



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 26 882 T2 2005.11.10

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 019 096 B1

(51) Int Cl.⁷: A61L 2/00

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 26 882.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/16933

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 938 491.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/008718

(86) PCT-Anmeldetag: 14.08.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 25.02.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 19.07.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 06.10.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 10.11.2005

(30) Unionspriorität:

914130 18.08.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Meadox Medicals, Inc., Wayne, N.J., US

(72) Erfinder:

LOOMIS, L., Gary, Morristown, US

(74) Vertreter:

Kador & Partner, 80469 München

(54) Bezeichnung: BIORESORBIERBARE ZUSAMMENSETZUNGEN FÜR IMPLANTIERFÄHIGE PROTHESEN

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich im Allgemeinen auf Beschichtungszusammensetzungen für medizinische Vorrichtungen. Genauer bezieht sich die vorliegende Erfindung auf vernetzte Zusammensetzungen, die von einem wasserunlöslichen Copolymer gebildet werden, das eine bioresorbierbare Region, eine hydrophile Region und zwei vernetzbare funktionale Gruppen pro Polymerketten hat. Diese Zusammensetzungen bilden Hydrogele, wenn sie mit einer wässrigen Umgebung in Kontakt gebracht werden, welche als Versiegelungsmittel für poröse Materialien und insbesondere für implantierbare Prothesen nützlich sind. Ferner können diese Hydrogele als Verabreichungsvehikel für therapeutische Mittel verwendet werden. Es werden auch medizinische Vorrichtungen, die mit solchen Hydrogelen beschichtet und/oder versiegelt sind, Prozesse zur Herstellung solcher Vorrichtungen und Verfahren zur Herstellung der Hydrogele offenbart.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Es ist im Allgemeinen bekannt ein poröses Substrat wie eine implantierbare Prothese mit einer biokompatiblen, biologisch abbaubaren Versiegelungsmittel- oder Beschichtungszusammensetzung bereitzustellen, welche das poröse Substrat anfänglich flüssigkeitsdicht macht. Über die Zeit wird eine solche Versiegelungsmittelzusammensetzung resorbiert und der Heilungsprozess übernimmt auf natürliche Weise die Versiegelungsfunktion der Versiegelungsmittelzusammensetzung, während das einwachsende Gewebe die Prothese einkapselt. Der Stand der Technik ist mit Beispielen von natürlich gewonnen sowie chemisch synthetisierten Versiegelungsmittelzusammensetzungen übersättigt.

[0003] Natürliche Materialien wie Collagen und Gelatine wurden weit verbreitet für Textiltransplantate verwendet. Die U.S. Patent Nummern 4,842,575 und 5,034,265 von Hoffmann Jr., et al offenbaren die Verwendung von Collagen als eine Versiegelungsmittelzusammensetzung für Transplantate. Kürzlich offenbart die gleichzeitig schwebende U.S. Seriennummer 08/713,801, die gemeinsames Eigentum ist, die Verwendung einer Hydrogel- und Sol-Gel-Mischung aus Polysacchariden, um poröse implantierbare Vorrichtungen flüssigkeitsdicht zu machen. Solche Versiegelungsmittelzusammensetzungen sind von Vorteil indem sie in der Lage sind eine implantierbare Vorrichtung ohne die Erfordernis von chemischen Modifikationen an der Oberfläche der implantierbaren Vorrichtung zu versiegeln und eine bessere Bioresorbierbarkeit, während der Heilungsprozess von stattfinden geht, bereitzustellen. Ferner wurde auch Fibrin, ein unlösliches Protein, das während dem Blutgerinnungsprozess gebildet wird, als ein Versiegelungsmittel für poröse implantierbare Vorrichtungen verwendet.

[0004] Die Verwendung solcher biologisch abgeleiteter Versiegelungsmittelzusammensetzungen leidet jedoch unter mehreren Nachteilen. Einer dieser Nachteile ist die Schwierigkeit bei der Herstellung von einheitlichen Beschichtungen auf Grund der Variationen, welche der Natur der Materialien inherent sind. Ein weiterer Nachteil ist, dass der Körper solche Zusammensetzungen als fremd identifizieren kann und eine Immunantwort dagegen aufbauen kann. Folglich können Versiegelungsmittelzusammensetzungen auf biologischer Basis Entzündungen sowie Infektionen an oder um die Stelle der Implantation verursachen, was zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann.

[0005] Dementsprechend wurden Versuche gemacht Versiegelungsmittelsysteme aus chemisch synthetisierten Materialien zu designen, welche einfacher herzustellen und die gewünschten Merkmale und Qualitäten einfacher zu kontrollieren sind und die ein geringeres Potential haben nachteilige biologische Reaktionen zu verursachen. Zum Beispiel offenbart das U.S. Patent Nummer 4,826,945 von Cohn et al. synthetisch hergestellte resorbierbare Blockcopolymere aus Poly(α -hydroxycarbonsäure)/Poly(oxyalkylen), welche verwendet werden, um absorbierbare chirurgische Nähte, Wund- und Verbrennungsverbände und um teilweise oder vollständig biologisch abbaubare Gefäßtransplantate herzustellen. Diese Colpolymere sind jedoch nicht vernetzt. Für die Poly(oxyalkylen)Segmente solcher biologischer absorbierbarer Copolymere wird offenbart, dass sie wasserlöslich sind, so dass der Körper die degradierten Blockcopolymerzusammensetzungen ausscheiden kann. Siehe auch Younes, H. und Cohn, D., J. Biomed. Mater. Res. 21, 1301–1316 (1987) und Cohn, D. und Younes, H., J. Biomed. Mater. Res. 22, 993–1009 (1988). Wie oben dargelegt sind diese Zusammensetzungen nicht vernetzt und als eine Konsequenz werden sie relativ schnell biologisch absorbiert. Ferner benötigen diese nicht vernetzten Zusammensetzungen im Allgemeinen die Anwesenheit von kristallinen Segmenten um ihre Hydrogel-ähnliche Konsistenz zu bewahren. Als ein Ergebnis solcher kristalliner Segmente haben diese Zusammensetzungen einen beschränkten Nutzen als Versiegelungsmittel für Gefäßtransplantate.

