art umgewandelt werden.

Die in den Beschichtungsmaterialien des erfindungsgemäßen Verfahrens verwendbaren Wirkstoffe oder Wirkstoffvorstufen organischer Art können biologisch abbaubare bzw. resorbierbare Polymere wie Kollagen, Albumin, Gelatin, Hyaluronsäure, Stärke, Cellulosen wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose-Phtalat; Kasein, Dextrane, Polysaccharide, Fibrinogen, Poly(D,L-Lactide), Poly(D,L-Lactide-Co-Glycolide), Poly(Glycolide), Poly(Hydroxybutylate), Poly(Alkylcarbonate), Poly(Orthoester),

Polyester, Poly(Hydroxyvalerinsäure), Polydioxanone, Poly(Ethylenterephthalate), Poly(malatsäure), Poly(Tartronsäure), Polyanhydride, Polyphosphazene, Poly(Aminosäuren), und deren Co-Polymere oder nicht-biologisch abbaubare bzw. resorbierbare Polymere sein. Bevorzugt sind insbesondere anionische, kationischen oder
5 amphotere Beschichtungen, wie z.B. Alginat, Carrageenan, Carboxymethylcellulose; Chitosan, Poly-L-Lysine; und/oder Phosphorylcholin.

Als Beschichtungsmaterial gemäß der vorliegenden Erfindung verwendbare Wirkstoffe oder Wirkstoffvorstufen können auch Marker, Kontrastmittel oder dergleichen sein, die
10 zur Lokalisierung beschichteter Implantate im Körper verwendet werden können, beispielsweise therapeutische oder diagnostische Mengen an radioaktiven Strahlern und dergleichen.

In bestimmten Ausführungsformen, insbesondere bei subkutanen/intramuskulären
15 Wirkstoffdepots oder Stents, kann die Wirkstoffbeladung auch temporär sein, d. h. der Wirkstoff wird nach Implantierung des Implantats freigesetzt, oder aber der Wirkstoff wird in oder auf dem Implantat dauerhaft immobilisiert. Auf diese Weise können wirkstoffhaltige medizinische Implantate mit statischen, dynamischen oder kombiniert
20 statischen und dynamischen Wirkstoffbeladungen erzeugt werden. So ergeben sich multifunktionale Beschichtungen auf den erfindungsgemäß beschichteten Implantaten.

Bei statischer Beladung mit Wirkstoffen werden Wirkstoffe im Wesentlichen permanent auf dem Implantat immobilisiert. Hierfür verwendbare Wirkstoffe sind bioverträgliche anorganische Substanzen, z.B. Hydroxylapatit (HAP), Fluorapatit, Trikalziumphosphat
25 (TCP), Zink; und/oder organische Substanzen wie Peptide, Proteine, Kohlenhydrate wie Mono-, Oligo- und Polysaccharide, Lipide, Phospholipide, Steroide, Lipoproteine, Glykoproteine, Glykolipide, Proteoglykane, DNA, RNA, Signalpeptide oder Antikörper bzw. Antikörperfragmente, bioresorbierbare Polymere, z.B. Polylactonsäure, Chitosan,

sowie pharmakologisch wirksame Stoffe oder Stoffgemische, und Kombinationen dieser.

Bei dynamischen Wirkstoffbeladungen ist die Freisetzung der aufgebracht
5 nach dem Einsetzen des Implantats im Körper vorgesehen. Auf diese Weise können die beschichteten Implantate zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden, wobei die auf das Implantat aufgebracht
10 Wirkstoffe lokal am Einsatzort des Implantats sukzessive freigesetzt werden. In dynamischen Wirkstoffbeladungen für die Freisetzung von Wirkstoffen verwendbare Wirkstoffe sind beispielsweise Hydroxylapatit (HAP), Fluorapatit, Trikalziumphosphat (TCP), Zink; und/oder organische Substanzen wie
15 Peptide, Proteine, Kohlenhydrate wie Mono-, Oligo- und Polysaccharide, Lipide, Phospholipide, Steroide, Lipoproteine, Glykoproteine, Glykolipide, Proteoglykane, DNA, RNA, Signalpeptide oder Antikörper bzw. Antikörperfragmente, bioresorbierbare Polymere, z.B. Polylactonsäure, Chitosan, und dergleichen, sowie pharmakologisch wirksame Stoffe oder Stoffgemische.

Geeignete pharmakologisch wirksame Stoffe oder Stoffgemische zur statischen und/oder dynamischen Beladung von erfindungsgemäß beschichteten Implantaten umfassen Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen, die ausgewählt sind aus Heparin,
20 synthetische Heparin-Analoga (z.B. Fondaparinux), Hirudin, Antithrombin III, Drotrecogin alpha; Fibrinolytica wie Alteplase, Plasmin, Lysokinasen, Faktor XIIa, Prourokinase, Urokinase, Anistreplase, Streptokinase; Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure, Ticlopidine, Clopidogrel, Abciximab, Dextrane; Corticosteroide wie Alclometasone, Amcinonide, Augmented Betamethasone,
25 Beclomethasone, Betamethasone, Budesonide, Cortisone, Clobetasol, Clocortolone, Desonide, Desoximetasone, Dexamethasone, Flucinolone, Fluocinonide, Flurandrenolide, Flunisolide, Fluticasone, Halcinonide, Halobetasol, Hydrocortisone, Methylprednisolone, Mometasone, Prednicarbate, Prednisone, Prednisolone,

Triamcinolone; sogenannte Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs wie Diclofenac, Diflunisal, Etodolac, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Ketorolac, Meclofenamate, Mefenamic acid, Meloxicam, Nabumetone, Naproxen, Oxaprozin, Piroxicam, Salsalate, Sulindac, Tolmetin, Celecoxib, Rofecoxib; Zytostatika
5 wie Alkaloide und Podophyllumtoxine wie Vinblastin, Vincristin; Alkylantien wie Nitrosoharnstoffe, Stickstofflost-Analoga; zytotoxische Antibiotika wie Daunorubicin, Doxorubicin und andere Anthrazykline und verwandte Substanzen, Bleomycin, Mitomycin; Antimetabolite wie Folsäure-, Purin- oder Pyrimidin-Analoga; Paclitaxel, Docetaxel, Sirolimus; Platinverbindungen wie Carboplatin, Cisplatin oder Oxaliplatin;
10 Amsacrin, Irinotecan, Imatinib, Topotecan, Interferon-alpha 2a, Interferon-alpha 2b, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Porfimer, Aldesleukin, Bexaroten, Tretinoin; Antiandrogene, und Antiöstrogene; Antiarrhythmika, insbesondere Antiarrhythmika der Klasse I wie Antiarrhythmika vom Chinidintyp, z.B. Chinidin, Dysopyramid, Ajmalin, Prajmaliumbitartrat, Detajmiumbitartrat; Antiarrhythmika vom Lidocaintyp, z.B.
15 Lidocain, Mexiletin, Phenytoin, Tocainid; Antiarrhythmika der Klasse I C, z.B. Propafenon, Flecainid(acetat); Antiarrhythmika der Klasse II, Betarezeptorenblocker wie Metoprolol, Esmolol, Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Oxprenolol; Antiarrhythmika der Klasse III wie Amiodaron, Sotalol; Antiarrhythmika der Klasse IV wie Diltiazem, Verapamil, Gallopamil; andere Antiarrhythmika wie Adenosin,
20 Orciprenalin, Ipratropiumbromid; Agenzien zur Stimulation der Angiogenese im Myokard wie Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), nicht virale DNA, virale DNA, endotheliale Wachstumsfaktoren: FGF-1, FGF-2, VEGF, TGF; Antikörper, Monoklonale Antikörper, Anticaline; Stammzellen, Endothelial Progenitor Cells (EPC); Digitalisglykoside wie Acetyldigoxin/Metildigoxin,
25 Digitoxin, Digoxin; Herzglykoside wie Ouabain, Proscillaridin; Antihypertonika wie zentral wirksame antiadrenerge Substanzen, z.B. Methyldopa, Imidazolinrezeptoragonisten; Kalciumkanalblocker vom Dihydropyridintyp wie Nifedipin, Nitrendipin; ACE-Hemmer: Quinaprilat, Cilazapril, Moexipril, Trandolapril,

