



(10) **DE 10 2012 201 094 A1** 2013.08.29

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2012 201 094.7**

(22) Anmeldetag: **25.01.2012**

(43) Offenlegungstag: **29.08.2013**

(51) Int Cl.: **A61L 27/50 (2012.01)**

(71) Anmelder:

Aesculap AG, 78532, Tuttlingen, DE

(74) Vertreter:

Patentanwälte Ruff, Wilhelm, Beier, Dauster & Partner, 70174, Stuttgart, DE

(72) Erfinder:

**Brabsche, Jan-Philip, 34253, Lohfelden, DE;
Probst, Dietmar, 34212, Melsungen, DE**

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

| | | |
|-----------|-------------------------|-----------|
| DE | 10 2006 011 218 | A1 |
| DE | 10 2006 053 752 | A1 |
| DE | 10 2009 037 134 | A1 |
| US | 8 057 844 | B2 |
| US | 2008 / 0 286 440 | A1 |
| US | 2009 / 0 238 949 | A1 |
| US | 2010 / 0 076 539 | A1 |
| WO | 2011/ 031 882 | A2 |

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Flexible Gefäßprothese und Verfahren zu ihrer Herstellung**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Gefäßprothese, bei welchem eine Gefäßprothese mit einer Innen- und Außenoberfläche sowie einer Wandung mit einer wenigstens ein Dichtungsmaterial enthaltenden Flüssigkeit besprüht wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeit mit einem Druck von 0,01 bis 1,5 bar auf die Außenoberfläche der Prothese gesprüht wird, um eine abdichtende Imprägnierung in der Prothesenwandung zu erzeugen, und/oder mit einem Druck von 5,0 bis 50 bar auf die Außenoberfläche der Prothese gesprüht wird, um eine abdichtende Beschichtung auf der Prothesenaußenoberfläche zu erzeugen.

Weiterhin betrifft die Erfindung eine Gefäßprothese, welche hergestellt oder herstellbar ist nach obigem Verfahren.

Im Übrigen betrifft die Erfindung eine Gefäßprothese mit einer wenigstens ein Dichtungsmaterial umfassenden Imprägnierung in der Prothesenwandung und/oder einer wenigstens ein Dichtungsmaterial umfassenden Beschichtung auf der Außenoberfläche der Prothese, wobei die Prothese bei Beaufschlagung mit einer senkrecht zur Außenoberfläche der Prothese wirkenden Kraft von 1 N derart deformiert wird, dass sich der Außendurchmesser der Prothese in Richtung der wirkenden Kraft um 60 bis 100 % gegenüber dem ursprünglichen Außendurchmesser verringert.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine flexible, insbesondere weiche, Gefäßprothese sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

[0002] Gefäßprothesen besitzen in der Regel eine poröse Grundstruktur, um ein Einwachsen von Körperzellen bzw. Körpergewebe zu verhindern. Dadurch wird zum Einen eine sekundäre Verankerung der Prothese nach ihrer Implantation ermöglicht. Zum Anderen bewirkt die Einsprossung von Körperzellen bzw. Körpergewebe in die Prothesen eine weitgehende Annäherung an die originären anatomischen Gegebenheiten.

[0003] Die Porosität der Prothesenstruktur ist jedoch allgemein mit dem Risiko behaftet, dass Undichtigkeiten auftreten können, welche wiederum ursächlich für unerwünschte und insbesondere lebensbedrohliche Sickerblutungen sein können.

[0004] Zur Vermeidung von Undichtigkeiten können Gefäßprothesen zum Einen einem sogenannten Preclotting unterzogen werden. Hierbei werden die Gefäßprothesen vor der Operation mit dem Blut des Patienten durchtränkt. Eine hierfür geeignete Gefäßprothese ist beispielsweise aus der WO 02/094135 A1 bekannt.

[0005] Da das Preclotting jedoch eine zeitaufwändige Vorbehandlung der Gefäßprothese darstellt, werden Gefäßprothesen in zunehmendem Maße mit resorbierbaren Materialien imprägniert oder beschichtet. Derartige Gefäßprothesen erlauben ein breiteres Anwendungsspektrum und lassen sich insbesondere auch für Notfalloperationen einsetzen.

[0006] So ist zum Beispiel eine dünne, lackartige und antithrombogen wirkende Beschichtung für Biomaterialien wie beispielsweise Stents aus der EP 0 652 017 A1 bekannt.

[0007] Eine Gefäßprothese, welche mit einem synthetischen resorbierbaren Polymer beschichtet ist, ist Gegenstand der DE 10 2006 053 752 A1.

[0008] Aus der DE 10 2009 037 134 A1 geht eine Gefäßprothese mit einer Polyurethan-Beschichtung hervor. In der US 6,733,768 B2 wird die Verwendung von polymer- und wirkstoffhaltigen Beschichtungszusammensetzungen für Prothesen beschrieben.

[0009] Eine mittels Gelatine imprägnierte Gefäßprothese, bei welcher im Wesentlichen die komplette Prothesenwandung imprägniert vorliegt, ist aus der DE 101 49 392 A1 bekannt.

[0010] In der Regel werden die Prothesen zur Erzeugung einer abdichtenden Beschichtung einem Tauchprozess unterworfen. Die hieraus resultierenden Beschichtungen sind häufig folienförmig ausgebildet und können zu einer erhöhten Prothesensteifigkeit und -härte führen.

[0011] Werden die Gefäßprothesen dagegen mittels eines Sprühprozesses beschichtet, so ist für die Ausbildung einer abdichtenden Beschichtung in der Regel eine hohe Anzahl an Sprühzyklen erforderlich, woraus ebenfalls steifere Gesamtprothesenkonstruktionen hervorgehen können.