[0006] Ferner offenbart das U.S. 4,438, 253 von Casey et al. Triblockcopolymere, hergestellt durch die Transesterifizierung von Poly(glycolsäure) und einem mit einem Hydroxyl endenden Poly(alkylenglycol). Für solche Zusammensetzungen wird eine Verwendung als resorbierbare monofilamentäre chirurgische Nähte offenbart.

Die Flexibilität solcher Zusammensetzungen wird durch die Inkorporation eines aromatischen Orthocarbonats wie Tetra-p-tolyorthocarbonat in die Copolymerstruktur kontrolliert. Die Stärke und Flexibilität, welche solche Zusammensetzungen für chirurgische Nähte brauchbar machen, machen diese nicht zwingend für die Verwendung als ein Versiegelungsmittel für eine poröse implantierbare Prothese geeignet. Ferner sind diese Triblockcopolymere im Wesentlichen nicht vernetzt. Folglich, nachdem diese Zusammensetzungen etwas hydrophil sind, bilden sie keine Hydrogele.

[0007] Dementsprechend wurden Versuche gemacht biokompatible Hydrogelzusammensetzungen zu konstruieren, deren Integrität durch die Vernetzung kontrolliert werden kann. Zum Beispiel offenbaren die U.S. Patente Nummern 5,410,016 und 5,529,914 von Hubbell et al. wasserlösliche Systeme, die, wenn vernetzt, Blockcopolymere verwenden, die ein wasserlösliches zentrales Blocksegment haben, das zwischen zwei hydrolytisch labilen Extensionen gelegen ist. Solche Copolymere sind ferner am Ende mit photopolymerisierbaren Acrylatfunktionalitäten gecapped. Wenn sie vernetzt werden, bilden diese Systeme Hydrogele. Der wasserlösliche zentrale Block solcher Copolymere kann Poly(ethylenglycol) einschließen; während die hydrolytisch labilen Extensionen Poly(α -hydroxysäure) wie Polyglycolsäure oder Polyessigsäure sein können. Siehe Sawhney, A. S., Pathak, C. P., Hubbell, J. A., *Macromolecules* 1993, 26, 581–587.

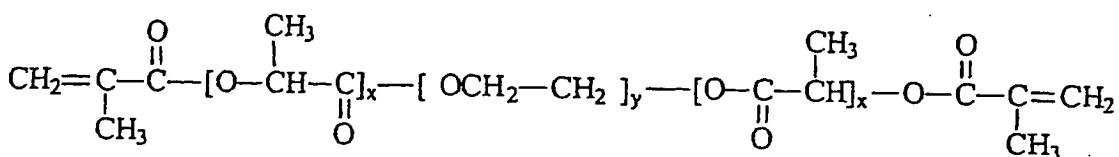
[0008] Ferner offenbart das U.S. Patent Nummer 5,202,413 von Spinu biologisch abbaubare Multiblockcopolymere, die sequentiell geordnete Blocks aus Polyactid und/oder Polyglycolid haben, hergestellt durch eine Ringöffnungspolymerisation von Lactid und/oder Glycolid auf entweder ein oligomeres Diol oder einen Diaminrest, gefolgt von einer Kettenverlängerung mit einer difunktionalen Verbindung wie Diisocyanat, Diacylchlorid oder Dichlorsilan. Die allgemeine Struktur solcher Zusammensetzungen ist R-(A-B-A-L)_x-A-B-A-R, worin A eine Polyhydroxysäure wie Polylactid, Polyglycolid oder ein Copolymer davon, B ein oligomerer Diol- oder Diaminrest ist, L ein Diacylrest, abgeleitet von einem aromatischen Diacylhalid oder Diisocyanat und R H ist oder eine das Ende cappende (Englisch: endcapping) Gruppe wie ein Acylradical. Ein Hauptunterschied zwischen den Zusammensetzungen, die in dem Spinu 5,202,413-Patent dargelegt werden, und jenen, die oben in den Referenzen von Cohn beschrieben werden, ist, dass Spinu Lactidblocks verwendet, während Cohn Milchsäureblocks verwendet. Ferner sind, wie es die Copolymere von Cohn sind, die Copolymere beschrieben in dem Spinu 5,202,413-Patent nicht vernetzbar.

[0009] Im Allgemeinen beschreiben alle synthetischen Zusammensetzungen, die oben dargelegt sind, Copolymere, die ein oder mehrere Segmente haben, die wasserlöslich sind. Dementsprechend sind viele der Zusammensetzungen, die in diesen Referenzen beschrieben werden, dazu gedacht schnell vom Körper biologisch abgebaut zu werden.