Spirapril, Imidapril, Trandolapril; Angiotensin-II-Antagonisten: Candesartancilexetil, Valsartan, Telmisartan, Olmesartanmedoxomil, Eprosartan; peripher wirksame alpha-Rezeptorenblocker wie Prazosin, Urapidil, Doxazosin, Bunazosin, Terazosin, Indoramin; Vasodilatoren wie Dihydralazin, Diisopropylamindichloracetat, Minoxidil, Nitroprussidnatrium; andere Antihypertonika wie Indapamid, Co-Dergocrinmesilat, Dihydroergotoxinmethansulfonat, Cicletanin, Bosentan, Fludrocortison; Phosphodiesterasehemmer wie Milrinon, Enoximon und Antihypotonika, wie insbesondere adrenerge und dopaminerge Substanzen wie Dobutamin, Epinephrin, Etilefrin, Norfenefrin, Norepinephrin, Oxilofrin, Dopamin, Midodrin, Pholedrin, Ameziniummetil; und partielle Adrenozeptor-Agonisten wie Dihydroergotamin; Fibronectin, Polylysine, Ethylenevinylacetate, inflammatorische Zytokine wie: TGF β , PDGF, VEGF, bFGF, TNF α , NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-8, IL-6, Growth Hormone; sowie adhäsive Substanzen wie Cyanacrylate, Beryllium, Silica; und Wachstumsfaktoren (Growth Factor) wie Erythropoetin, Hormonen wie Corticotropine, Gonadotropine, Somatropin, Thyrotrophin, Desmopressin, Terlipressin, Oxytocin, Cetrorelix, Corticorelin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Ganirelix, Buserelin, Nafarelin, Goserelin, sowie regulatorische Peptide wie Somatostatin, Octreotid; Bone and Cartilage Stimulating Peptides, sogenannte "bone morphogenic proteins" (BMPs), insbesondere rekombinante BMP's wie z.B. Recombinant human BMP-2 (rhBMP-2)), Bisphosphonate (z.B. Risedronate, Pamidronate, Ibandronate, Zoledronsäure, Clodronsäure, Etidronsäure, Alendronsäure, Tiludronsäure), Fluoride wie Dinatriumfluorophosphat, Natriumfluorid; Calcitonin, Dihydrotachystyrol; Growth Factors und Zytokine wie Epidermal Growth Factor (EGF), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Fibroblast Growth Factors (FGFs), Transforming Growth Factors-b TGFs-b), Transforming Growth Factor-a (TGF-a), Erythropoietin (Epo), Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I), Insulin-Like Growth Factor-II (IGF-II), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumor Necrosis Factor-a (TNF-a), Tumor Necrosis Factor-b (TNF-b), Interferon-g (INF-g), Colony Stimulating

- 19 -

Factors (CSFs); Monocyte chemotactic protein, fibroblast stimulating factor 1, Histamin, Fibrin oder Fibrinogen, Endothelin-1, Angiotensin II, Kollagene, Bromocriptin, Methylsergid, Methotrexat, Kohlenstofftetrachlorid, Thioacetamid, und Ethanol; ferner Silber(ionen), Titandioxid, Antibiotika und Antiinfektiva wie

5 insbesondere β -Laktam-Antibiotika, z.B. β -Lactamase-sensitive Penicilline wie Benzylpenicilline (Penicillin G), Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V); β -Lactamase-resistente Penicilline wie Aminopenicilline wie Amoxicillin, Ampicillin, Bacampicillin; Acylaminopenicilline wie Mezlocillin, Piperacillin; Carboxypenicilline, Cephalosporine wie Cefazolin, Cefuroxim, Cefoxitin, Cefotiam, Cefaclor, Cefadroxil,

10 Cefalexin, Loracarbef, Cefixim, Cefuroximaxetil, Ceftibuten, Cefpodoximproxetil, Cefpodoximproxetil; Aztreonam, Ertapenem, Meropenem; β -Lactamase-Inhibitoren wie Sulbactam, Sultamicillintosilat; Tetracycline wie Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin; Aminoglykoside wie Gentamicin, Neomycin, Streptomycin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin, Paromomycin, Framycetin,

15 Spectinomycin; Makrolidantibiotika wie Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin, Josamycin; Lincosamide wie Clindamycin, Lincomycin, Gyrasehemmer wie Fluorochinolone wie Ciprofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Gatifloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Levofloxacin; Chinolone wie Pipemidsäure; Sulfonamide, Trimethoprim, Sulfadiazin, Sulfalen;

20 Glykopeptidantibiotika wie Vancomycin, Teicoplanin; Polypeptidantibiotika wie Polymyxine wie Colistin, Polymyxin-B, Nitroimidazol-Derivate wie Metronidazol, Tinidazol; Aminochinolone wie Chloroquin, Mefloquin, Hydroxychloroquin; Biguanide wie Proguanil; Chininalkaloide und Diaminopyrimidine wie Pyrimethamin; Amphenicole wie Chloramphenicol; Rifabutin, Dapson, Fusidinsäure, Fosfomycin,

25 Nifuratel, Telithromycin, Fusafungin, Fosfomycin, Pentamidindiisethionat, Rifampicin, Taurolidin, Atovaquon, Linezolid; Virustatika wie Aciclovir, Ganciclovir, Famciclovir, Foscarnet, Inosin-(Dimepranol-4-acetamidobenzoat), Valganciclovir, Valaciclovir, Cidofovir, Brivudin; antiretrovirale Wirkstoffe (nukleosidanalogue Reverse-

- 20 -

Transkriptase-Hemmer und –Derivate) wie Lamivudin, Zalcitabin, Didanosin, Zidovudin, Tenofovir, Stavudin, Abacavir; nicht nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer: Amprenavir, Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Ritonavir, Nelfinavir; Amantadin, Ribavirin, Zanamivir, Oseltamivir und Lamivudin, sowie
5 beliebige Kombinationen und Gemische davon.

In besonders bevorzugten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens werden als Beschichtungsmaterial in Microcapsules, Liposomen, Nanocapsules, Nanopartikeln, Micellen, synthetischen Phospholipiden, Gas-Dispersionen, Emulsionen,
10 Mikroemulsionen oder Nanospheren inkorporierte pharmakologisch wirksame Stoffe verwendet.

Als Trägermedium für Beschichtungsmateriallösungen, Suspensionen oder Emulsionen können geeignete Lösemittel verwendet werden. Beispiele hierfür sind Methanol,
15 Ethanol, N-Propanol, Isopropanol, Butoxydiglycol, Butoxyethanol, Butoxyisopropanol, Butoxypropanol, n-Butyl-Alkohol, t-Butyl-Alkohol, Butyleneglycol, Butyloctanol, Diethyleneglycol, Dimethoxydiglycol, Dimethylether, Dipropylenglycol, Ethoxydiglycol, Ethoxyethanol, Ethylhexandiol, Glycol, Hexanediol, 1,2,6-Hexanetriol, Hexylalkohol, Hexylenglycol, Isobutoxypropanol, Isopentylidiol, 3-Methoxybutanol,
20 Methoxydiglycol, Methoxyethanol, Methoxyisopropanol, Methoxymethylbutanol, Methoxy PEG-10, Methylal, Methyl-Hexylether, Methylpropanediol, Neopentylglycol, PEG-4, PEG-6, PEG-7, PEG-8, PEG-9, PEG-6-Methylether, Pentylenglycol, PPG-7, PPG-2-Buteth-3, PPG-2 Butylether, PPG-3 Butylether, PPG-2 Methylether, PPG-3 Methylether, PPG-2 Propylether, Propanediol, Propylenglycol, Propylenglycol-
25 Butylether, Propylenglycol-Propylether, Tetrahydrofuran, Trimethylhexanol, Phenol, Benzol, Toluol, Xylol; sowie Wasser, ggf. im Gemisch mit Dispersionshilfsmitteln, sowie Mischungen davon.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren kann die Oberfläche des zu beschichtenden Implantats teilweise, im Wesentlichen vollständig aber auch mehrfach beschichtet werden. Eine Mehrfachbeschichtung erfolgt durch mehrfaches schlupffreies Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der zu beschichtenden
5 Oberfläche, wobei gegebenenfalls Trocknungsschritte nach jedem Beschichtungsvorgang angewendet werden können.

Besonders bevorzugt ist es, das zu beschichtende Implantat mit einem oder mehreren pharmakologisch wirksamen Stoffen und anschließend mit einer oder mehreren
10 Schichten aus einem oder mehreren, gegebenenfalls unterschiedlichen, die Freisetzung des oder der pharmakologisch wirksamen Stoffe modifizierenden Materialien beschichtet wird. Hierfür geeignete freisetzungsmodifizierende Materialien, sind beispielsweise Cellulose und Cellulosederivate wie Hydroxypropylmethylcellulose,
Hydroxypropylcellulose, Poly(meth)acrylate, Carbomere, Polyvinylpyrrolidon und
15 dergleichen.