[0012] Steifere Gefäßprothesen erschweren jedoch die Handhabung für den Chirurgen, weil sie sich während des Implantationsvorganges schwieriger anpassen und mit natürlichen Gefäßen vernähen lassen.

[0013] Vor diesem Hintergrund liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren für eine Gefäßprothese bereitzustellen, welches aus dem Stand der Technik bekannte Unzulänglichkeiten vermeidet.

[0014] Außerdem stellt sich die Erfindung die Aufgabe, eine Prothese bereitzustellen, die bei konventionellen Gefäßprothesen auftretende Nachteile bzw. Schwierigkeiten umgeht. Die durch die Erfindung bereitgestellte Gefäßprothese soll sich insbesondere durch eine verbesserte Flexibilität bzw. Weichheit, verbesserte Handhabungseigenschaften für den Chirurgen sowie gleichzeitig durch ein verringertes Risiko für das Auftreten von postoperativen Komplikationen auszeichnen.

[0015] Diese Aufgabe wird gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung gelöst durch ein Verfahren mit den Merkmalen des unabhängigen Anspruchs 1. Bevorzugte Ausführungsformen des Verfahrens sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche 2 bis 11. Ein zweiter und dritter Aspekt der Erfindung betrifft eine Gefäßprothese mit

den Merkmalen des Anspruchs 12 sowie des unabhängigen Anspruchs 13. Bevorzugte Ausführungsformen der im Anspruch 13 unter Schutz gestellten Gefäßprothese sind in den abhängigen Ansprüchen 14 bis 21 wiedergegeben. Der Wortlaut sämtlicher Ansprüche wird hiermit durch ausdrückliche Bezugnahme zum Inhalt der vorliegenden Beschreibung gemacht.

[0016] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren handelt es sich um ein Verfahren zur Herstellung einer Gefäßprothese, bei welchem eine Gefäßprothese mit einer Innen- und Außenoberfläche und einer Wandung mit einer Flüssigkeit besprüht wird, welche wenigstens ein Dichtungsmaterial enthält.

[0017] Zur Erzeugung einer abdichtenden Imprägnierung in der Prothesenwandung wird die Flüssigkeit mit einem Druck von 0,01 bis 1,5 bar auf die Außenoberfläche der Prothese gesprüht.

[0018] Alternativ oder in Kombination wird die Flüssigkeit zur Erzeugung einer abdichtenden Beschichtung auf der Prothesenaußenoberfläche mit einem Druck von 5,0 bis 50 bar auf die Außenoberfläche der Prothese gesprüht.

[0019] Die vorliegende Erfindung beruht auf den folgenden überraschenden Ergebnissen:

- Wird die Außenoberfläche einer Gefäßprothese mit einer wenigstens ein Dichtungsmaterial enthaltenden Flüssigkeit unter einem Druck von 0,01 bis 1,5 bar besprüht, so bildet sich in der Prothesenwandung eine abdichtende Imprägnierung aus, welche insbesondere als eine Art Grundierung bzw. Haftschicht gegenüber einer gegebenenfalls auf der Außenoberfläche der Prothese vorliegenden Beschichtung wirkt.
- Wird die Außenoberfläche einer Gefäßprothese alternativ oder zusätzlich mit einer wenigstens ein Dichtungsmaterial enthaltenden Flüssigkeit unter einem Druck von 5,0 bis 50 bar besprüht, so bildet sich eine abdichtende Beschichtung auf der Außenoberfläche der Prothese aus, welche insbesondere zu einer Prothesenflexibilität, vorzugsweise Prothesenweichheit, führt, die deutlich höher ist als bei herkömmlich beschichteten Prothesen mit vergleichbarem Beschichtungsanteil. Die Flexibilität von nach dem erfindungsgemäßen Verfahren beschichteten Prothesen ist (teilweise) sogar vergleichbar mit der Flexibilität von unbeschichteten Prothesen.
- Die höhere Flexibilität, insbesondere Weichheit, der Prothesen, verbessert deren Handhabung für den Chirurgen. Beispielsweise ermöglichen erfindungsgemäße Gefäßprothesen eine leichtere Anpassung an natürliche Blutgefäße, was insbesondere bei Bypass-Operationen von Vorteil ist. Auch die Befestigung der Prothesen an natürliche Blutgefäße wird durch die höhere Flexibilität verbessert.
- Weiterhin kann bei erfindungsgemäßen Gefäßprothesen eine Nachbehandlung, beispielsweise eine Wiederherstellung von Plissierungen, entfallen.
- Schließlich ermöglichen die erfindungsgemäß vorgesehenen Druckbedingungen einen effizienteren Sprühprozess, was sich insbesondere in einer verringerten Anzahl von Sprühzyklen ausdrückt.

[0020] Der Ausdruck „wenigstens ein Dichtungsmaterial“ kann im Sinne der vorliegenden Erfindung ein Dichtungsmaterial im Sinne eines einzigen Typs von Dichtungsmaterial oder eine Mehrzahl bzw. Mischung verschiedener Dichtungsmaterialien bedeuten.

[0021] Der Ausdruck „abdichtende Imprägnierung“ bzw. „abdichtende Beschichtung“ bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung, dass die Imprägnierung bzw. Beschichtung dicht ausgebildet ist gegenüber Körperflüssigkeiten wie vorzugsweise Blut.