[0010] Folglich gibt es einen Bedarf für wasserunlösliche, vollständig vernetzbare polymere Materialien, die leicht zu synthetisieren sind und eine kontrollierte Bioresorption in vivo bereitstellen. Ferner gibt es einen Bedarf für verbesserte, kosteneffiziente synthetische Versiegelungsmittelzusammensetzungen für poröse, implantierbare Prothesen, die durch ihre Fähigkeit gekennzeichnet sind selbstemulgierend zu sein und stabile Emulsionen mit einer geringen Viskosität zu bilden. Es gibt ferner einen Bedarf für Versiegelungsmittelzusammensetzungen, die schnell aushärten, in einer wässrigen Umgebung als Hydrogele existieren und die während sie dehydriert sind ohne die Erfordernis eines externen Weichmachers flexibel bleiben. Die vorliegende Erfindung ist darauf ausgerichtet diesen und anderen Erfordernissen zu entsprechen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0011] In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird eine kovalent vernetzbare Zusammensetzung bereitgestellt, umfassend ein wasserunlösliches Copolymer, das (i) eine bioresorbierbare Region; (ii) eine hydrophile Region; und (iii) zwei vernetzbare funktionale Gruppen pro Polymerkette hat; worin das besagte Copolymer die folgende chemische Struktur hat:



worin x von 10 bis 50 und y von 50 bis 300 reicht; und das Verhältnis der besagten bioresorbierbaren Region zu der besagten hydrophilen Region von 10 : 1 bis 1 : 1 Gew.-% reicht.

[0012] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird eine medizinische Vorrichtung bereitgestellt, die auf wenigstens einer Oberfläche eine bioresorbierbare Beschichtungszusammensetzung aufweist. Diese Zusammensetzung umfasst eine Hydrogel, das durch das Vernetzen des oben beschriebenen Copolymers mit einem Vernetzungsmittel gebildet wird.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0013] Die vorliegende Erfindung ist auf kovalent vernetzbare Zusammensetzungen gerichtet, die aus wasserunlöslichen Copolymeren gebildet werden. Die Copolymere der vorliegenden Erfindung umfassen eine bioresorbierbare Region, eine hydrophile Region und zwei vernetzbare funktionale Gruppen pro Polymerkette. Wenn sie nicht vernetzt sind, bilden die Copolymerzusammensetzungen stabile wässrige Emulsionen. Sind sie einmal vernetzt bilden solche Zusammensetzungen in der Anwesenheit von Wasser Hydrogele. Die Hydrogele, die von den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung gebildet werden, können als Beschichtungen für medizinische Vorrichtungen und/oder als Verabreichungsvehikel für therapeutische Mittel dienen.

[0014] Die Copolymere der vorliegenden Erfindung sind Triblockcopolymere. Nur zu Illustrationszwecken kann ein typisches Triblockcopolymer der vorliegenden Erfindung die folgenden allgemeine Formel haben:



worin A die bioresorbierbare Region, B die hydrophile Region und x die vernetzbare funktionale Gruppe ist.

[0015] Ein benötigtes Merkmal der vorliegenden Erfindung ist, dass die vernetzbare Polymerzusammensetzung wasserunlöslich ist. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung ist beabsichtigt, dass „wasserunlöslich“ bedeutet, dass die Copolymere der vorliegenden Erfindung im Wesentlichen in Wasser oder wasserenthaltenden Umgebungen unlöslich sind. Folglich, obwohl bestimmte Regionen oder Segmente des Copolymers hydrophil sein können oder sogar wasserlöslich sein können, löst sich das Copolymermolekül als Ganzes jedoch in keinem wesentlichen Ausmass in Wasser oder wasserenthaltenden Umgebungen.

[0016] Wie oben dargelegt schließt das wasserunlösliche Copolymer eine bioresorbierbare Region ein. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bedeutet der Begriff „bioresorbierbar“, dass diese Region in der Lage ist vom Körper metabolisiert oder abgebaut und/oder über die normalen Ausscheidungswege eliminiert zu werden. Solche Metaboliten oder Abbauprodukte sollten für den Körper im Wesentlichen nicht toxisch sein.

[0017] Die Copolymere der vorliegenden Erfindung bilden eine stabile wässrige Emulsion. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung beziehen sich die Begriffe „Emulsion“, „emulgierbar“ und „selbstemulgierend“ auf die Fähigkeit der Copolymere der vorliegenden Erfindung eine Emulsion zu bilden, das heisst eine colloidale Suspension von einer Flüssigkeit in einer anderen, ohne die Erfordernis eines Emulgators, um die Emulsion zu stabilisieren. Obwohl Emulgatoren von der vorliegenden Erfindung nicht benötigt werden, wird ihre Verwendung bei den entsprechenden Umständen und falls es von dem Fachmann so gewünscht wird nicht ausgeschlossen. Die relativen Anteile oder Verhältnisse der bioresorbierbaren beziehungsweise hydrophilen Regionen werden spezifisch ausgewählt, um die Blockcopolymerzusammensetzung wasserunlöslich zu machen. Ferner sind diese Zusammensetzungen ausreichend hydrophil, um in wässrigen Umgebungen, wenn vernetzt, Hydrogele zu bilden. Solche Hydrogele wie sie unten mehr im Detail dargelegt sind können eine flüssigkeitsdichte Barriere bilden, wenn sie auf einer medizinischen Vorrichtung angewendet werden. Das spezifische Verhältnis der zwei Regionen der Blockcopolymerzusammensetzung der vorliegenden Erfindung wird selbstverständlich, abhängig von der beabsichtigten Anwendung, variieren und von den erwünschten physikalischen Eigenschaften der porösen, implantierbaren Prothese, der Stelle der Implantation sowie anderer Faktoren bestimmt werden. Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung bleibt im Wesentlichen wasserunlöslich, wenn das Verhältnis der bioresorbierbaren Region zu der hydrophilen Region von 10 : 1 bis 1 : 1 Gew.-% reicht.

[0018] Die bioresorbierbare Region der vorliegenden Erfindung kann so designed sein, dass sie hydrolytisch und/oder enzymatisch schneidbar ist. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bezieht sich „hydrolytisch schneidbar“ auf die Empfindlichkeit des Copolymers, insbesondere der bioresorbierbaren Region, gegenüber der Hydrolyse in Wasser oder einer wasserenthaltenden Umgebung. Ähnlich bezieht sich „enzymatisch schneidbar“ wie hierin verwendet auf die Empfindlichkeit des Copolymers, insbesondere der bioresorbierbaren Region, gegenüber der Spaltung durch endogene oder exogene Enzyme.