Besonders bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sind beschichtete Gefäßendoprothesen (intraluminale Endoprothesen) wie Stents, Koronarstents, intravaskuläre Stents, periphere Stents und dergleichen.
20

Diese können mit dem erfindungsgemäßen Verfahren auf einfache Weise biokompatibel beaufschlagt werden, wodurch beispielsweise die bei der perkutanen transluminalen Angioplastie mit herkömmlichen Stents häufig auftretenden Restenosen verhindert werden können.
25

In besonders bevorzugten Ausführungsformen werden Stents, insbesondere mit einer kohlenstoffhaltigen Oberflächenschicht versehene Stents, mit pharmakologisch wirksamen Stoffen oder Stoffgemischen beladen. Beispielsweise können die

Stentoberflächen für die lokale Unterdrückung von Zelladhäsion, Thrombozytenaggregation, Komplementaktivierung bzw. inflammatorische Gewebereaktionen oder Zellproliferation mit folgenden Wirkstoffen ausgerüstet werden:

- 5
- Heparin, synthetische Heparin-Analoga (z.B. Fondaparinux), Hirudin, Antithrombin III, Drotrecogin alpha, Fibrinolytica (Alteplase, Plasmin, Lysokinasen, Faktor XIIa, Prourokinase, Urokinase, Anistreplase, Streptokinase), Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Ticlopidine, Clopidogrel, abciximab, Dextrane),
- 10 Corticosteroide (Alclometasone, Amcinonide, Augmented Betamethasone, Beclomethasone, Betamethasone, Budesonide, Cortisone, Clobetasol, Clocortolone, Desonide, Desoximetasone, Dexamethasone, Flucinolone, Fluocinonide, Flurandrenolide, Flunisolide, Fluticasone, Halcinonide, Halobetasol, Hydrocortisone, Methylprednisolone, Mometasone, Prednicarbate, Prednisone, Prednisolone,
- 15 Triamcinolone), sogenannte Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Diclofenac, Diflunisal, Etodolac, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Ketorolac, Meclofenamate, Mefenamic acid, Meloxicam, Nabumetone, Naproxen, Oxaprozin, Piroxicam, Salsalate, Sulindac, Tolmetin, Celecoxib, Rofecoxib),
- Zytostatika (Alkaloide und Podophyllumtoxine wie Vinblastin, Vincristin; Alkylantien
- 20 wie Nitrosoharnstoffe, Stickstofflost-Analoga; zytotoxische Antibiotika wie Daunorubicin, Doxorubicin und andere Anthrazykline und verwandte Substanzen, Bleomycin, Mitomycin; Antimetabolite wie Folsäure-, Purin- oder Pyrimidin-Analoga; Paclitaxel, Docetaxel, Sirolimus; Platinverbindungen wie Carboplatin, Cisplatin oder Oxaliplatin; Amsacrin, Irinotecan, Imatinib, Topotecan, Interferon-alpha 2a, Interferon-
- 25 alpha 2b, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Porfimer, Aldesleukin, Bexaroten, Tretinoin; Antiandrogene, Antiöstrogene).

Für systemische, kardiologische Wirkungen können die Stents erfindungsgemäß beladen werden mit:

- Antiarrhythmika, insbesondere Antiarrhythmika der Klasse I (Antiarrhythmika vom Chinidintyp: Chinidin, Dysopyramid, Ajmalin, Prajmaliumbitartrat, Detajmiumbitartrat;
- 5 Antiarrhythmika vom Lidocaintyp: Lidocain, Mexiletin, Phenytoin, Tocainid; Antiarrhythmika der Klasse I C: Propafenon, Flecainid(acetat)), Antiarrhythmika der Klasse II (Betarezeptorenblocker) (Metoprolol, Esmolol, Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Oxprenolol), Antiarrhythmika der Klasse III (Amiodaron, Sotalol), Antiarrhythmika der Klasse IV (Diltiazem, Verapamil, Gallopamil), andere
- 10 Antiarrhythmika wie Adenosin, Orciprenalin, Ipratropiumbromid; Stimulation der Angiogenese im Myokard: Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), nicht virale DNA, virale DNA, endotheliale Wachstumsfaktoren: FGF-1, FGF-2, VEGF, TGF; Antikörper, Monoklonale Antikörper, Anticaline; Stammzellen, Endothelial Progenitor Cells (EPC). Weitere
- 15 Kardiaka sind: Digitalisglykoside (Acetyldigoxin/Metildigoxin, Digitoxin, Digoxin), weitere Herzglykoside (Ouabain, Proscillaridin). Ferner Antihypertonika (zentral wirksame antiadrenerge Substanzen: Methyldopa, Imidazolinrezeptoragonisten; Kalciumkanalblocker: vom Dihydropyridintyp wie Nifedipin, Nitrendipin; ACE-Hemmer: Quinaprilat, Cilazapril, Moexipril, Trandolapril, Spirapril, Imidapril,
- 20 Trandolapril; Angiotensin-II-Antagonisten: Candesartancilexetil, Valsartan, Telmisartan, Olmesartanmedoxomil, Eprosartan; peripher wirksame alpha-Rezeptorenblocker: Prazosin, Urapidil, Doxazosin, Bunazosin, Terazosin, Indoramin; Vasodilatoren: Dihydralazin, Diisopropylamindichloracetat, Minoxidil, Nitroprussidnatrium), andere Antihypertonika wie Indapamid, Co-Dergocrinmesilat,
- 25 Dihydroergotoxinmethansulfonat, Cicletanin, Bosentan. Weiters Phosphodiesterasehemmer (Milrinon, Enoximon) und Antihypotonika, hier insbesondere adrenerge und dopaminerge Substanzen (Dobutamin, Epinephrin,

- 24 -

Etilefrin, Norfenefrin, Norepinephrin, Oxilofrin, Dopamin, Midodrin, Pholedrin, Ameziniummetil), partielle Adrenozeptor-Agonisten (Dihydroergotamin), schließlich andere Antihypotonika wie Fludrocortison.

Für die Steigerung der Gewebeadhäsion, insbesondere bei peripheren Stents können
5 Komponenten der extrazellulären Matrix, Fibronectin, Polylysine, Ethylenevinylacetate, inflammatorische Zytokine wie: TGF β , PDGF, VEGF, bFGF, TNF α , NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-8, IL-6, Growth Hormone; sowie adhäsive Substanzen wie: Cyanoacrylate, Beryllium, oder Silica verwendet werden:

Weitere hierfür geeignete Substanzen, systemisch und/oder lokal wirkend, sind
10 Wachstumsfaktoren (Growth Factor), Erythropoetin.

Auch Hormone können in den Stentbeladungen vorgesehen werden, wie beispielsweise Corticotropine, Gonadotropine, Somatropin, Thyrotrophin, Desmopressin, Terlipressin, Oxytocin, Cetrorelix, Corticorelin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Ganirelix, Buserelin, Nafarelin, Goserelin, sowie regulatorische Peptide wie Somatostatin,
15 und/oder Octreotid.

Im Fall von chirurgischen und orthopädischen Implantaten werden häufig Implantate mit makroporösen Oberflächenschichten verwendet. Deren Porengrößen liegen im Bereich von 0,1 bis 1000 μm , bevorzugt bei 1 bis 400 μm , um eine bessere Integration
20 der Implantate durch Einwachsen ins umliegende Zell- oder Knochengewebe zu unterstützen. Diese Implantate eignen sich besonders zur Auftragung und Imprägnierung mit verschiedensten Wirkstoffen und Wirkstoffvorstufen.

Für orthopädische und nichtorthopädische Implantate sowie Herzklappen, Herzschrittmacherelektroden oder Kunstherzteile können ferner für die lokale

Unterdrückung von Zelladhäsion, Thrombozytenaggregation, Komplementaktivierung bzw. inflammatorische Gewebereaktion oder Zellproliferation im Wesentlichen die gleichen Wirkstoffe eingesetzt werden wie in den oben beschriebenen Stentanwendungen.