[0022] Unter dem Ausdruck „Imprägnierung“ soll im Sinne der Erfindung wenigstens eine das wenigstens eine Dichtungsmaterial enthaltende Schicht verstanden werden, welche bevorzugt über eine Tiefe von wenigstens 1 bis 100 %, insbesondere 50 bis 100 %, bevorzugt 80 bis 100 %, bezogen auf die Wandungsstärke der Prothese, in der Prothesenwandung ausgebildet ist. Gegebenenfalls ist die wenigstens eine Schicht zusätzlich auch auf der Außenoberfläche der Prothese ausgebildet. Ist die Imprägnierung in der Prothesenwandung und auf der Prothesenaußenoberfläche ausgebildet, so ist die Schichtdicke der Imprägnierung in der Prothesenwandung bevorzugt größer als auf der Außenoberfläche der Prothese. Bevorzugt ist die Imprägnierung nur bzw. im Wesentlichen nur in der Prothesenwandung ausgebildet.

[0023] Unter dem Ausdruck „Beschichtung“ soll im Sinne der Erfindung wenigstens eine das wenigstens eine Dichtungsmaterial enthaltende Schicht verstanden werden, welche bevorzugt über eine Tiefe von höchstens 15 %, insbesondere höchstens 8 bis 12 %, bevorzugt höchstens 9 %, bezogen auf die Wandungsstärke der Prothese, in der Prothesenwandung und im Übrigen auf der Prothesenaußenoberfläche ausgebildet ist. Ist die Beschichtung auf der Prothesenaußenoberfläche und in der Prothesenwandung ausgebildet, so ist die Dicke der Beschichtung auf der Außenoberfläche der Prothese bevorzugt größer als in der Prothesenwandung. Vor-

zugsweise ist die Beschichtung nur bzw. im Wesentlichen nur auf der Außenoberfläche der Prothese ausgebildet.

[0024] Die in den beiden vorangegangenen Absätzen erwähnte „wenigstens eine Schicht“ kann im Sinne der vorliegenden Erfindung eine oder aber eine Vielzahl von Schichten, d.h. wenigstens zwei oder mehr Schichten, bedeuten.

[0025] In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Flüssigkeit zur Erzeugung der Imprägnierung mit einem Druck von 0.02 bis 1.5 bar, insbesondere 0.05 bis 0.8 bar, bevorzugt 0.1 bis 0.6 bar, auf die Außenoberfläche der Gefäßprothese gesprüht.

[0026] In einer alternativen oder zusätzlichen Ausführungsform wird die Flüssigkeit zur Erzeugung der Beschichtung mit einem Druck von 5 bis 20 bar, insbesondere 5 bis 10 bar, bevorzugt 6 bis 9 bar, auf die Außenoberfläche der Gefäßprothese gesprüht.

[0027] Die Flüssigkeit wird in einer zweckmäßigen Ausführungsform mittels einer Druckluft gesteuerten Sprühvorrichtung, vorzugsweise Sprühpistole, auf die Außenoberfläche der Gefäßprothese aufgetragen.

[0028] Vorzugsweise wird die Gefäßprothesenaußenoberfläche in einem Abstand zu der Sprühvorrichtung von 1 bis 500 mm, insbesondere 1 bis 100 mm, bevorzugt 2 bis 70 mm, mit der Flüssigkeit besprüht.

[0029] Grundsätzlich können zur Erzeugung der Imprägnierung und/oder Beschichtung 1 bis 100 Sprühzyklen gefahren werden. Bevorzugt werden jedoch lediglich 1 bis 20, besonders bevorzugt lediglich 1 bis 10, Sprühzyklen gefahren. Eine verringerte Anzahl von Sprühzyklen bedeutet einen geringeren Materialverbrauch und ermöglicht eine schnellere und vor allem kostengünstigere Herstellung der Prothesen.

[0030] Nach dem Besprühen wird die Gefäßprothese in einer weiteren Ausführungsform getrocknet, insbesondere mittels Wärme. Beispielsweise kann die Gefäßprothese bei einer Temperatur von 15 bis 75 °C, insbesondere 15 bis 50 °C, bevorzugt 15 bis 30 °C, getrocknet werden.

[0031] Die zum Besprühen der Gefäßprothese vorgesehene Flüssigkeit weist neben dem wenigstens einen Dichtungsmaterial bevorzugt ein organisches Lösungsmittel auf, bei welchem es sich um ein Keton, insbesondere Aceton und/oder 3-Pentanon, THF, Chloroform oder eine Mischung davon handeln kann.

[0032] Zur Erzeugung der Imprägnierung und/oder Beschichtung wird die Außenoberfläche der Gefäßprothese in einer weiteren Ausführungsform mit einer Flüssigkeit besprüht, die einen Anteil an dem wenigstens einen Dichtungsmaterial von 1 bis 50 Gew.-%, insbesondere 5 bis 25 Gew.-%, bevorzugt 7 bis 15 Gew.-%, aufweist, bezogen auf das Gesamtgewicht der Flüssigkeit.

[0033] Bei dem wenigstens einen Dichtungsmaterial handelt es sich zweckmäßigerweise um ein bioverträgliches und insbesondere eine Abdichtung der Prothese gegenüber Körperflüssigkeiten wie insbesondere Blut bewirkendes Material.

[0034] In einer bevorzugten Ausführungsform wird im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens sowohl eine Imprägnierung in der Prothesenwandung als auch eine Beschichtung auf der Außenoberfläche der Prothese erzeugt.

[0035] Grundsätzlich können das wenigstens eine Dichtungsmaterial zur Erzeugung der Imprägnierung und das wenigstens eine Dichtungsmaterial zur Erzeugung der Beschichtung unterschiedlich sein. Erfindungsgemäß ist es jedoch bevorzugt, wenn zur Erzeugung der Imprägnierung und der Beschichtung das gleiche wenigstens eine Dichtungsmaterial verwendet wird.