[0019] Wie oben dargelegt schließt die vorliegende Zusammensetzung auch eine hydrophile Region ein. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung wird „hydrophil“ im klassischen Sinn für ein Material oder eine Sub-

stanz verwendet, die eine Affinität zu Wasser hat. Obwohl die vorliegende Zusammensetzung eine hydrophile Region enthält, ist diese Region so designed und/oder ausgewählt, dass die Zusammensetzung im Ganzen zu allen Zeiten wasserunlöslich bleibt.

[0020] Wenn die hydrophile Region einmal im Körper eingesetzt ist, kann in ausscheidbare und/oder metabolisierbare Fragmente prozessiert werden.

[0021] Wie oben dargelegt schließt die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung auch zwei vernetzbare funktionale Gruppen, nämlich Methacrylate, ein. Vorzugsweise ist das Vernetzungsmittel ein freier radikalischer Initiator wie zum Beispiel 2,2'-Azobis(N,N'-dimethylenisobutyramidin)dihydrochlorid.

[0022] Die Vernetzung der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung wird durch die vernetzbaren funktionalen Gruppen bewerkstelligt. Diese funktionalen Gruppen werden durch eine Vielzahl von Vernetzungsinitiatoren aktiviert, um die Copolymerzusammensetzung zu vernetzen. Diese Vernetzungsinitiatoren können zum Beispiel hochenergetische Strahlung, thermische Strahlung und/oder sichtbares Licht mit einschließen. Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann auch freie radikalische Initiatoren mit einschließen. Solche freien radikalischen Initiatoren können zum Beispiel Peroxid oder eine Azoverbindung einschließen.

[0023] In der vorliegenden Erfindung wird die Zusammensetzung in einem wässrigen Medium vernetzt. Ferner ist die Copolymerzusammensetzung, wenn vernetzt, in der Lage ein Hydrogel zu bilden. Die Hydrogele der vorliegenden Erfindung sind polymere Materialien, die in Wasser ohne sich zu lösen quellen und eine signifikante Menge an Wasser in ihren Strukturen zurückhalten. Solche Zusammensetzungen haben Eigenschaften, die zwischen dem flüssigen und dem festen Stadien liegen. Auch deformieren sich Hydrogele elastisch und erholen sich, sind jedoch unter höherer Belastung häufig flüssig. Folglich sind die Hydrogele für den Zweck dieser Erfindung wassergequollene, dreidimensionale Netzwerke aus hydrophilen Polymeren. Diese Hydrogelzusammensetzungen sind nicht so transient und kontrollierbarer wie die nicht vernetzten, oben beschriebenen Versiegelungsmittelzusammensetzungen des Stands der Technik. Folglich haben die vorliegenden Zusammensetzungen bestimmte Vorteile über dem Stand der Technik und sind in der Lage als bessere Versiegelungsmittel zu fungieren, zum Beispiel für poröse implantierbare Prothesen sowie Verabreichungsvorrichtungen für bestimmte therapeutische Mittel.

[0024] In einer Ausführungsform der Erfindung kann eine therapeutisches Mittel, zum Beispiel ein Medikament oder bioaktives Mittel, in die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung für die kontrollierte Freisetzung in die Zusammensetzung inkorporiert werden, während die Zusammensetzung biologisch resorbirt wird. Folglich kann die vorliegende Zusammensetzung verwendet werden, um therapeutische Mittel auf bestimmte Stellen im Körper zu richten. Darüber hinaus kann die vorliegende Erfindung so konstruiert sein, dass sie mit einer bestimmten Geschwindigkeit bioresorbirt, indem das Verhältnis der bioresorbierbaren zu den hydrophilen Regionen kontrolliert wird sowie durch die Kontrolle des Vernetzungsgrads der Zusammensetzung. Folglich sind die vorliegenden Zusammensetzungen in der Lage kontrollierte Mengen eines therapeutischen Mittels an eine bestimmte Stelle im Körper bringen, während das Blockcopolymer biologisch resorbirt wird.

[0025] Es kann irgendein Medikament oder bioaktives Mittel in die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung inkorporiert werden, vorausgesetzt, dass es nicht mit den benötigten Merkmalen und Funktionen der Zusammensetzung interferiert. Beispiele für geeignete Medikamente oder bioaktive Mittel können zum Beispiel ohne Einschränkung thromboresistente Mittel, antibiotische Mittel, Antitumormittel, antivirale Mittel, antiangiogenetische Mittel, angiogenetische Mittel, entzündungshemmende Mittel, zellzyclusregulierende Mittel, ihre Homologen, Derivate, Fragmente, pharmazeutischen Salze und Kombinationen davon mit einschließen.

[0026] Nützliche thromboresistente Mittel schließen zum Beispiel Heparin, Heparinsulfat, Hirudin, Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Keratinsulfat, lytische Mittel, einschließlich Urokinase und Streptokinase, ihre Homologen, Fragmente, Derivative und pharmazeutischen Salze davon ein.

[0027] Nützliche Antibiotika schließen zum Beispiel Penicilline, Cephalosporine, Vancomycine, Aminoglycoside, Quinolone, Polymyxine, Erythromycine, Tetracycline, Chloramphenicole, Clindamycine, Lincomycine, Sulfonamide, ihre Homologen, Analogons, Fragmente, Derivative, pharmazeutischen Salzen und Mischungen davon ein.