- 5 Ferner können zur Stimulation von Gewebewachstum insbesondere bei orthopädischen Implantaten für eine bessere Implantatintegration folgende Wirkstoffe verwendet werden: Bone and Cartilage Stimulating Peptides, bone morphogenetic proteins (BMPs), insbesondere rekombinante BMP's (z.B. Recombinant human BMP-2 (rhBMP-2)), Bisphosphonate (z.B. Risedronate, Pamidronate, Ibandronate,
- 10 Zoledronsäure, Clodronsäure, Etidronsäure, Alendronsäure, Tiludronsäure), Fluoride (Dinatriumfluorophosphat, Natriumfluorid); Calcitonin, Dihydratichystyrol. Dann alle Growth Factors und Zytokine (Epidermal Growth Factor (EGF), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Fibroblast Growth Factors (FGFs), Transforming Growth Factors-b TGFs-b), Transforming Growth Factor-a (TGF-a), Erythropoietin (Epo),
- 15 Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I), Insulin-Like Growth Factor-II (IGF-II), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumor Necrosis Factor-a (TNF-a), Tumor Necrosis Factor-b (TNF-b), Interferon-g (INF-g), Colony Stimulating Factors (CSFs)). Weitere adhäsions- und integrationsfördernde Substanzen sind neben den bereits genannten inflammatorischen
- 20 Cytokinen das Monocyte chemotactic protein, fibroblast stimulating factor 1, Histamin, Fibrin oder Fibrinogen, Endothelin-1, Angiotensin II, Kollagene, Bromocriptin, Methylsergid, Methotrexat, Kohlenstofftetrachlorid, Thioacetamid, Ethanol.

Darüber hinaus können die Implantate mit dem erfindungsgemäßen

- 25 Druckauftragsverfahren auch mit antibakteriellen-antiinfektiösen Beschichtungen versehen werden, wobei die folgenden Stoffe oder Stoffgemische als

- 26 -

Beschichtungsmaterial verwendbar sind: Silber(ionen), Titandioxid, Antibiotika und Antinfektiva. Insbesondere beta-Laktam-Antibiotika (β -Lactam-Antibiotika: β -Lactamase-sensitive Penicilline wie Benzylpenicilline (Penicillin G), Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V); β -Lactamase-resistente Penicilline wie

5 Aminopenicilline wie Amoxicillin, Ampicillin, Bacampicillin; Acylaminopenicilline wie Mezlocillin, Piperacillin; Carboxypenicilline, Cephalosporine (Cefazolin, Cefuroxim, Cefoxitin, Cefotiam, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Loracarbef, Cefixim, Cefuroximaxetil, Ceftibuten, Cefpodoximproxetil, Cefpodoximproxetil) oder andere wie Aztreonam, Ertapenem, Meropenem. Weitere Antibiotika sind β -Lactamase-

10 Inhibitoren (Sulbactam, Sultamicillintosilat), Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin), Aminoglykoside (Gentamicin, Neomycin, Streptomycin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin, Paromomycin, Framycetin, Spectinomycin), Makrolidantibiotika (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Spiramycin, Josamycin), Lincosamide (Clindamycin,

15 Lincomycin), Gyrasehemmer (Fluorochinolone wie Ciprofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Gatifloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Levofloxacin; andere Chinolone wie Pipemidsäure), Sulfonamide und Trimethoprim (Sulfadiazin, Sulfalen, Trimethoprim), Glykopeptidantibiotika (Vancomycin, Teicoplanin), Polypeptidantibiotika (Polymyxine wie Colistin, Polymyxin-B), Nitroimidazol-

20 Derivate (Metronidazol, Tinidazol), Aminoquinolone (Chloroquin, Mefloquin, Hydroxychloroquin), Biguanide (Proguanil), Chininalkaloide und Diaminopyrimidine (Pyrimethamin), Amphenicole (Chloramphenicol) und andere Antibiotika (Rifabutin, Dapson, Fusidinsäure, Fosfomycin, Nifuratel, Telithromycin, Fusafungin, Fosfomycin, Pentamidindiisethionat, Rifampicin, Taurolidin, Atovaquon, Linezolid). Unter den

25 Virustatika sind zu nennen Aciclovir, Ganciclovir, Famciclovir, Foscarnet, Inosin-(Dimepranol-4-acetamidobenzoat), Valganciclovir, Valaciclovir, Cidofovir, Brivudin. Dazu zählen auch Antiretrovirale Wirkstoffe (nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer und -Derivate: Lamivudin, Zalcitabin, Didanosin, Zidovudin, Tenofovir,

Stavudin, Abacavir; nicht nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer: Amprenavir, Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Ritonavir, Nelfinavir) und andere Virustatika wie Amantadin, Ribavirin, Zanamivir, Oseltamivir, Lamivudin.

- 5 In besonders bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung können die Implantate mittels weiterer Agenzien in ihren chemischen oder physikalischen Eigenschaften geeignet modifiziert werden, beispielsweise um die Hydrophilie, Hydrophobie, elektrische Leitfähigkeit, Haftung oder sonstige
- 10 Oberflächeneigenschaften zu modifizieren. Hierfür als Beschichtungsmaterial einsetzbare Stoffe sind biodegradierbare oder nicht-degradierbare Polymere, wie beispielsweise bei den biodegradierbaren: Kollagene, Albumin, Gelatin, Hyaluronsäure, Stärke, Cellulose (Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose-Phtalat; weiterhin Kasein, Dextrane, Polysaccharide, Fibrinogen, Poly(D,L-Lactide), Poly(D,L-Lactide-Co-
- 15 Glycolide), Poly(Glycolide), Poly(Hydroxybutylate), Poly(Alkylcarbonate), Poly(Orthoester), Polyester, Poly(Hydroxyvaleric Acid), Polydioxanone, Poly(Ethylen-Terephthalate), Poly(malatsäure), Poly(Tartronsäure), Polyanhydride, Polyphosphohazene, Poly(Aminosäuren), und alle ihre Co-Polymere.
- 20 Zu den nicht-biodegradierbaren zählen: Poly(Ethylen-Vinylacetate), Silicone, Acrylpolymere wie Polyacrylsäure, Polymethylacrylsäure, Polyacrylcynoacrylat; Polyethylene, Polypropylene, Polyamide, Polyurethane, Poly(Ester-Urethane), Poly(Ether-Urethane), Poly(Ester-Harnstoffe), Polyether wie Polyethylenoxid, Polypropylenoxid, Pluronic, PolyTetramethylenglycol; Vinylpolymere wie
- 25 Polyvinylpyrrolidone, Poly(Vinyl-alkohole), Poly(vinyl-acetat-phatalat).

Generell gilt, dass Polymere mit anionischen (z.B. Alginat, Carrageenan, carboxymethylcellulose) oder kationischen (z.B. Chitosan, Poly-L-Lysine etc.) oder beiden Eigenschaften (Phosphorylcholin) vorteilhaft verwendet werden können.

- 5 Zur Modifizierung der Freisetzungseigenschaften wirkstoffhaltiger erfindungsgemäß beschichteter Implantate können durch Auftragen beispielsweise von weiteren Polymeren spezifische pH- oder temperaturabhängige Freisetzungseigenschaften erzeugt werden. PH-sensitive Polymere sind beispielsweise Poly(Acrylsäure) und Derivate, zum Beispiel: Homopolymere wie Poly(Aminocarboxylsäure),
- 10 Poly(Acrylsäure), Poly(Methyl-Acrylsäure) und deren Co-Polymere. Ebenso gilt dies für Polysaccharide wie Celluloseacetat-Phtalat, Hydroxypropylmethylcellulose-Phtalat, Hydroxypropylmethylcellulose-Succinat, Celluloseacetat-Trimellitat und Chitosan. Thermosensitive Polymere sind beispielsweise Poly(N-Isopropylacrylamid-Co-Natrium-Acrylat-Co-n-N-Alkylacrylamid), Poly(N-Methyl-N-n-propylacrylamid),
- 15 Poly(N-Methyl-N-Isopropylacrylamid), Poly(N-n-Propylmethacrylamid), Poly(N-Isopropylacrylamid), Poly(N,n-Diethylacrylamid), Poly(N-Isopropylmethacrylamid), Poly(N-Cyclopropylacrylamid), Poly(N-Ethylacrylamid), Poly(N-Ethylmethacrylamid), Poly(N-Methyl-N-Ethylacrylamid), Poly(N-Cyclopropylacrylamid). Weitere Polymere mit Thermogel-Charakteristik sind
- 20 Hydroxypropyl-Cellulose, Methyl-Cellulose, Hydroxypropylmethyl-Cellulose, Ethylhydroxyethyl-Cellulose und Pluronic wie F-127, L-122, L-92, L-81, L-61.