[0036] Bevorzugt ist das wenigstens eine Dichtungsmaterial resorbierbar ausgebildet. Ein derartiges Dichtungsmaterial hat zum Einen den Vorteil, dass sich der Fremdmaterialeintrag nach der Implantation mittel- bis langfristig wieder reduziert. Zum Anderen unterstützen die durch den Resorptionsvorgang ausgelösten entzündlichen Prozesse die sekundäre Verankerung der Gefäßprothese, indem sie zu einer verbesserten Bindegewebeinkapselung der Prothese beitragen.

[0037] Weiterhin kann das wenigstens eine Dichtungsmaterial ein filmbildendes Polymer, insbesondere Biopolymer, sein.

[0038] Das wenigstens eine Dichtungsmaterial kann in weiteren Ausführungsformen biologischen, insbesondere tierischen, bevorzugt bovinen, porcinen und/oder equinen, Ursprungs sein. Vorzugsweise ist das wenigstens eine Dichtungsmaterial ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kollagen, Gelatine, Albumin und Kombinationen davon.

[0039] In bevorzugten Ausführungsformen ist das wenigstens eine Dichtungsmaterial jedoch synthetischen Ursprungs. In der Regel ist das wenigstens eine Dichtungsmaterial ein synthetisches Polymer. Als geeignete Polymere kommen insbesondere synthetische Polymere wie beispielsweise Polyhydroxyalkanoate und Copolymere davon in Betracht.

[0040] Unter dem Begriff „Copolymer“ soll im Sinne der vorliegenden Erfindung ein Polymer verstanden werden, welches aus zwei oder mehr verschiedenartigen Monomereinheiten zusammengesetzt ist. In Übereinstimmung mit dieser Definition kann der Ausdruck „Copolymer“ im Sinne der vorliegenden Erfindung daher ein Bipolymer, Tripolymer, Tetrapolymer oder dergleichen betreffen.

[0041] In einer weitergehenden Ausführungsform ist das wenigstens eine Dichtungsmaterial ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyglykolid, Polylactid, Poly- ϵ -caprolacton, Polytrimethylencarbonat, Poly-para-dioxanon, Poly-3-hydroxybutyrat, Poly-4-hydroxybutyrat, Copolymere davon, Stereoisomere, insbesondere Diastereomere, davon, Salze davon und Kombinationen, insbesondere Blends, davon.

[0042] Das wenigstens eine Dichtungsmaterial ist in einer weitergehenden Ausführungsform ein dreiarmer Polyester mit endständigen Hydroxylgruppen aus Hydroxysäuren, die an eine zentrale trifunktionelle Hydroxyverbindung anpolymerisiert sind, wobei die drei Arme Tetrapolymere aus Lactid, ϵ -Caprolacton, Trimethylencarbonat und Glykolid sind.

[0043] Bei dem Lactid handelt es sich bevorzugt um L-Lactid. Bevorzugt ist das Polymer zusammengesetzt aus 30 bis 45 mol-% Lactid, 20 bis 40 mol-% ϵ -Caprolacton, 10 bis 28 mol-% Trimethylencarbonat und 3 bis 25 mol-%, insbesondere 10 bis 25 mol-%, Glykolid.

[0044] Das Polymer ist in bevorzugten Ausführungsformen ein segmentiertes Polymer, insbesondere aus drei mit der trifunktionalen Hydroxyverbindung verbundenen ersten Segmenten und drei mit den freien Enden der ersten Segmente verbundenen zweiten Segmenten, wobei die ersten Segmente von den zweiten Segmenten verschieden sind.

[0045] Bevorzugt ist das erste Segment frei von Lactid. Das zweite Segment ist vorzugsweise frei von Trimethylencarbonat.

[0046] Besonders bevorzugt besteht das erste Segment aus ϵ -Caprolacton, Trimethylencarbonat und Glykolid.

[0047] Das zweite Segment besteht vorzugsweise aus Lactid, Glykolid und gegebenenfalls ϵ -Caprolacton.

[0048] Weiterhin ist das zweite Segment bevorzugt frei von ϵ -Caprolacton.

[0049] Das erste Segment kann 30 bis 40 mol-%, insbesondere 32 bis 35 mol-%, ϵ -Caprolacton, bezogen auf die Gesamtmenge der Monomere in beiden Segmenten, enthalten.

[0050] Weiterhin kann das erste Segment 10 bis 20 mol-%, insbesondere 13 bis 17 mol-%, Trimethylencarbonat, bezogen auf die Gesamtmenge der Monomeren in beiden Segmenten, enthalten.

[0051] Des Weiteren kann das erste Segment 7 bis 12 mol-%, insbesondere 8 bis 11 mol-%, Glykolid, bezogen auf die Gesamtmenge der Monomeren in beiden Segmenten, enthalten.

[0052] Vorzugsweise enthält das zweite Segment 30 bis 45 mol-%, insbesondere 32 bis 42 mol-%, Lactid, bezogen auf die Gesamtmenge der Monomeren in den beiden Segmenten.

[0053] Das zweite Segment kann weiterhin dadurch gekennzeichnet sein, dass es 0 bis 4 mol-%, insbesondere 1 bis 4 mol-%, ϵ -Caprolacton, bezogen auf die Gesamtmenge der Monomere in beiden Segmenten, enthält.

[0054] Weiterhin kann das zweite Segment 1 bis 10 mol-%, insbesondere 2 bis 8 mol-%, Glykolid, bezogen auf die Gesamtmenge der Monomeren in beiden Segmenten, enthalten.

[0055] Bezüglich weiterer Merkmale und Vorteile des in den vorangegangenen Ausführungsformen beschriebenen dreiarmligen Polymers wird auf die WO 2008/058660 A2 Bezug genommen, deren Offenbarungsgehalt durch ausdrückliche Bezugnahme zum Inhalt der vorliegenden Beschreibung gemacht wird.

[0056] Zur Verbesserung bzw. Erhöhung der Knickstabilität kann es erfindungsgemäß weiterhin vorgesehen sein, dass die Gefäßprothese einer Plissierung unterworfen wird. Grundsätzlich kann die Gefäßprothese vor und/oder nach dem Besprühen mit der Flüssigkeit plissiert werden.

[0057] In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform wird die Gefäßprothese jedoch lediglich ein Mal einer Plissierung unterworfen, und zwar vor dem Besprühen mit der Flüssigkeit. Insoweit stellte es sich nämlich heraus, dass nach dem Sprühprozess eine weitere Plissierung nicht mehr vonnöten ist.

[0058] Weitere Merkmale und Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung.

[0059] Der zweite Aspekt der Erfindung betrifft eine Gefäßprothese, welche hergestellt oder herstellbar ist nach einem Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung. Zur Vermeidung unnötiger Wiederholungen wird daher auf die zuvor im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Verfahren gemachten Ausführungen Bezug genommen. Im Übrigen wird auf die noch folgenden Ausführungen verwiesen.

[0060] In einem dritten Aspekt betrifft die Erfindung eine Gefäßprothese mit einer Innen- und Außenoberfläche, einer Wandung sowie einer wenigstens ein Dichtungsmaterial umfassenden, abdichtenden Imprägnierung in der Prothesenwandung und/oder einer wenigstens ein Dichtungsmaterial umfassenden, abdichtenden Beschichtung auf der Außenoberfläche der Prothese.

[0061] Bei Beaufschlagung mit einer senkrecht zur Außenoberfläche der Prothese wirkenden Kraft von 1 N ist die Prothese vorzugsweise derart deformierbar ausgebildet, dass sich der Außendurchmesser der Prothese in Richtung der wirkenden Kraft um 60 bis 100 %, insbesondere 50 bis 100 %, bevorzugt 70 bis 100%, weiter bevorzugt 80 bis 100%, gegenüber dem ursprünglichen Außendurchmesser verringert.

[0062] Unter dem Ausdruck „ursprünglicher Außendurchmesser“ soll im Sinne der vorliegenden Erfindung der Außendurchmesser der Gefäßprothese verstanden werden, den diese im unbeaufschlagten Zustand, d.h. ohne eine Krafteinwirkung, bevorzugt von außen, besitzt.

[0063] Die Imprägnierung ist in einer weiteren Ausführungsform über eine Tiefe von 1 bis 100 %, insbesondere 50 bis 100 %, bevorzugt 80 bis 100 %, in der Wandung der Gefäßprothese ausgebildet, bezogen auf die Wandungsstärke der Gefäßprothese.

[0064] Wie bereits erwähnt, kann die Imprägnierung mit besonderem Vorteil die Funktion eines Haftgrundes bzw. einer Grundierung für eine gegebenenfalls auf der Außenoberfläche der Gefäßprothese vorhandene Beschichtung übernehmen.

[0065] Die Innenoberfläche der Gefäßprothese ist vorzugsweise frei von dem wenigstens einen Dichtungsmaterial, insbesondere von einer zusammenhängenden, d.h. die Innenoberfläche der Prothese teilweise oder vollständig bedeckenden, Schicht des wenigstens einen Dichtungsmaterials.

[0066] Bevorzugt ist die Imprägnierung und/oder Beschichtung, insbesondere die Beschichtung, strukturiert bzw. nicht glatt, insbesondere nicht folienartig, ausgebildet.

[0067] Besonders bevorzugt weist die Imprägnierung und/oder Beschichtung, insbesondere die Beschichtung, faserförmige Strukturen auf. Die faserförmigen Strukturen können einen Durchmesser von 0,1 bis 10 µm, insbesondere 0,4 bis 5 µm, bevorzugt 1,5 bis 3 µm, aufweisen.

[0068] Weiterhin ist es bevorzugt, wenn die Gefäßprothese einen Anteil an dem wenigstens einen Dichtungsmaterial von 10 bis 60 Gew.-%, insbesondere 20 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 25 bis 40 Gew.-%, aufweist, bezogen auf das Gesamtgewicht der Gefäßprothese.

[0069] Weist die Gefäßprothese lediglich eine Imprägnierung im Sinne der vorliegenden Erfindung auf, so kann die Gefäßprothese einen Anteil an dem wenigstens einen Dichtungsmaterial von 1 bis 25 Gew.-%, ins-

besondere 5 bis 20 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 15 Gew.-%, aufweisen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Gefäßprothese.

[0070] Weist die Gefäßprothese dagegen lediglich eine Beschichtung im Sinne der vorliegenden Erfindung auf, so kann die Gefäßprothese einen Anteil an dem wenigstens einen Dichtungsmaterial von 9 bis 35 Gew.-%, insbesondere 15 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 15 bis 25 Gew.-%, aufweisen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Gefäßprothese.

[0071] Bezüglich weiterer Merkmale und Vorteile, insbesondere der Imprägnierung, der Beschichtung und/oder des wenigstens einen Dichtungsmaterials, wird ausdrücklich auf die im Rahmen des ersten Erfindungsaspektes gemachten Ausführungen Bezug genommen.

[0072] In einer vorteilhaften Ausführungsform weist die Gefäßprothese eine Wasserdurchlässigkeit zwischen 0 und 20 ml/cm²min, insbesondere 0 und 10 ml/cm²min, bevorzugt 0 und 5 ml/cm²min, auf.

[0073] Die Beschichtung besitzt in einer weiteren Ausführungsform eine Dicke von 5 bis 750 µm, insbesondere 10 bis 300 µm, bevorzugt 15 bis 100 µm.

[0074] Die Imprägnierung und/oder Beschichtung bestehen in möglichen Ausführungsformen aus dem wenigstens einen Dichtungsmaterial.

[0075] Erfindungsgemäß kann es jedoch vorteilhaft sein, wenn die Gefäßprothese, insbesondere die Imprägnierung und/oder Beschichtung, Additive, insbesondere pharmazeutische Zusammensetzungen bzw. Arzneistoffe, biologisch wirksame Verbindungen, Nanopartikel oder dergleichen aufweist.

[0076] Bevorzugte Additive können aus der Gruppe bestehend aus zelluläre Wachstumsfaktoren, zelluläre Differenzierungsfaktoren, zelluläre Adhäsionsfaktoren, zelluläre Rekrutierungsfaktoren, antimikrobielle Substanzen, insbesondere antimikrobiell wirksame Metalle wie beispielsweise Silber, desinfizierende Substanzen, entzündungshemmende Substanzen, antithrombogene Substanzen bzw. Blutgerinnungsinhibitoren, Röntgenkontrastmittel und Kombinationen davon ausgewählt sein.

[0077] Die Gefäßprothese ist bevorzugt als textile, insbesondere gewebte oder gewirkte, Gefäßprothese gefertigt.

[0078] Die Wandung der Gefäßprothese ist in einer weiteren Ausführungsform aus einem Material, insbesondere Polymer, gebildet, welches vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Polyester, Polyamid, Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylidendifluorid, Polyhexafluorpropylen, Polytetrafluorpropylen, Polytetrafluorethylen, insbesondere expandiertes Polytetrafluorethylen (ePTFE), Copolymere davon und Kombinationen, insbesondere Blends, davon.

[0079] Bevorzugte Polyester sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylenterephthalat (PET), Polypropylenterephthalat (PPT), Polybutylenterephthalat (PBT) und Kombinationen, insbesondere Blends, davon. Polyethylenterephthalat (PET) ist aufgrund seiner guten Bioverträglichkeit und seiner exzellenten Langzeitstabilität besonders bevorzugt.

[0080] Bevorzugte Materialien für die Wandung einer textilen Gefäßprothese stellen nicht resorbierbare Polyester wie insbesondere Polyethylenterephthalat dar.

[0081] Die Gefäßprothese weist in einer weiteren Ausführungsform einen Innendurchmesser zwischen 2 und 50 mm, insbesondere 4 und 40 mm, auf.

[0082] Weitere Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen in Form von Beispielen, Figuren, der dazugehörigen Figurenbeschreibungen sowie der Unteransprüche. Hierbei können die Merkmale jeweils für sich alleine oder in Kombination miteinander verwirklicht sein.

[0083] In den Figuren ist Folgendes gezeigt:

[0084] [Fig. 1](#): ein Querschnitt der Wandung einer erfindungsgemäßen Gefäßprothese mit Imprägnierung in der Prothesenwandung,

[0085] [Fig. 2](#): ein Querschnitt der Wandung einer erfindungsgemäßen Gefäßprothese mit Beschichtung auf der Prothesenaußenoberfläche,

[0086] [Fig. 3](#): ein Querschnitt der Wandung einer erfindungsgemäßen Gefäßprothese mit Imprägnierung in der Prothesenwandung und Beschichtung auf der Prothesenaußenoberfläche,

[0087] [Fig. 4](#): graphische Darstellung von Weichheitsmessungsergebnissen bei Gefäßprothesen.

Figurenbeschreibungen

[0088] [Fig. 1](#) zeigt die REM-Aufnahme einer PET-Gefäßprothese mit einer Imprägnierung aus einem Tetrapolymer, zusammengesetzt aus 40 mol-% L-Lactid, 30 mol-% ϵ -Caprolacton, 26 mol-% Trimethylencarbonat und 4 mol-% Glycolid, in der Prothesenwandung. Zur Erzeugung der polymeren Imprägnierung wurde die Prothesenaußenoberfläche mit einer das Tetrapolymer enthaltenden Aceton-Lösung (12.6 % w/w) unter einem Druck von 0,1 bar besprüht, wobei ein Sprühzyklus ausreichend war, um eine abdichtende Imprägnierung zu erzeugen. Die Prothese wies einen Anteil an dem Polymer von ca. 11.5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Prothese, auf.

[0089] [Fig. 2](#) zeigt die REM-Aufnahme einer PET-Gefäßprothese, deren Außenoberfläche mit einem Tetrapolymer aus 40 mol-% L-Lactid, 30 mol-% ϵ -Caprolacton, 26 mol-% Trimethylencarbonat und 4 mol-% Glycolid beschichtet ist. Zur Erzeugung der Polymerbeschichtung wurde die Gefäßprothese mit einer das Tetrapolymer enthaltenden Aceton-Lösung (12.6 % w/w) unter einem Druck von 7.5 bar besprüht. Insgesamt wurden 6 Sprühzyklen gefahren. Die Prothese wies einen Anteil an dem Beschichtungspolymer von ca. 31,3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Prothese, auf.

[0090] [Fig. 3](#) zeigt die REM-Aufnahme einer PET-Prothese mit einer Imprägnierung in der Prothesenwandung und einer Beschichtung auf der Außenoberfläche der Prothese. Die Imprägnierung und die Beschichtung sind aus dem gleichen Polymer, nämlich einem Tetrapolymer aus 40 mol-% L-Lactid, 30 mol-% ϵ -Caprolacton, 26 mol-% Trimethylencarbonat und 4 mol-% Glycolid, gebildet.

[0091] Zur Ausbildung der Imprägnierung wurde die Gefäßprothese in einem Sprühzyklus mit einer das Tetrapolymer enthaltenden Aceton-Lösung (12.6 % w/w) unter einem Druck von 0,1 bar besprüht. Zur Erzeugung der Beschichtung auf der Außenoberfläche wurde die Prothese in 6 Zyklen unter einem Druck von 7.5 bar mit einer das Polymer enthaltenden Aceton-Lösung (12.6 % w/w) besprüht.

[0092] Insgesamt wies die Prothese einen Anteil an dem Polymer von ca. 29,9 Gew.-% auf.

Beispiele

1. Weichheitsmessung von Gefäßprothesen

[0093] Die Ergebnisse der Weichheitsmessungen sind in der [Fig. 4](#) graphisch dargestellt. Dabei gibt die Ordinate die Deformation der Außendurchmesser der untersuchten Prothesen in % bei Beaufschlagung mit einer Kraft von 1 Newton wieder.

[0094] Für die Weichheitsmessungen wurden eine gewirkte, mittels eines konventionellen Tauchprozesses mit Gelatine beschichtete Doppel-Velours-Polyester-Gefäßprothese (Polyethylenterephthalat, PET; linker Balken der [Fig. 4](#)), eine gewirkte mittels eines konventionellen Tauchprozesses mit einem Tetrapolymer aus 40 mol-% L-Lactid, 30 mol-% ϵ -Caprolacton, 26 mol-% Trimethylencarbonat und 4 mol-% Glycolid beschichtete Doppel-Velours-Polyester-Prothese (PET; mittlerer Balken der [Fig. 4](#)) sowie eine mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens mit einem Tetrapolymer aus 40 mol-% L-Lactid, 30 mol-% ϵ -Caprolacton, 26 mol-% Trimethylencarbonat und 4 mol-% Glycolid beschichtete Doppel-Velours-Polyester-Prothese (PET; rechter Balken der [Fig. 4](#)) verwendet.

[0095] Zur Beschichtung der Prothesen mittels des Tauchprozesses wurden die Prothesen in eine das Beschichtungspolymer enthaltende Aceton-Lösung mit einem Anteil an dem Beschichtungspolymer von 12.6 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung, eingetaucht.

[0096] Zur Herstellung der erfindungsgemäß beschichteten Prothese wurde eine das Beschichtungspolymer enthaltenden Aceton-Lösung mit einem Anteil an dem Beschichtungspolymer von 12.6 Gew.-%, bezogen auf

das Gesamtgewicht der Lösung, unter einem Sprühdruck von ca. 7.5 bar auf die Außenoberfläche einer unbeschichteten Polyester-Prothese aufgesprüht.

[0097] Alle Gefäßprothesen wiesen einen Außendurchmesser von ca. 8 mm auf.

[0098] Zur Messung der Weichheit wurden die Gefäßprothesen waagrecht auf einem Probenteller fixiert. Mit einer Geschwindigkeit von 10 mm/min bewegte sich anschließend ein Probenhammer mit einer Grundfläche von 10 mm × 50 mm vertikal hinabsteigend in Richtung der Prothesen und drückte mit einer definierten Kraft von 1 N auf die Prothesen. Die Deformation des Außendurchmessers der Prothesen wurde in mm gemessen.

[0099] Die hierbei erhaltenen Messergebnisse sind in der [Fig. 4](#) graphisch veranschaulicht.

[0100] Die in der [Fig. 4](#) graphisch dargestellten Messergebnisse verdeutlichen, dass sich der Außendurchmesser der erfindungsgemäß beschichteten Prothese unter dem Einfluss der Krafteinwirkung von 1 N signifikant stärker deformierte als bei den konventionell beschichteten Gefäßprothesen. Mit anderen Worten ist die erfindungsgemäß beschichtete Prothese signifikant weicher als die konventionell beschichteten Prothesen.

[0101] Die nachfolgende Tabelle 1 enthält einige Parameter zur Charakterisierung einiger der in den vorangegangenen Versuchsreihen verwendeten Prothesen:

| Prothese: (Beschichtungsmethode) | Doppel-Velours-Prothese (Tauchprozess) | Doppel-Velours- Prothese (Hochdruckspüh verfahren) |
|----------------------------------|--|--|
| Prothesendurchmesser: | 8 mm | 8 mm |
| Beschichtungsgehalt: | 33,2 % | 34,9 % |
| Blutdichtigkeit: | gegeben | gegeben |

Tabelle 1: Charakterisierung einiger Gefäßprothesen

[0102] Tabelle 1 zeigt, dass die erfindungsgemäße Gefäßprothese auch die für Gefäßprothesen erforderliche Blutdichtigkeit besitzt.

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 02/094135 A1 [0004]
- EP 0652017 A1 [0006]
- DE 102006053752 A1 [0007]
- DE 102009037134 A1 [0008]
- US 6733768 B2 [0008]
- DE 10149392 A1 [0009]
- WO 2008/058660 A2 [0055]

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Gefäßprothese, bei welchem eine Gefäßprothese mit einer Innen- und Außenoberfläche sowie einer Wandung mit einer wenigstens ein Dichtungsmaterial enthaltenden Flüssigkeit besprüht wird, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Flüssigkeit mit einem Druck von 0,01 bis 1,5 bar auf die Außenoberfläche der Prothese gesprüht wird, um eine abdichtende Imprägnierung in der Prothesenwandung zu erzeugen, und/oder mit einem Druck von 5,0 bis 50 bar auf die Außenoberfläche der Prothese gesprüht wird, um eine abdichtende Beschichtung auf der Prothesenaußenoberfläche zu erzeugen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeit zur Erzeugung der Imprägnierung mit einem Druck von 0.01 bis 1.5 bar, insbesondere 0.05 bis 0.8 bar, bevorzugt 0.1 bis 0.6 bar, auf die Außenoberfläche der Prothese gesprüht wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeit zur Erzeugung der Beschichtung mit einem Druck von 5 bis 20 bar, insbesondere 5 bis 10 bar, bevorzugt 6 bis 9 bar, auf die Außenoberfläche der Prothese gesprüht wird.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Prothesenaußenoberfläche mit einer Flüssigkeit besprüht wird, die einen Anteil an dem wenigstens einen Dichtungsmaterial von 1 bis 50 Gew.-%, insbesondere 5 bis 25 Gew.-%, bevorzugt 7 bis 15 Gew.-%, aufweist, bezogen auf das Gesamtgewicht der Flüssigkeit.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung der Imprägnierung das gleiche wenigstens eine Dichtungsmaterial verwendet wird wie zur Erzeugung der Beschichtung.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens eine Dichtungsmaterial resorbierbar ist.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens eine Dichtungsmaterial ein filmbildendes Polymer, insbesondere Biopolymer, ist.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens eine Dichtungsmaterial biologischen, insbesondere tierischen, Ursprungs ist, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kollagen, Gelatine, Albumin und Kombinationen davon.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das wenigstens eine Dichtungsmaterial synthetischen Ursprungs ist, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyglykolid, Polylactid, Poly- ϵ -Caprolacton, Polytrimethylencarbonat, Poly-para-Dioxanon, Poly-3-Hydroxybutyrat, Poly-4-Hydroxybutyrat, Copolymere davon und Kombinationen davon.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem wenigstens einen Dichtungsmaterial um einen dreiarmligen Polyester mit endständigen Hydroxylgruppen aus Hydroxysäuren, die an eine zentrale trifunktionelle Hydroxyverbindung anpolymerisiert sind, wobei die drei Arme Tetrapolymere aus Lactid, ϵ -Caprolacton, Trimethylencarbonat und Glykolid sind, handelt.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Prothese lediglich vor dem Auftragen der Flüssigkeit einer Plissierung unterworfen wird.
12. Gefäßprothese, hergestellt oder herstellbar nach einem Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche.
13. Gefäßprothese mit einer wenigstens ein Dichtungsmaterial umfassenden Imprägnierung in der Prothesenwandung und/oder einer wenigstens ein Dichtungsmaterial umfassenden Beschichtung auf der Außenoberfläche der Prothese, dadurch gekennzeichnet, dass die Prothese bei Beaufschlagung mit einer senkrecht zur Außenoberfläche der Prothese wirkenden Kraft von 1 N derart deformiert wird, dass sich der Außendurchmesser der Prothese in Richtung der wirkenden Kraft um 60 bis 100 % gegenüber dem ursprünglichen Außendurchmesser verringert.

14. Gefäßprothese nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Imprägnierung über eine Tiefe von 1 bis 100 %, insbesondere 50 bis 100 %, bevorzugt 80 bis 100 %, in der Wandung der Prothese ausgebildet ist, bezogen auf die Wandungsstärke der Prothese.

15. Gefäßprothese nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Imprägnierung in der Prothesenwandung als Haftgrund bzw. Grundierung für die Beschichtung auf der Prothesenaußenoberfläche wirkt.

16. Gefäßprothese nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung auf der Außenoberfläche der Prothese strukturiert bzw. nicht glatt, insbesondere nicht folienartig, ausgebildet ist.

17. Gefäßprothese nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung auf der Außenoberfläche der Prothese faserförmige Strukturen aufweist.

18. Gefäßprothese nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die faserförmigen Strukturen einen Durchmesser von 0,1 bis 10 μm , insbesondere 0,4 bis 5 μm , bevorzugt 1,5 bis 3 μm , aufweisen.

19. Gefäßprothese nach einem der Ansprüche 13 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die Gefäßprothese einen Anteil an dem wenigstens einen Dichtungsmaterial von 10 bis 60 Gew.-%, insbesondere 20 bis 50 Gew.-%, bevorzugt 25 bis 40 Gew.-%, aufweist, bezogen auf das Gesamtgewicht der Gefäßprothese.

20. Gefäßprothese nach einem der Ansprüche 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Prothese eine Wasserdurchlässigkeit zwischen 0 und 20 $\text{ml}/\text{cm}^2\text{min}$, insbesondere 0 und 10 $\text{ml}/\text{cm}^2\text{min}$, bevorzugt 0 und 5 $\text{ml}/\text{cm}^2\text{min}$, aufweist.

21. Gefäßprothese nach einem der Ansprüche 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Beschichtung auf der Prothesenaußenoberfläche eine Dicke von 5 bis 750 μm , insbesondere von 10 bis 300 μm , bevorzugt von 15 bis 100 μm , aufweist.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Fig.1



Fig.2



Fig.3

Fig.4

Vergleich der Weichheit von Gefäßprothesen Ø 8mm

Deformation in % bei 1 Newton Druck