[0028] Nützliche Antitumormitteln schließen zum Beispiel ein Paclitaxel, Docetaxel, alkylierende Mittel, einschließlich Mechlorethamin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Melphalan und Ifosfamid; Antimetabolite, einschließlich Methotrexat, 6-Mercaptopurin, 5-Fluoruracil und Cytarabin; Pflanzenalkaloide, einschließlich Vin-

blastin, Vincristin und Etoposid; Antibiotika, einschließlich Doxorubicin, Daunomycin, Bleomycin und Mitomycin; Nitrosoharnstoffe, einschließlich Carmustin und Lomustin; anorganische Ionen, einschließlich Cisplatin; Modifikatoren von biologischen Antworten, einschließlich Interferon; Enzyme, einschließlich der Asparaginase; und Hormone, einschließlich Tamoxifen und Flutamid, ihre Homologen, Analogous, Fragmente, Derivative, pharmazeutischen Salze und Mischungen davon ein.

[0029] Nützliche antivirale Mittel können zum Beispiel Amantadine, Rimantadine, Ribavirine, Idoxuridinen, Vidarabine, Trifluridine, Acyclovire, Ganciclovire, Zidovudine, Foscarnete, Interferone, ihre Homologen, Analogs, Fragmente, Derivative, pharmazeutischen Salze und Mischungen davon einschließen.

[0030] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird eine medizinische Vorrichtung bereitgestellt, die auf wenigstens einer Oberfläche eine bioresorbierbare Beschichtzungszusammensetzung aufweist. Diese Beschichtungszusammensetzung schließt ein Hydrogel ein, das durch die Vernetzung des Copolymers der vorliegenden Erfindung mit einem Vernetzungsmittel wie oben dargelegt gebildet wird.

[0031] Die bioresorbierbare Beschichtungszusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann als Beschichtungen für medizinische Vorrichtungen angewendet werden. Insbesondere sind die bioresorbierbaren Beschichtungszusammensetzungen dazu gedacht medizinische Vorrichtungen, die aus implantierbaren Materialien gemacht sind, zu beschichten. Diese bioresorbierbaren Beschichtungen sind in der Lage poröse medizinische Vorrichtungen flüssigkeitsdicht zu machen wie Conduite, Gefäßtransplantate, Textilmaterialien, polymere Filme und dergleichen. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Begriff „flüssigkeitsdicht“ auf die spezifische Porösität von Textilmaterialien wie ein poröses, vaskuläres oder endovaskuläres Transplantat. Die Porösität von Textilmaterialien wird häufig mit einem Wesolowski-Porösitäts-Tester gemessen. Mit diesem Apparat wird ein Transplantat an einem Ende abgebunden und das freie Ende mit einem Ventil an ein Porometer angeschlossen, so dass das Transplantat frei in einer vertikalen Position hängt. Dann lässt man durch das Transplantat für eine Minute Wasser durchlaufen und das Wasser, das aus dem Transplantat entkommt, wird gesammelt und gemessen. Die spezifische Porösität des Transplantats wird dann gemäß der folgenden Formel berechnet:

$$P = \frac{A}{V}$$

worin V das Volumen des gesammelten Wassers in ml/min und A der Oberflächenbereich des Transplantats in cm² ist, der zu dem Wasser exponiert ist. Eine spezifische Porösität von ≤ 1,0 ml/min/cm² wird als eine akzeptable Auslaufmenge für ein implantierbares Gefäßtransplantat betrachtet. Dementsprechend meint ein im Wesentlichen flüssigkeitsdichtes Transplantat für die Zwecke dieser Erfindung ein Transplantat mit einer spezifischen Porösität von ≤ 1,0 ml/min/cm² nach der Imprägnierung mit einem Versiegelungsmittel der vorliegenden Erfindung. Die Porösitäten, die den akzeptablen spezifischen Porösitätskriterien, welche oben dargelegt sind, entsprechen und sie übersteigen, werden durch die Verwendung von bestimmten Blockcopolymeren, welche hierin beschrieben sind und die Polyetherpolyestersegmente haben, erreicht.

[0032] Implantierbare Materialien, die für die vorliegende Erfindung nützliche sind, können zum Beispiel polymere Zusammensetzungen, nichtpolymere Zusammensetzungen und Kombinationen davon einschließen. Die polymeren Materialien können zum Beispiel Olefinpolymere einschließen, einschließlich Polyethylen, Polypropyl, Polyvinylchlorid, Polytetrafluorethylen, fluoriniertes Ethylenpropylencopolymer, Polyvinylacetat, Polystyren, Poly(ethylenterephthalat), Polyurethan, Polyurea, Silikongummis, Polyamide, Polycarbonate, Polyaldehyde, natürlichen Gummis, Polyesterpolymere, Styrenbutadiencopolymere und Kombinationen davon. Nicht-polymere, implantierbare Materialien können zum Beispiel Keramiken, Metalle, anorganische Gläser, pyrolytischen Kohlenstoff und Kombinationen davon einschließen. Die Zusammensetzungen, die oben für implantierbare Substratmaterialien der vorliegenden Erfindung dargelegt sind, sind nur dazu gedacht exemplarisch zu sein und sollten nicht so ausgelegt werden, dass sie auf irgendeine Weise die Materialtypen einschränken, auf welche die vorliegenden bioresorbierbaren Beschichtungen angewendet werden können.

[0033] Wie oben dargelegt werden diese implantierbaren Materialien verwendet, um medizinische Vorrichtungen, wie zum Beispiel Endoprothesen, herzustellen. Es sind Transplantate, Stents und Kombinations-Transplantat-Stent-Vorrichtungen umfasst. Vorzugsweise sind diese medizinischen Vorrichtungen vaskuläre oder endovaskuläre Transplantate. Nützliche vaskuläre oder endovaskuläre Transplantate schließen jene ein, welche gestrickte, umspinnene oder gewobene Textilien sind, und können eine Velour- oder doppelte Velouroberflächen haben. Alternativ kann die medizinische Vorrichtung aus einem extrudierten Polymer wie Polytetrafluorethylen (PTFE), Polyethylenterephthalat (PET), flouriniertem Ethylenpropylencopolymer (FEP), Polyurethan, Silikon und dergleichen hergestellt werden. Compositstrukturen sind auch umfasst.