- Bei der zusätzlichen Beschichtung der erfindungsgemäß beladenen Implantate kann
- 25 daher zwischen physischen Barrieren wie inerten biodegradierbaren Substanzen (Poly-L-Lysin, Fibronectin, Chitosan, Heparin etc.) und biologisch aktiven Barrieren unterschieden werden. Letztere können sterisch hindernde Moleküle sein, die physiologisch bioaktiviert werden und die Freisetzung von Wirkstoffen bzw. deren

Trägern gestatten. Beispielsweise Enzyme, welche die Freisetzung vermitteln, biologisch aktive Stoffe aktivieren oder nicht-aktive Beschichtungen binden und zur Exposition von Wirkstoffen führen.

- 5 Die erfindungsgemäß beschichteten Implantate können in besonderen Anwendungen auch mit lebenden Zellen oder Mikroorganismen beladen werden. Diese können sich in geeignet porösen Oberflächen der Implantate ansiedeln, wobei das so besiedelte Implantat dann mit einem geeigneten Membran bzw. membranartigen Überzug versehen werden kann, der für Nährstoffe und von den Zellen oder Mikroorganismen erzeugte Wirkstoffe durchlässig ist, nicht jedoch für die Zellen selbst.
- 10

- Auf diese Weise lassen sich unter Anwendung der erfindungsgemäßen Technologie durch bedrucken mit Suspensionen von insulinproduzierenden Zellen beispielsweise Implantate herstellen, die insulinproduzierende Zellen enthalten, welche nach
- 15 Implantierung im Körper in Abhängigkeit vom Glukosespiegel der Umgebung Insulin produzieren und freisetzen.

- Im Folgenden wird beispielhaft eine bevorzugte Ausführungsform des
- 20 erfindungsgemäßen Verfahrens und der erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Auftragen von Wirkstoffen auf die Oberfläche von Stents beschrieben. Diese Ausführungen zur Erläuterung einer beispielhaften Ausführungsform sind lediglich zur weiteren Veranschaulichung der erfindungsgemäßen Prinzipien gedacht und stellen keine Einschränkung des allgemeinen Erfindungsgedankens auf eine bestimmte
- 25 Ausführungsform dar.

- 30 -

Figur 1 zeigt zwei Ansichten **A** und **B** einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Auftragen einer definierten Menge eines Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche eines zu beschichtenden Implantats mittels einer Druckwalze.

- 5 Bei **1** gezeigt ist ein Implantat angeordnet, hier ein zylindrischer Stent, der auf einer Antriebswelle angeordnet ist, die gegen die Druckwalze **2** schlupffrei angetrieben werden kann. Die Druckwalze **2** ist in der Ausführungsform der Figur 1 eine Präzisionsrasterwalze, mit einem Antrieb **7** welcher eine schlupffreie Bewegung in Bezug auf die Antriebswelle des Stents **1** in zur Präzisionsrasterwalze **2** gegenläufiger
- 10 Bewegung ermöglicht. In der bevorzugten Ausführungsform der Vorrichtung gemäß Figur 1 erfolgt die Übertragung des Beschichtungsmaterials von der Präzisionsrasterwalze **2** auf den Stent **1** kontaktfrei.

- Wie in der Seitenansicht **A** der Figur 1 zu sehen befindet sich die Präzisionsrasterwalze
- 15 **2** in direktem Kontakt mit einer Schöpfwalze **4**, welche zumindest teilweise in einen Vorratsbehälter **10** eintaucht, die mit Beschichtungsmaterial oder Beschichtungsmateriallösung befüllt ist. Die Bewegung der Schöpfwalze **4** erfolgt gegenläufig zur Präzisionsrasterwalze **2**. Der Füllstand des Beschichtungsmaterials in dem Vorratsbehälter **10** kann wie in der Seitenansicht **A** der Figur 1 angegeben durch
- 20 Füllstandssensoren **5** und **6** zur Bestimmung des oberen und unteren Füllstands im Vorratsbehälter ausgestattet sein. Die Füllstandssensoren **5** und **6** können beispielsweise kapazitive oder Leitfähigkeitssensoren sein, und sie ermöglichen im automatisierten Betrieb ein regelmäßiges Nachfüllen des Vorratsbehälters **10** mit Beschichtungsmaterial, wobei das Niveau des Beschichtungsmaterials in dem
- 25 Vorratsbehälter zwischen den durch die Füllstandssensoren **5** und **6** vorgegebenen Füllhöhen mittels einer geeigneten automatischen Steuerung gehalten wird.

Das von der Schöpfwalze 4 aufgenommene Beschichtungsmaterial wird durch Kontakt auf die Präzisionsrasterwalze 2 übertragen, wobei die Vertiefungen in der Rasterwalze mit Beschichtungsmaterial befüllt werden. Überschüssiges Beschichtungsmaterial auf der Präzisionsrasterwalze 2 wird mit einer Abstreifvorrichtung 3 abgestrichen, wie
5 beispielsweise ein Messerbalken, um eine durch das Volumen der Vertiefungen der Präzisionsrasterwalze 2 vorgegebene definierte Beschichtungsmaterialmenge zu erhalten. Die Präzisionsrasterwalze 2 wird gegenläufig zur Stentantriebswelle 1 schlupffrei rotiert, so dass durch die Zahl der Umdrehungen definiert eine bestimmte Menge an Beschichtungsmaterials bei jeder vollständigen Umdrehung des Stents 1 von
10 der Präzisionsrasterwalze 2 auf den Stent 1 übertragen wird. Im kontaktfreien Verfahren geschieht dies durch Übergang des Beschichtungsmaterials von der Präzisionsrasterwalze 2 auf den Stent 1 infolge der der Oberflächenbeschaffenheit des zu beschichtenden Stents immanenten Adsorptions- bzw. Adhäsionskräfte, welche durch geeignetes Anordnen der Druckwalze 2 bei dem zu beschichtenden Stent 1
15 ausreichen um das in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze 2 befindliche Beschichtungsmaterial anziehen zu können.

Wie in der Frontalansicht B zu sehen, wird der Stent 1 auf einer Welle in Wellenlagerblöcken 8 gehalten und die Stentwelle 1 bzw. Rasterwalze 2 über einen
20 entsprechenden Präzisionsantrieb 7 schlupffrei gegeneinander bewegt.

In der beschriebenen Ausführungsform der Figur 1 sind die Wellenlagerblöcke 8 in einem Gehäuse untergebracht, welches als integrales Bauteil auch den Wirkstoffvorratsbehälter 10 vorgesehen ist, wodurch sich eine kompakte Bauweise
25 ergibt.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann in räumlicher Nähe zum Stent 1 eine geeignete Trocknungsvorrichtung 9 vorgesehen sein,

- 32 -

wie beispielsweise eine Lufterdüse zum Bestromen des Stents mit erhitztem Inertgas, um Lösungsmittel zu verdampfen oder das Beschichtungsmaterial zu trocknen. Alternativ hierzu kann die Trocknungsvorrichtung 9 auch eine Wärmestrahlungsvorrichtung sein, wie beispielsweise eine Infrarotlampe oder dergleichen.

Ansprüche

1. Verfahren zum Auftragen einer definierten Menge eines
5 Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche eines zu beschichtenden medizinischen
Implantats mittels eines Druckverfahrens, umfassend die Schritte:
 - Beladen der in der Mantelfläche einer Druckwalze ausgebildeten Vertiefungen
mit einer definierten Menge des Beschichtungsmaterials;
 - Anordnen der Druckwalze bei dem zu beschichtenden Implantat in der Weise,
10 dass die der Oberflächenbeschaffenheit des zu beschichtenden Implantats immanenten
Adsorptions- bzw. Adhäsionskräfte ausreichen, um das in den Vertiefungen der
Mantelfläche der Druckwalze befindliche Beschichtungsmaterial anziehen zu können;
 - Auftragen des in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze
befindlichen Beschichtungsmaterials durch Entlangbewegen der Mantelfläche der
15 Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, dass die in der Mantelfläche der Druckwalze ausgebildeten
Vertiefungen mit einer definierten Menge Beschichtungsmaterial beladen werden,
20 indem die Vertiefungen mit Beschichtungsmaterial befüllt werden und anschließend
mögliche Beschichtungsmaterialüberschüsse von der Mantelfläche entfernt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass das Beladen der in der Mantelfläche der Druckwalze
25 ausgebildeten Vertiefungen mit Beschichtungsmaterial über eine rotierende
Schöpfwalze erfolgt, wobei sich während der Rotation zumindest ein Zylindersegment
der Schöpfwalze ständig in dem Beschichtungsmaterialbad befindet, wodurch die

Schöpfwalze umfangsseitig mit Beschichtungsmaterial benetzt wird, und indem die Schöpfwalze das so aufgenommen Beschichtungsmaterial auf die Druckwalze überträgt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
5 **dadurch gekennzeichnet**, dass die Positionierung der Druckwalze zu dem zu beschichtenden Implantat direkten Kontakt ermöglicht.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
10 **dadurch gekennzeichnet**, dass die Positionierung der Druckwalze zu dem zu beschichtenden Implantat kontaktfrei erfolgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
15 **dadurch gekennzeichnet**, dass Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats im wesentlichen schlupffrei erfolgt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
20 **dadurch gekennzeichnet**, dass das Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats erfolgt, indem die Druckwalze und das zu beschichtende Implantat um zwei im wesentlichen zueinander parallel liegende Achsen gegensinnig gedreht werden.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
25 **dadurch gekennzeichnet**, dass das schlupffreie Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats erfolgt, indem die Achse der Druckwalze äquidistant zu der Oberfläche des zu beschichtenden Implantats entlang bewegt wird.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das zu beschichtende Implantat ausgewählt ist aus
medizinischen oder therapeutischen Implantaten wie Gefäßendoprothesen, Stents,
Koronarstents, peripheren Stents, orthopädischen Implantaten, Knochen- oder
5 Gelenkprothesen, Kunstherzen, künstliche Herzklappen, Herzschrittmacher-elektroden,
subkutane und/oder intramuskuläre Implantate und dergleichen.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das zu beschichtende Implantat aus Kohlenstoff,
10 Kohlefasern, Vollkarbonmaterial, Kohlenstoffverbundmaterial, Kohlefasern, Kunststoff,
Polymermaterial, Kunststofffasern, Keramik, Glas oder Glasfasern, Metall wie
rostfreier Stahl, Titan, Tantal, Platin; Legierungen wie Nitinol, Nickel-Titan Legierung;
Knochen, Stein, Mineral oder Kombinationen dieser Materialien besteht, die
gegebenenfalls mit einem oder mehreren der genannten Materialien oberflächlich
15 beschichtet sein können.

11. Verfahren nach Anspruch 9,
dadurch gekennzeichnet, dass das zu beschichtende Implantat ein Stent ist,
insbesondere ein kohlenstoffbeschichteter Stent.

20

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass die Druckwalze ausgewählt ist aus Gravurwalzen,
Rasterwalzen, Tiefdruckwalzen, Keramikwalzen, Keramikrasterwalzen,
keramikbeschichtete Rasterwalzen, Flexodruckwalzen, Prägewalzen, Kalandrwalzen,
25 sowie sonstiger Druckwalzen, deren Mantelflächen Vertiefungen zur Aufnahme von
Beschichtungsmaterial aufweisen, besonders bevorzugt Rasterwalzen.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Beschichtungsmaterial eine Lösung, Suspension
oder Emulsion eines oder mehrerer Wirkstoffe oder Wirkstoffvorstufen in einem
geeigneten Trägermedium ist.

5

14. Verfahren nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe oder Wirkstoffvorstufen ausgewählt sind
aus pharmakologisch wirksamen Stoffen, Mikroorganismen, lebendem organischen
Zellmaterial, sowie biologisch verträglichen anorganischen oder organischen Stoffen.

10

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 oder 14,
dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe oder Wirkstoffvorstufen ausgewählt sind
aus anorganischen Substanzen, wie Hydroxylapatit (HAP), Fluorapatit,
Trikalziumphosphat (TCP), Zink; organischen Substanzen wie Peptide, Proteine,
15 Kohlenhydrate wie Mono-, Oligo- und Polysaccharide, Lipide, Phospholipide, Steroide,
Lipoproteine, Glykoproteine, Glykolipide, Proteoglykane, DNA, RNA, Signalpeptide
oder Antikörper bzw. Antikörperfragmente, bioresorbierbare Polymere, z.B.
Polylactonsäure, Chitosan; pharmakologisch wirksame Stoffe oder Stoffgemische wie
Heparin, synthetische Heparin-Analoga (z.B. Fondaparinux), Hirudin, Antithrombin III,
20 Drotrecogin alpha; Fibrinolytica wie Alteplase, Plasmin, Lysokinasen, Faktor XIIa,
Prourokinase, Urokinase, Anistreplase, Streptokinase; Thrombozytenaggregations-
hemmer wie Acetylsalicylsäure, Ticlopidine, Clopidogrel, Abciximab, Dextrane;
Corticosteroide wie Alclometasone, Amcinonide, Augmented Betamethasone,
Beclomethasone, Betamethasone, Budesonide, Cortisone, Clobetasol, Clocortolone,
25 Desonide, Desoximetasone, Dexamethasone, Flucinolone, Fluocinonide,
Flurandrenolide, Flunisolide, Fluticasone, Halcinonide, Halobetasol, Hydrocortisone,
Methylprednisolone, Mometasone, Prednicarbate, Prednisone, Prednisolone,
Triamcinolone; sogenannte Non-Steroidale Anti-Inflammatorische Drugs wie Diclofenac,

- Diflunisal, Etodolac, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Ketorolac, Meclofenamate, Mefenamic acid, Meloxicam, Nabumetone, Naproxen, Oxaprozin, Piroxicam, Salsalate, Sulindac, Tolmetin, Celecoxib, Rofecoxib; Zytostatika wie Alkaloide und Podophyllumtoxine wie Vinblastin, Vincristin; Alkylantien wie
- 5 Nitrosoharnstoffe, Stickstofflost-Analoga; zytotoxische Antibiotika wie Daunorubicin, Doxorubicin und andere Anthrazykline und verwandte Substanzen, Bleomycin, Mitomycin; Antimetabolite wie Folsäure-, Purin- oder Pyrimidin-Analoga; Paclitaxel, Docetaxel, Sirolimus; Platinverbindungen wie Carboplatin, Cisplatin oder Oxaliplatin; Amsacrin, Irinotecan, Imatinib, Topotecan, Interferon-alpha 2a, Interferon-alpha 2b,
- 10 Hydroxycarbamid, Miltefosin, Pentostatin, Porfimer, Aldesleukin, Bexaroten, Tretinoin; Antiandrogene, und Antiöstrogene; Antiarrhythmika, insbesondere Antiarrhythmika der Klasse I wie Antiarrhythmika vom Chinidintyp, z.B. Chinidin, Dysopyramid, Ajmalin, Prajmaliumbitartrat, Detajmiumbitartrat; Antiarrhythmika vom Lidocaintyp, z.B. Lidocain, Mexiletin, Phenytoin, Tocainid; Antiarrhythmika der Klasse I C, z.B.
- 15 Propafenon, Flecainid(acetat); Antiarrhythmika der Klasse II, Betarezeptorenblocker wie Metoprolol, Esmolol, Propranolol, Metoprolol, Atenolol, Oxprenolol; Antiarrhythmika der Klasse III wie Amiodaron, Sotalol; Antiarrhythmika der Klasse IV wie Diltiazem, Verapamil, Gallopamil; andere Antiarrhythmika wie Adenosin, Orciprenalin, Ipratropiumbromid; Agenzien zur Stimulation der Angiogenese im
- 20 Myokard wie Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), nicht virale DNA, virale DNA, endotheliale Wachstumsfaktoren: FGF-1, FGF-2, VEGF, TGF; Antikörper, Monoklonale Antikörper, Anticaline; Stammzellen, Endothelial Progenitor Cells (EPC); Digitalisglykoside wie Acetyldigoxin/Metildigoxin, Digitoxin, Digoxin; Herzglykoside wie Ouabain, Proscillaridin; Antihypertonika wie
- 25 zentral wirksame antiadrenerge Substanzen, z.B. Methyldopa, Imidazolinrezeptoragonisten; Calciumkanalblocker vom Dihydropyridintyp wie Nifedipin, Nitrendipin; ACE-Hemmer: Quinaprilat, Cilazapril, Moexipril, Trandolapril, Spirapril, Imidapril, Trandolapril; Angiotensin-II-Antagonisten: Candesartancilexetil,

Valsartan, Telmisartan, Olmesartanmedoxomil, Eprosartan; peripher wirksame alpha-Rezeptorenblocker wie Prazosin, Urapidil, Doxazosin, Bunazosin, Terazosin, Indoramin; Vasodilatoren wie Dihydralazin, Diisopropylamindichloracetat, Minoxidil, Nitroprussidnatrium; andere Antihypertonika wie Indapamid, Co-Dergocrinmesilat,