[0034] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die medizinische Vorrichtung ein Katheter, ein Leitdraht, ein Trokar, eine einführbare Hülse oder dergleichen sein. Wenn die Zusammensetzung auf solche Vorrichtungen beschichtet wird, verleiht die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung einer oder mehreren Oberflächen der Vorrichtungen eine gesteigerte Biokompatibilität. Ferner können den Oberflächen von solchen Vorrichtungen spezifische therapeutische Effekte verliehen werden, wenn die vorliegende Zusammensetzung ein Medikament oder ein bioaktives Mittel mit einschließt. Darüber hinaus kann die hydrophile Region der vorliegenden Zusammensetzung den Oberflächen von zum Beispiel einem Leitdraht oder anderen ähnlichen Vorrichtungen ein gesteigertes Gleitvermögen verleihen.

[0035] Folglich kann jede medizinische Vorrichtung, auf welcher die bioresorbierbare Beschichtungszusammensetzung haften kann, in Verbindung mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Dementsprechend dienen die oben dargelegten Beispiele für implantierbare Materialien und medizinische Vorrichtungen nur Illustrationszwecken und sind nicht dazu gedacht den Bereich von Materialien oder Vorrichtungen einzuschränken, auf welche die vorliegenden bioresorbierbaren Beschichtungen angewendet werden können oder auf andere Weise damit assoziiert sind.

[0036] In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bildung eines Hydrogels bereitgestellt. Dieses Verfahren umfasst: (i) die Bereitstellung einer wässrigen Emulsion aus einem wasserunlöslichen Copolymer wie zuvor definiert und einem Vernetzungsmittel; und (ii) die Aktivierung des Vernetzungsmittels wie zuvor dargelegt. Wie zuvor dargelegt kann das Vernetzungsmittel eine freier radikalische Initiator-, eine Azo- oder eine Peroxidzusammensetzung sein. Ferner kann das Vernetzungsmittel noch zum Beispiel thermisch oder photochemisch aktiviert werden.

[0037] In noch einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bildung einer medizinischen Vorrichtung, beschichtet mit einem Hydrogel, bereitgestellt. Wie zuvor dargelegt wird dieses Hydrogel von einer wässrigen Emulsion gebildet, die ein wasserunlösliches Copolymer wie zuvor definiert und ein Vernetzungsmittel einschließt. Dementsprechend schließt dieses Verfahren die Anwendung des Hydrogels auf die medizinische Vorrichtung und dann die Aktivierung des Vernetzungsmittels in einer humiden Umgebung ein.

[0038] Obwohl das Vernetzungsmittel in sowohl humiden als auch nicht-humiden Umgebungen aktiviert werden kann, wird es bevorzugt, dass die Aktivierung in humiden Umgebungen stattfindet.

[0039] Vorzugsweise enthält die humide Umgebung von etwa 20% bis etwa 100% Wasser. Besonders vorzugsweise enthält die humide Umgebung von etwa 60% bis etwa 100% Wasser.

[0040] Die Hydrogele, die durch dieses Verfahren gebildet werden, können auf vielfältige Weise verpackt und gelagert werden. Zum Beispiel kann das Hydrogel für einen verlängerten Zeitraum in einem hydrierten Zustand aufrechterhalten werden. Alternativ kann das Hydrogel dehydriert werden und in einem im Wesentlichen trockenen Zustand bis zur Verwendung aufbewahrt werden.

[0041] Wie zuvor dargelegt kann ein therapeutisches Mittel wie zum Beispiel ein Medikament oder ein bioaktives Mittel zu der Emulsion für eine gezielte, zeitverzögerte Freisetzung solcher Mittel im Körper zugegeben werden. Beispiele für Typen therapeutischer Mittel, die in die Einulsion inkorporiert werden können, sind oben dargelegt worden.

[0042] Die folgenden Beispiele sind dargelegt, um die Copolymerzusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zu illustrieren. Diese Beispiele sind nur für Illustrationszwecke bereitgestellt und nicht dazu gedacht in irgendeiner Weise einschränkend zu sein.

Beispiel 1

[0043] Es wurde ein Polymer (Polymer A) gemäß der vorliegenden Erfindung wie folgt synthetisiert:

[0044] Es wurde ein vierhälziger Reaktionskolben, der mit einem Dean-Stark Wasserabscheider, einem wassergekühlten Kondensor, einem Thermometer und einem Gas-Ein/Auslassystem, das einen kontrollierten Stickstofffluss ermöglichte, ausgestattet war, mit 125,0 gm Poly(ethylenglycolcopolymeryglycol) (75 Gew.-% Ethylenglycol, $M_n = 12000$) gefüllt. Während eine Stickstoffatmosphäre aufrechterhalten wurde, wurden 660 ml wasserfreies Toluol zu dem Kolben zugegeben und die Mischung erhitzt und ein Reflux für 3–4 Stunden aufrechterhalten. Während dieser Zeit wurde alles vorhandene Wasser in dem Dean-Stark-Abscheider gesam-

melt (etwa 10% des ursprünglichen Toluols wurden auch während dieser azeotropen Wasserentfernung entfernt). Dem Kolben wurde erlaubt auf Raumtemperatur abzukühlen und es wurden 30,4 gm d,1-Lactid zu dem Kolben zugegeben, gefolgt von 50 mg Zinn-2-ethylhexanoat-Katalysator (1% Lösung in wasserfreiem Toluol). Die Reaktionsmischung wurde unter Reflux für 6 Stunden erhitzt und erlaubt auf Raumtemperatur abzukühlen.