5 Dihydroergotoxinmethansulfonat, Cicletanin, Bosentan, Fludrocortison; Phosphodiesterasehemmer wie Milrinon, Enoximon und Antihypotonika, wie insbesondere adrenerge und dopaminerge Substanzen wie Dobutamin, Epinephrin, Etilefrin, Norfenefrin, Norepinephrin, Oxilofrin, Dopamin, Midodrin, Pholedrin, Ameziniummetil; und partielle Adrenozeptor-Agonisten wie Dihydroergotamin;

10 Fibronectin, Polylysine, Ethylenevinylacetate, inflammatorische Zytokine wie: TGF β , PDGF, VEGF, bFGF, TNF α , NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-8, IL-6, Growth Hormone; sowie adhäsive Substanzen wie Cyanacrylate, Beryllium, Silica; und Wachstumsfaktoren (Growth Factor) wie Erythropoetin, Hormonen wie Corticotropine, Gonadotropine, Somatropin, Thyrotrophin, Desmopressin, Terlipressin, Oxytocin,

15 Cetorelix, Corticorelin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Ganirelix, Buserelin, Nafarelin, Goserelin, sowie regulatorische Peptide wie Somatostatin, Octreotid; Bone and Cartilage Stimulating Peptides, bone morphogenetic proteins (BMPs), insbesondere rekombinante BMP's wie z.B. Recombinant human BMP-2 (rhBMP-2)), Bisphosphonate (z.B. Risedronate, Pamidronate, Ibandronate, Zoledronsäure,

20 Clodronsäure, Etidronsäure, Alendronsäure, Tiludronsäure), Fluoride wie Dinatriumfluorophosphat, Natriumfluorid; Calcitonin, Dihydrotachystyrol; Growth Factors und Zytokine wie Epidermal Growth Factor (EGF), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Fibroblast Growth Factors (FGFs), Transforming Growth Factors-b TGFs-b), Transforming Growth Factor-a (TGF-a), Erythropoietin (Epo), Insulin-Like

25 Growth Factor-I (IGF-I), Insulin-Like Growth Factor-II (IGF-II), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Tumor Necrosis Factor-a (TNF-a), Tumor Necrosis Factor-b (TNF-b), Interferon-g (INF-g), Colony Stimulating Factors (CSFs); Monocyte chemotactic protein, fibroblast stimulating factor 1,

Histamin, Fibrin oder Fibrinogen, Endothelin-1, Angiotensin II, Kollagene, Bromocriptin, Methylsergid, Methotrexat, Kohlenstofftetrachlorid, Thioacetamid, und Ethanol; ferner Silber(ionen), Titandioxid, Antibiotika und Antiinfektiva wie insbesondere β -Laktam-Antibiotika, z.B. β -Lactamase-sensitive Penicilline wie

5 Benzylpenicilline (Penicillin G), Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V); β -Lactamase-resistente Penicilline wie Aminopenicilline wie Amoxicillin, Ampicillin, Bacampicillin; Acylaminopenicilline wie Mezlocillin, Piperacillin; Carboxypenicilline, Cephalosporine wie Cefazolin, Cefuroxim, Cefoxitin, Cefotiam, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Loracarbef, Cefixim, Cefuroximaxetil, Ceftibuten, Cefpodoximproxetil,

10 Cefpodoximproxetil; Aztreonam, Ertapenem, Meropenem; β -Lactamase-Inhibitoren wie Sulbactam, Sultamicillintosilat; Tetracycline wie Doxycyclin, Minocyclin, Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin; Aminoglykoside wie Gentamicin, Neomycin, Streptomycin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin, Paromomycin, Framycetin, Spectinomycin; Makrolidantibiotika wie Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin,

15 Roxithromycin, Spiramycin, Josamycin; Lincosamide wie Clindamycin, Lincomycin, Gyrasehemmer wie Fluorochinolone wie Ciprofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin, Norfloxacin, Gatifloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Levofloxacin; Chinolone wie Pipemidsäure; Sulfonamide, Trimethoprim, Sulfadiazin, Sulfalen; Glykopeptidantibiotika wie Vancomycin, Teicoplanin; Polypeptidantibiotika wie

20 Polymyxine wie Colistin, Polymyxin-B, Nitroimidazol-Derivate wie Metronidazol, Tinidazol; Aminochinolone wie Chloroquin, Mefloquin, Hydroxychloroquin; Biguanide wie Proguanil; Chininalkaloide und Diaminopyrimidine wie Pyrimethamin; Amphenicole wie Chloramphenicol; Rifabutin, Dapson, Fusidinsäure, Fosfomycin, Nifuratel, Telithromycin, Fusafungin, Fosfomycin, Pentamidindiisethionat, Rifampicin,

25 Taurolidin, Atovaquon, Linezolid; Virustatika wie Aciclovir, Ganciclovir, Fanciclovir, Foscarnet, Inosin-(Dimepranol-4-acetamidobenzoat), Valganciclovir, Valaciclovir, Cidofovir, Brivudin; antiretrovirale Wirkstoffe (nukleosidanaloge Reverse-Transkriptase-Hemmer und -Derivate) wie Lamivudin, Zalcitabin, Didanosin,

Zidovudin, Tenofovir, Stavudin, Abacavir; nicht nukleosidanalogue Reverse-Transkriptase-Hemmer: Amprenavir, Indinavir, Saquinavir, Lopinavir, Ritonavir, Nelfinavir; Amantadin, Ribavirin, Zanamivir, Oseltamivir und Lamivudin, sowie beliebige Kombinationen und Gemische davon.

5

16. Verfahren nach Anspruch 15,

dadurch gekennzeichnet, dass die pharmakologisch wirksamen Stoffe in Microcapsules, Liposomen, Nanocapsules, Nanopartikeln, Micellen, synthetischen Phospholipide, Gas-Dispersionen, Emulsionen, Mikroemulsionen, oder Nanospheres inkorporiert werden.

10

17. Verfahren nach Anspruch 15,

dadurch gekennzeichnet, dass die biologisch verträglichen Stoffe aus biologisch abbaubaren bzw. resorbierbaren Polymeren wie Kollagen, Albumin, Gelatin, Hyaluronsäure, Stärke, Cellulosen wie Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose-Phtalat; Kasein, Dextrane, Polysaccharide, Fibrinogen, Poly(D,L-Lactide), Poly(D,L-Lactide-Co-Glycolide), Poly(Glycolide), Poly(Hydroxybutylate), Poly(Alkylcarbonate), Poly(Orthoester), Polyester, Poly(Hydroxyvalerinsäure), Polydioxanone, Poly(Ethylenterephthalate), Poly(malatsäure), Poly(Tartronsäure), Polyanhydride, Polyphosphazene, Poly(Aminosäuren), und deren Co-Polymere, oder aus nicht biologisch abbaubaren bzw. resorbierbaren Polymeren wie Poly(Ethylen-Vinylacetate), Silicone, Acrylpolymere wie Polyacrylsäure, Polymethylacrylsäure, Polyacrylcianoacrylat; Polyethylene, Polypropylene, Polyamide, Polyurethane, Poly(Ester-Urethane), Poly(Ether-Urethane), Poly(Ester-Harnstoffe), Polyether (Poly(Ethylenoxid), Poly(Propylenoxid), Pluronic, Poly(Tetramethylenglycol); Vinylpolymere wie Polyvinylpyrrolidone, Poly(Vinylalkohole), oder Poly(vinyl-acetat-phatalat), sowie deren Copolymere; oder aus anionischen oder kationischen oder amphoterer Stoffen,

15

20

25

wie Alginat, Carrageenan, Carboxymethylcellulose; Chitosan, Poly-L-Lysine; und/oder Phosphorylcholin ausgewählt sind.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 16,

- 5 **dadurch gekennzeichnet**, dass das Trägermedium ausgewählt ist aus Methanol, Ethanol, N-Propanol, Isopropanol, Butoxydiglycol, Butoxyethanol, Butoxyisopropanol, Butoxypropanol, n-Butyl-Alkohol, t-Butyl-Alkohol, Butyleneglycol, Butyloctanol, Diethylenglycol, Dimethoxydiglycol, Dimethylether, Dipropylenglycol, Ethoxydiglycol, Ethoxyethanol, Ethylhexandiol, Glycol, Hexanediol, 1,2,6-Hexanetriol, 10 Hexylalkohol, Hexylenglycol, Isobutoxypropanol, Isopentyldiol, 3-Methoxybutanol, Methoxydiglycol, Methoxyethanol, Methoxyisopropanol, Methoxymethylbutanol, Methoxy PEG-10, Methylal, Methyl-Hexylether, Methylpropanediol, Neopentylglycol, PEG-4, PEG-6, PEG-7, PEG-8, PEG-9, PEG-6-Methylether, Pentylenglycol, PPG-7, PPG-2-Buteth-3, PPG-2 Butylether, PPG-3 Butylether, PPG-2 Methylether, PPG-3 15 Methylether, PPG-2 Propylether, Propanediol, Propylenglycol, Propylenglycol-Butylether, Propylenglycol-Propylether, Tetrahydrofuran, Trimethylhexanol, Phenol, Benzol, Toluol, Xylol; sowie Wasser, ggf. im Gemisch mit Dispersionshilfsmitteln, sowie Mischungen davon.

- 20 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Oberfläche des zu beschichtenden Implantats teilweise, im wesentlichen vollständig und/oder mehrfach beschichtet wird.

20. Verfahren nach Anspruch 19,

- 25 **dadurch gekennzeichnet**, dass das Implantat mit einer Schicht aus einer oder mehreren pharmakologisch wirksamen Stoffen und anschließend mit einer oder mehreren Schichten aus einem oder mehreren, ggf. unterschiedlichen, die Freisetzung des oder der pharmakologisch wirksamen Stoffe modifizierenden Materialien beschichtet wird.

21. Vorrichtung zum Auftragen einer definierten Menge eines Beschichtungsmaterials auf die Oberfläche eines zu beschichtenden Implantats mit einer Druckwalze, in deren Mantelfläche eine Vielzahl an Vertiefungen ausgebildet sind, um
5 eine definierte Menge an Beschichtungsmaterial aufnehmen zu können, wobei die Druckwalze stets bei dem zu beschichtenden Implantat so angeordnet ist, dass die der Oberflächenbeschaffenheit des zu beschichtenden Implantats immanenten Saug- oder Adsorptionskräfte ausreichen, um das in den Vertiefungen der Mantelfläche der
10 Druckwalze befindliche Beschichtungsmaterial anziehen zu können, um durch schlupffreies Entlangbewegen der Mantelfläche der Druckwalze und der Oberfläche des zu beschichtenden Körpers das in den Vertiefungen der Mantelfläche der Druckwalze befindliche Beschichtungsmaterial auf die Oberfläche des zu beschichtenden Implantats aufzutragen.

15 22. Verwendung eines Druckverfahrens zum Auftragen einer definierten Menge eines Beschichtungsmaterials auf ein zu beschichtendes Implantat.

23. Verwendung nach Anspruch 20,
dadurch gekennzeichnet, dass die Auftragung mit einer Rasterwalze erfolgt.

20

24. Verwendung nach Anspruch 20,
dadurch gekennzeichnet, dass die Auftragung mit einer Druckwalze mit glatter Mantelfläche erfolgt.

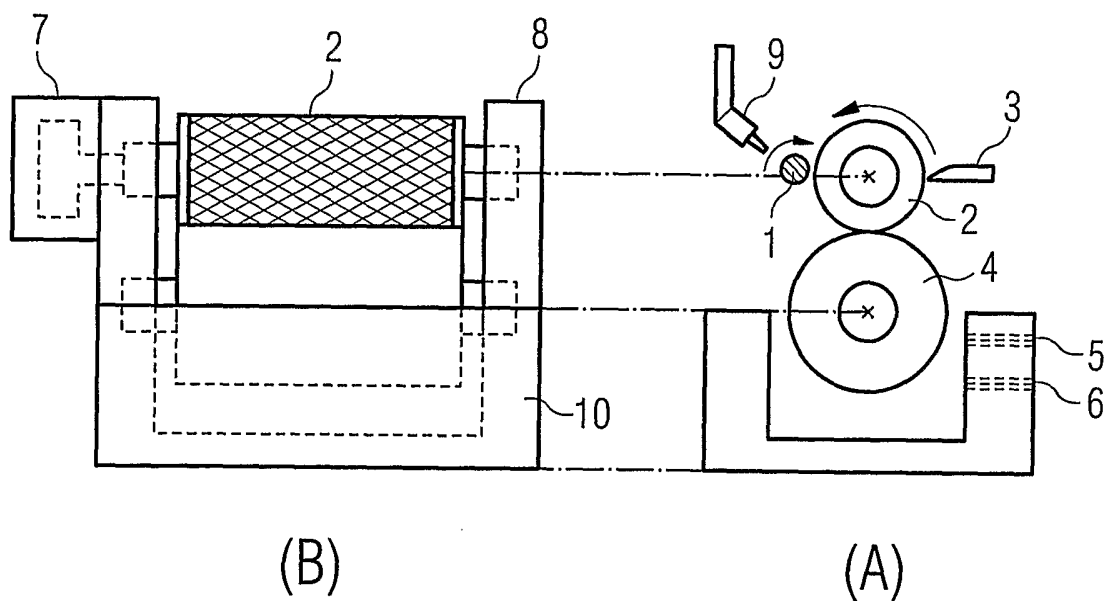
25 25. Verwendung nach einem der Ansprüche 22 bis 24,
dadurch gekennzeichnet, dass das zu beschichtende Implantat ausgewählt ist aus medizinischen oder therapeutischen Implantaten wie Gefäßendoprothesen, Stents, Koronarstents, peripheren Stents, orthopädischen Implantaten, Knochen- oder

Gelenkprothesen, Kunstherzen, künstliche Herzklappen, Herzschrittmacher-elektroden, subkutane und/oder intramuskuläre Implantate und dergleichen.

26. Verwendung nach einem der Ansprüche 22 bis 25,
5 **dadurch gekennzeichnet**, dass das Beschichtungsmaterial eine Lösung, Suspension oder Emulsion eines oder mehrerer Wirkstoffe oder Wirkstoffvorstufen in einem geeigneten Trägermedium ist.

27. Verwendung nach Anspruch 26,
10 **dadurch gekennzeichnet**, dass die Wirkstoffe oder Wirkstoffvorstufen ausgewählt sind aus pharmakologisch wirksamen Stoffen, Mikroorganismen, lebendem organischen Zellmaterial, sowie biologisch verträglichen anorganischen oder organischen Stoffen.

28. Beschichtetes Implantat, herstellbar nach dem Verfahren nach einem der
15 Ansprüche 1 bis 19.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012442

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/28 A61L31/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L B41M B41F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/003220 A1 (ZHONG SHENG-PING ET AL) 2 January 2003 (2003-01-02) page 1, left-hand column, paragraph 4 - paragraph 6 page 1, right-hand column, paragraph 9 - paragraph 10 page 2, right-hand column, paragraph 23 figure 1	22, 25-27
X	WO 01/49337 A (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC) 12 July 2001 (2001-07-12) example 2 claims 9, 13	22, 25
A	US 6 555 157 B1 (HOSSAINY SYED F. A) 29 April 2003 (2003-04-29) column 3, line 4 - line 61	1-28

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

21 February 2005

01/03/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/012442

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2003003220	A1	02-01-2003	EP 1414375 A2 WO 03004072 A2 US 2003003221 A1 US 2004131755 A1	06-05-2004 16-01-2003 02-01-2003 08-07-2004
WO 0149337	A	12-07-2001	EP 1244479 A1 WO 0149337 A1	02-10-2002 12-07-2001
US 6555157	B1	29-04-2003	US 2003157241 A1	21-08-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012442

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61L27/28 A61L31/08		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61L B41M B41F		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2003/003220 A1 (ZHONG SHENG-PING ET AL) 2. Januar 2003 (2003-01-02) Seite 1, linke Spalte, Absatz 4 - Absatz 6 Seite 1, rechte Spalte, Absatz 9 - Absatz 10 Seite 2, rechte Spalte, Absatz 23 Abbildung 1	22, 25-27
X	WO 01/49337 A (SCIMED LIFE SYSTEMS, INC) 12. Juli 2001 (2001-07-12) Beispiel 2 Ansprüche 9,13	22, 25
A	US 6 555 157 B1 (HOSSAINY SYED F. A) 29. April 2003 (2003-04-29) Spalte 3, Zeile 4 - Zeile 61	1-28
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden ** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 21. Februar 2005		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 01/03/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Heck, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012442

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2003003220 A1	02-01-2003	EP 1414375 A2	06-05-2004
		WO 03004072 A2	16-01-2003
		US 2003003221 A1	02-01-2003
		US 2004131755 A1	08-07-2004
WO 0149337 A	12-07-2001	EP 1244479 A1	02-10-2002
		WO 0149337 A1	12-07-2001
US 6555157 B1	29-04-2003	US 2003157241 A1	21-08-2003