[0045] Es wurden 5,28 gm Triethylamin zu der Mischung zugegeben. Nach 5 Minuten Röhren wurden langsam 4,72 gm Acryloylchlorid zu dem Kolben zugegeben. Die Mischung wurde dann erhitzt, um für 7 Stunden zu refluxieren, gefolgt von der Abkühlung auf Raumtemperatur. Unreagiertes Acryloylchlorid wurde mit 15 ml Methanol abgefangen (Englisch: quenched). Es wurden etwa 110 mg 4-Methoxyphenol zu dem Kolben als ein Stabilisator für freie Radikale zugegeben.

[0046] Die Lösung wurde gefiltert, um das Triethylaminhydrochlorid zu entfernen, und die Lösungsmittelmenge wurde in vacuo auf etwa die Hälfte des ursprünglichen Volumens reduziert. Diese Lösung wurde dann in Ether präzipitiert, gefiltert und das verbliebene Lösungsmittel in vacuo entfernt, um das Polymer als ein viskoses Öl, das im Wesentlichen wasserunlöslich ist, hervorzubringen.

Beispiel 2

[0047] Es wurde ein weiteres Polymer (Polymer B) gemäß der vorliegenden Erfindung wie in Beispiel 1 dargelegt mit den folgenden Ausnahmen synthetisiert. Das d,1-Lactid aus Beispiel 1 wurden durch 60,07 gm 1-Lactid ersetzt und die Menge an Zinn-2-ethylhexanoat auf 40 mg vermindert. Das resultierende Polymer B war ein wachsartiger Feststoff, der im Wesentlichen wasserunlöslich war.

Beispiel 3

[0048] Das Polymer C gemäß der vorliegenden Erfindung wurde wie in Beispiel 1 dargelegt mit den folgenden Ausnahmen synthetisiert. Die Menge an d,1-Lactid wurde auf 71,2 gm erhöht, die Menge an Zinn-2-ethylhexanoat wurde auf 40 mg vermindert, die Menge an Acrylchlorid wurde auf 22,63 gm erhöht und die Menge an Triethylamin wurde auf 25,63 gm erhöht. Das resultierende Polymer C war ein Öl, das im Wesentlichen wasserunlöslich war.

Beispiel 4

[0049] Das Polymer D gemäß der vorliegenden Erfindung wurde wie in Beispiel 1 dargelegt mit den folgenden Ausnahmen synthetisiert. Die Menge an d,1-Lactid wurde auf 22,5 gm vermindert und die Menge an Zinn-2-ethylhexanoat wurde ebenfalls auf 40 mg vermindert. Das resultierende Polymer D war ein viskoses Öl, das im Wesentlichen wasserunlöslich war.

Beispiel 5

[0050] Es wurde eine wässrige Emulsion (20% Feststoffe) durch die Dispersion des Polymers D und VazoTM 044 (13,4 mg Vazo/1,0 gm Polymer) in Wasser mit einem Schnellrührer hergestellt. Die Mischung wurde in eine flache TeflonTM-Form (9 cm × 9 cm × 1 cm) transferiert, die mit einer Glasabdeckplatte abgedichtet war und für etwa 60 Minuten bei 60°C in einen Ofen gegeben.

[0051] Das resultierende Hydrogel wurde aus der Form genommen und in vacuo dehydriert, um einen dicken, elastischen Film mit einer Härte von Shore A = 28, einer Spannungsdehnungseigenschaft (Instrontest mit einer Traversengeschwindigkeit = 200 mm/min), einer Zugfestigkeit beim Bruch (T_b) = 50 psi (0,35 Mpa) und einer %-Verlängerung beim Bruch (%E = 585) hervorzubringen. Die Wasseraufnahme dieses dehydrierten Hydrogels wurde wie folgt bestimmt:

Zeit (h)	Gewicht gm.	% Gewichtszunahme
0	0,2275	
1	1,9145	590
2	2,5295	812
24	3,5325	1174

Beispiel 6

[0052] Es wurde ein Gewebe, das für die Verwendung in medizinischen Verfahren geeignet ist, mit dem Polymer D der vorliegenden Erfindung beschichtet. Vornehmlich wurde ein 1 inch × 3 inch Rechteck eines gestrickten medizinischen Polyester gewebes imprägniert, indem es für 5,0 Minuten in eine entgaste, wässrige Emulsion eingetaucht wird, die 1,0 gm Polymer D und 13,4 mg Vazo™ 044, dispergiert in 4 ml deionisiertem Wasser, enthielt. Das imprägnierte Gewebe wurde dann zweimal durch einen Weichgummiwring passiert, um den Emulsionsüberschuss zu entfernen. Das imprägnierte Gewebe wurde dann für 60 Minuten in eine Klimakammer gegeben, die auf etwa 60–65°C und 100% relative Luftfeuchtigkeit unter Stickstoff gehalten wurde. Die Probe wurden dann auf Raumtemperatur abgekühlt, zweimal mit destilliertem Wasser gewaschen (jeder Waschvorgang dauerte 15 Minuten) und dann auf ein konstantes Gewicht getrocknet.

Beispiel 7

[0053] Die Wasserporösität des beschichteten medizinischen Gewebes aus Beispiel 6 wurde in einem Laborapparat, wie in den AAMI Standards & Recommended Procedures, 1989, Reference Book; und in „Evaluation of Tissue and Prosthetic Vascular Grafts“, S. 62, Charles Thomas, Herausgeber, Springfield, Illinois, 1962 beschrieben, bestimmt. In dem Wasserporösitätstest wurde das beschichtete medizinische Gewebe aus Beispiel 6 über einem Loch plaziert und eine Metallplatte, die ein konzentrisches Loch derselben Größe enthielt, über die Probe geklemmt. Es wurde Wasser gestattet durch das Gewebe zu fließen und der Druck wurde angeglichen bis der spezifische Testdruck erreicht war. Die Porösität wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Porösität} = Q/A$$

worin,

Q = die Flussrate durch die Probe in cc/Minute @ 120 mmHg und

A = die Querschnittsfläche in cm² des Loches ist.

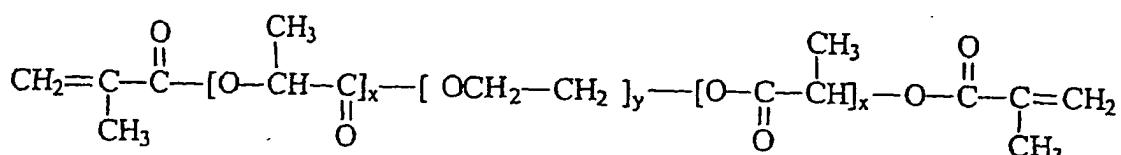
[0054] Die folgende Tabelle legt die Porösitätsdaten des medizinischen Gewebes dar, das mit dem Polymer D beschichtet ist.

Wasserporösität von hydrogelbeschichtetem, gesticktem Polyestergewebe

Probe	Anzahl der Beschichtungen	Versiegelungsmittel in Gew.% der Gesamtprobe	Porösität (ml/min/cm ²)
unbeschichtete Kontrolle			559,0
Probe 1 (20% Feststoffe)	1	20,7	0,0
Probe 2 (20% Feststoffe)	1	21,0	2,6
Probe 3 (20% Feststoffe)	2	29,9	0,0
Probe 4 (20% Feststoffe)	3	19,1	9,4

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, die kovalent vernetzbar ist, umfassend ein wasserunlösliches Copolymer, das (i) eine bioresorbierbare Region; (ii) eine hydrophile Region; und (iii) zwei vernetzbare funktionale Gruppen pro Polymerkette hat; worin das besagte Copolymer die folgende chemische Struktur hat:



worin x von 10 bis 50 und y von 50 bis 300 reicht; und das Verhältnis der besagten bioresorbierbaren Region zu der besagten hydrophilen Region von 10 : 1 bis 1 : 1 Gew.-% ist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, welche durch hochenergetische oder thermische Strahlung vernetzbar ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das besagte Copolymer in einem wässrigen Medium vernetzbar ist und das vernetzte Polymer ein Hydrogel bildet.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin das besagte Hydrogel als eine Beschichtung für eine medizinische Vorrichtung nützlich ist.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin das besagte Hydrogel als Verabreichungsvehikel für ein Medikament oder bioaktives Mittel nützlich ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, worin das besagte Medikament oder bioaktive Mittel aus der Gruppe ausgewählt wird, bestehend aus thromboresisten Mitteln, antibiotischen Mitteln, Antitumormitteln, antiviralen Mitteln, antiangiogenetischen Mitteln, angiogenetischen Mitteln, entzündungshemmenden Mitteln, zellzyklusregulierenden Mitteln, ihren Homologen, Derivaten, Fragmenten, pharmazeutischen Salzen und Kombinationen davon.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 5, worin das besagte Medikament oder bioaktive Mittel ausgewählt

ist aus der Gruppe antibiotischer Mittel, bestehend aus Penicillinen, Cephalosporinen, Vancomycinen, Aminoglycosiden, Quinolonen, Polymyxinen, Erythromycinen, Tetracyclinen, Chloramphenicolen, Clindamycinen, Lincomycinen, Sulfonamiden, ihren Homologen, Analogons, Fragmenten, Derivaten, pharmazeutischen Salzen und Mischungen davon.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 5, worin das besagte Medikament oder bioaktive Mittel ausgewählt ist aus der Gruppe von Antitumormitteln, bestehend aus Paclitaxel, Mechlorethamin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Melphalan, Ifosfamid, Methotrexat, 6-Mercaptopurin, 5-Fluoruracil, Cytarabin, Vinblastin, Vincristin, Etoposid, Doxorubicin, Daunomycin, Bleomycin, Mitomycin, Carmustin, Lomustin, Cisplatin, Interferon, Asparaginase, Tamoxifen, Flutamid, ihren Homologen, Analogons, Fragmenten, Derivaten, pharmazeutischen Salzen und Mischungen davon.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 5, worin das besagte Medikament oder bioaktive Mittel ausgewählt ist aus der Gruppe antiviraler Mittel, bestehend aus Amantadinen, Rimantadmen, Ribavirinen, Idoxuridinen, Vidarabinen, Trifluridinen, Acycloviren, Gancicloviren, Zidovudinen, Foscarneten, Interferonen, ihren Homologen, Analogons, Fragmenten, Derivaten, pharmazeutischen Salzen und Mischungen davon.

10. Medizinische Vorrichtung, die auf wenigstens einer Oberfläche eine bioresorbierbare Beschichtungszusammensetzung aufweist, wobei die besagte Zusammensetzung ein Hydrogel umfasst, das durch die Vernetzung eines wasserunlöslichen Copolymers nach Anspruch 1 mit einem Vernetzungsmittel in einem wässrigen Medium gebildet wird.

11. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 10, gebildet aus einem implantierbaren Material.

12. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 10, worin die besagte Vorrichtung eine Endoprothese ist.

13. Medizinische Vorrichtung nach Anspruch 12, worin die besagte Endoprothese aus der Gruppe, bestehend aus Transplantaten, Stents und Transplantat-Stent-Vorrichtungen, ausgewählt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen