

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2578/89

(22) Anmeldetag: 10.11.1989

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1991

(45) Ausgabetag: 26. 8.1991

(51) Int.Cl.⁵ : **C08L 83/04**
C08K 9/04, A61L 27/00, 29/00,
//C08L 83/07

(73) Patentinhaber:

GREBER GERD DR.
A-2540 BAD VÖSLAU, NIEDERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

GREBER GERD DR.
BAD VÖSLAU, NIEDERÖSTERREICH (AT).
GRUBER HEINRICH DR.
WIEN (AT).
KAZEMI-SHIRAZI HELEN DIPL.ING.
WIEN (AT).

(54) GEWEBSVERTRÄGLICHE SILIKONKAUSCHUKE UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MODIFIZIERTEN SILICIUMDIOXIDEN

(57) Biokompatible Silikonkautschuke, die aus handelsüblichen Komponenten hergestellt werden können und als Füllstoffe modifizierte Siliciumdioxide mit über Organ-yl-Reste kovalent gebundenem Heparin bzw. Heparinoiden enthalten. Die modifizierten Füllstoffe werden durch Umsetzung von reaktive Gruppen (bspw. -COOH, -OH, Epoxid-Gruppen) enthaltenden Siliciumdioxiden mit Heparin bzw. geeigneten funktionellen Heparinoiden hergestellt.

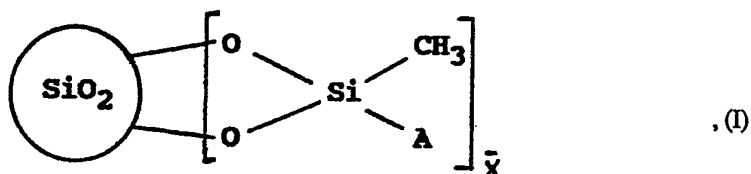
AT 393 129 B

Die Erfindung betrifft Silikonkautschuke für medizinische Anwendungen, die neben guten mechanischen Eigenschaften hervorragende Biokompatibilität aufweisen. Silikone besitzen nicht nur hohe thermische Stabilität und gute chemische Beständigkeit, sondern sind auch gut sauerstoffdurchlässig und physiologisch inert. Sie gehören daher zu den in der Medizin bevorzugt angewendeten Kunststoffen. Die medizinische Anwendung von Silikonen liegt hauptsächlich im Bereich der plastischen Chirurgie und Unfallchirurgie, wo sie z. B. als Brustprothesen und Prothesen für Gesichtsteile, wie Nasen, Ohren oder Kinn verwendet werden. Im kardiovaskulären Implantateinsatz wurden Silikonpolymere als Auskleidung für künstliche Herzen eingesetzt (Lit T. Akutsu et al., "Plastic materials used for Fabrication of blood pumps", Polymer Science and Technology 14, (1989) S. 119), in der Orthopädie als Gelenkersatz. Silikone werden auch als Materialien für künstliche Ventrikel, Blutschläuche, Spezialkatheter und Herzschrittmachergehäuse, sowie in der Ophthalmologie als Kontaklinen und Intraokularlinsen (Lit. H. Denffer et al., Fortschr. Ophthalmol. 83 (1986) 664) verwendet.

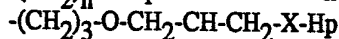
Diese Anwendungen sind jedoch häufig problematisch, da Silikonkautschuke nur mit Füllstoffen verwendet werden können. In reiner Form sind Silikonkautschuke praktisch unbrauchbar, da ihre mechanische Stabilität so gering ist, daß sie selbst für wenig beanspruchte Teile ungeeignet sind. Erst durch Zusatz von Füllstoffen erreicht man die notwendige mechanische Belastbarkeit, wobei je nach der Menge des Füllstoffes weichere oder härtere Materialien erhalten werden. Als Füllstoff für Silikonkautschuke werden praktisch ausschließlich synthetische Kieselsäure (z. B. "Aerosil" der Fa. Degussa) verwendet, mit denen man Silikone mit optimalen Eigenschaften erhält. Dies hat bei medizinischen Anwendungen jedoch einen gravierenden Nachteil: Während ungefüllte Silikonkautschuke wenig toxisch und relativ gut blutverträglich sind, verschlechtert sich die Biokompatibilität durch das zugemischte Siliciumdioxid drastisch (A. S. Chwala, J. Biomed. Mat. Res. 16, 501), sodaß sie für viele medizinische Zwecke nicht eingesetzt werden können.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Silikonkautschuke mit guter Biokompatibilität und gleichzeitig guten mechanischen Eigenschaften zugänglich zu machen. Es wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch Modifizierung der als Füllstoffe verwendeten Siliciumdioxide (SD) gelöst werden kann, wobei an die SD blutgerinnungshemmende Wirkstoffe kovalent gebunden werden.

Beansprucht werden neue, biokompatible, aus handelsüblichen Grundbestandteilen herstellbare Silikonkautschuke, die als Füllstoffe modifizierte Siliciumdioxide mit über einen Organyl-Rest kovalent gebundenem Heparin bzw. Heparinoiden I enthalten.



worin A

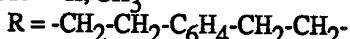


worin X = -CO-O-, -CO-NH-, -O-CO-, -NH-CO-, -NH-CO-O-, -NH-CO-NH-, -O-, -S-

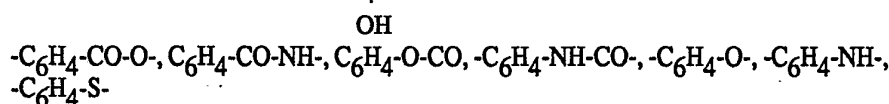
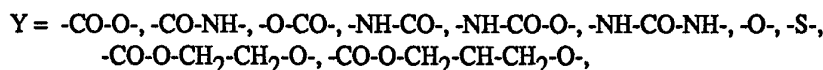
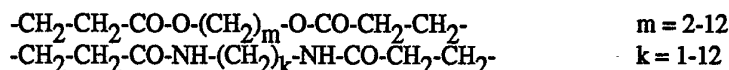
oder A = -R-(CH₂-CR¹)_z-H $z = 1-10000$



worin R¹ = H, CH₃



R² = H, CH₃

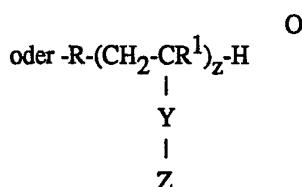
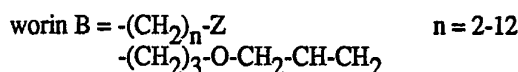
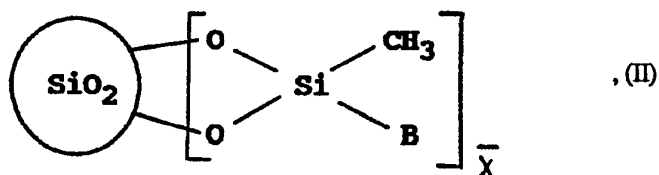


und Hp den Rest eines Heparins oder Heparinoids bedeutet.

Ausgangsprodukte zur Herstellung der Heparin- bzw. Heparinoidmodifizierten SD sind die nach der österreichischen Patentanmeldung 2743/87 vom 16. 10. 1987 (Anmelder Dr. Gerd Greber) zugänglichen, reaktive Gruppen enthaltenden SD. Diese werden durch Umsetzung von SD mit Methylchlorosilan und anschließende Addition der H-Si-Gruppen an Mehrfachbindungen enthaltende Verbindungen hergestellt, die noch andere reaktive Gruppen - bspw. polymerisierbare Doppelbindungen, HO-, COOH-, H₂N-, Epoxid-Gruppen - enthalten (vgl. Beispiel 1a, b).

Durch Umsetzung dieser reaktiven SD mit geeigneten funktionellen Wirkstoffen lassen sich auch biologisch aktive Verbindungen, wie Antikoagulantien - kovalent an das Siliciumdioxid binden.

Das Verfahren zur Herstellung der neuen biokompatiblen Silikonkautschuke ist dadurch gekennzeichnet, daß man reaktive Gruppen enthaltende Siliciumdioxide



worin Z = -COOH, -OH, -SH, -NH₂, -NCO, -Cl, -Br, und R, R¹ und Y obige Bedeutung haben, mit Heparin oder geeigneten funktionellen Heparinoiden umgesetzt, den so erhaltenen modifizierten Füllstoff mit handelsüblichen Komponenten additions- oder kondensationsvernetzender Silikonkautschuke vermischt und gegebenenfalls nach Zusatz bekannter Additive nach bekannten Verfahren aushärtet.

Als modifizierte SD können SD mit HOOC-, ROOC-, Epoxid-, NCO-, HO-, HS-, oder H₂N-Gruppen eingesetzt werden. Bevorzugt sind SD, die mit reaktiven Gruppen enthaltenden Monomeren gepropft sind, z. B. mit (Methyl)acrylsäure(estern), Hydroxethylmethacrylat, Glycidyl-methacrylat, Vinylisocyanat, reaktiven Styrolderivaten, 4-Aminostyrol, 4-Hydroxystyrol oder deren Vorstufen. Dadurch wird bei der anschließenden Kondensation mit dem Antikoagulans ein Konzentrationseffekt erzielt.

Als blutgerinnungshemmende Wirkstoffe werden direkte Antikoagulantien eingesetzt, z. B. Heparin oder wegen der leichteren Zugänglichkeit bevorzugt Heparinoide, z. B. Schwefelsäureester der Amylose, Cellulose, der Alginsäure, des Xylans oder anderer Pentosane, des Dextrans, Chitins, Pektins, Chondroitins u. a. Heparin und die genannten Heparinoide besitzen freie HO-Gruppen, die mit den geeigneten funktionellen SD-Derivaten umgesetzt werden können, bspw. mit HOOC- oder Epoxid-Gruppen enthaltenden SD. HOOC-Gruppen enthaltende Heparinoide können bspw. mit HO- oder H₂N-Gruppen enthaltenden SD kondensiert werden.

Erfindungsgemäß wird z. B. Acrylsäure-modifiziertes SD in einem Lösungsmittel suspendiert und mit einem

Antikoagulans, das HO-Gruppen enthält, in heterogener Reaktion bei Temperaturen von 50 - 150 °C unter gutem Rühren verestert - gegebenenfalls in Gegenwart eines Veresterungskatalysators -, wobei das bei der Reaktion gebildete Wasser kontinuierlich aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird, bspw. durch Abdestillation, Zusatz von wasserentziehenden Mitteln oder durch azeotrope Destillation mit einem Lösungsmittel, das ein Azeotrop mit Wasser bildet, über einen Wasserabscheider.

Bevorzugt wird die Veresterung nach EINHORN durchgeführt. Dazu werden die HOOC-Gruppen des Acrylsäure-modifizierten SD zuerst nach bekannten Methoden in Carbonsäurechlorid-Gruppen übergeführt, bspw. mit Thionylchlorid in Benzol als Lösungsmittel. Nach dem Abfiltrieren wird das ClOC-Gruppen enthaltende SD mit dem HO-Gruppen enthaltenden Antikoagulans in heterogener Reaktion in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base zur Bindung des abgespaltenen HCl kondensiert. Zweckmäßig werden Lösungsmittel verwendet, die zugleich auch HCl-Fänger sind, bspw. Pyridin oder Triethylamin.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Produkt abfiltriert und nach dem Auswaschen unumgesetzten Antikoagulans getrocknet.

Die Modifizierung von SD mit Antikoagulantien kann aber auch so durchgeführt werden, daß man den Wirkstoff - bspw. Amylose-Schwefelsäureester - mit einem C-C-Doppelbindungen enthaltenden Reagens, wie z. B. Acrylsäure, Allylglycidylether, Vinylisocyanat oder Allylalkohol, umsetzt und dann an das H-Si-Gruppen enthaltende SD (vgl. österr. Patentanmeldung AZ 2743/87-1 vom 16. 10. 1987) addiert.

Das modifizierte SD wird als Füllstoff in bekannter Weise mit den Komponenten von additions- oder kondensationsvernetzenden Silikonkautschuken vermischt, wobei je nach der gewünschten Festigkeit des Kautschukes Mengen von 3 % - 30 % eingesetzt werden. Nach der Aushärtung resultieren Silikonkautschuke mit hervorragender Gewebsverträglichkeit. Untersuchungen des Zellwachstums von bovinen aortalen Endothelzellen auf Probefolien dieser Silikone zeigten praktisch die gleiche Wachstumskinetik wie beim ungestörten Wachstum der Zellen auf einer Kulturplatte. Dagegen war bei einem sonst identischen Silikonkautschuk mit nicht modifiziertem SD als Füllstoff eine deutliche Wachstumshemmung festzustellen, sowie in rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen eine große Anzahl toter Zellen zu beobachten.

Beispiele

Die Silylierung von Siliciumdioxid mit Dichlormethylsilan, sowie die Einführung von reaktiven Gruppen in das H-Si-modifizierte SD durch Hydrosilylierungsreaktionen sind in den Beispielen der oben genannten Patentanmeldung beschrieben. Als Antikoagulantien für die Bindung an modifizierte SD werden käufliches Heparin, Chondroitinschwefelsäure sowie die Heparinoide Amylose-Schwefelsäureester, Xylan-Schwefelsäureester und Cellulose-Schwefelsäureester verwendet. Diese Heparinoide sind literaturbekannt und können nach E. Husemann et al., (Z. Naturforsch. 1 (1946) 584) aus den entsprechenden Polysacchariden und Chlorsulfonsäure hergestellt werden.

Beispiel 1

Bindung von Amylose-Schwefelsäureester an Acrylsäuregepfropftes SD

a) Herstellung von Amylose-Schwefelsäureester

In einem 250 ml Dreihalskolben werden 60 ml wasserfreies Pyridin vorgelegt und bei 0 - 5 °C innerhalb von 3 h unter Rühren 14 ml Chlorsulfonsäure zugetropft. Dann werden 3 g getrocknete Amylose zugegeben, langsam auf 100 °C erhitzt und 6 h bei dieser Temperatur gerührt. Das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen auf 200 ml Eiswasser gegossen und nach dem Abfiltrieren das Pyridinsalz des Amylose-Schwefelsäureesters mit Ethanol aus der wäßrigen Lösung ausgefällt. Zur Überführung in das Natrium-Salz wird das Pyridinium-Salz in Wasser gelöst, mit NaOH alkalisch eingestellt und das Na-Salz mit Ethanol ausgefällt, abfiltriert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,5 g, Schwefel-Gehalt: 17,3 %.

b) Copolymerisation von DVB-SD mit Acrylsäure

In einem 250 ml Kolben mit Rührer, Rückflußkühler und 2 Tropftrichtern werden 6 g Divinylbenzol-modifiziertes SD (Belegung 0,24 mval C-C-Doppelbindungen/g) in 70 ml wasserfreiem Methanol suspendiert und unter Rühren und Stickstoffspülung auf 60 °C erwärmt. Ein Tropftrichter wird mit 30 ml Acrylsäure, der andere mit einer Lösung von 1,5 g Azodiisobutyronitril in 50 ml wasserfreiem Methanol gefüllt. Die Acrylsäure und die Initiatorlösung werden in 8 Portionen stundenweise zugesetzt und dann noch 16 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird abfiltriert und die homopolymere Acrylsäure mit wäßriger Bicarbonat-Lösung extrahiert. Das Produkt wird mit 0,5 n Salzsäure gerührt, abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 4,9 g, Polymerbelegung 27 %.

c) Bindung von Amylose-Schwefelsäureester an Acrylsäuremodifiziertes SD

3 g Acrylsäure-modifiziertes SD werden in einem Gemisch aus 5 ml Benzol, 5 ml Thionylchlorid und einigen Tropfen Pyridin 3 h unter Rückfluß gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid und Benzol werden abdestilliert, der Rückstand in 20 ml wasserfreiem Pyridin suspendiert und bei 0 - 5 °C das nach a) erhaltene Reaktionsgemisch (Pyridinsalz des Amylose-Schwefelsäureesters) ohne Aufarbeitung zugegeben. Das Gemisch wird 24 h bei 20 °C gerührt, und 50 ml Wasser zugegeben. Das Produkt wird abfiltriert, mehrmals mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,4 g, Polymerbelegung 35%.

d) Herstellung eines biokompatiblen Silikonkautschukes

In ein Gemisch aus einer handelsüblichen H-Si- und Si-Vinylkomponente werden 10 % des nach 1c erhaltenen modifizierten SD eingearbeitet und nach Herstellervorschrift ausgehärtet.

Beispiel 2

Bindung von Xylan-Schwefelsäureester an Acrylsäure-modifiziertes SD

Xylan-Schwefelsäureester mit einem S-Gehalt von 17,2 % wird analog Beispiel 1a aus 6 g Xylan, 28 ml Chlorsulfonsäure und 120 ml Pyridin erhalten (vgl. die oben zitierte Literatur). Zur Bindung dieses Xylan-Schwefelsäureesters an Acrylsäuremodifiziertes SD wird die Vorgangsweise von Beispiel 1 wiederholt, mit dem Unterschied, daß 5 g Acrylsäuremodifiziertes SD eingesetzt werden.

Ausbeute: 6,2 g, Polymerbelegung 42 %.

Beispiel 3

Bindung von Cellulose-Schwefelsäureester an Acrylsäuremodifiziertes SD

Celluloseschwefelsäureester mit einem S-Gehalt von 18,5 % wird analog Beispiel 1a aus 3 g Cellulose, 14 ml Chlorsulfonsäure und 60 ml Pyridin erhalten. Zur Bindung dieses Cellulose-Schwefelsäureesters an Acrylsäuremodifiziertes SD wird die Vorgangsweise vom Beispiel 1c wiederholt mit dem Unterschied, daß 2 g Acrylsäuremodifiziertes SD eingesetzt werden.

Ausbeute: 3,3 g, Polymerbelegung 38 %.

Beispiel 4

Bindung von Heparin an Acrylsäure-modifiziertes SD

1 g Acrylsäure-modifiziertes SD (vgl. Beispiel 1a) werden in einem Gemisch aus 3 ml Benzol, 3 ml Thionylchlorid und einigen Tropfen Pyridin 3 h unter Rückfluß gerührt. Das überschüssige Thionylchlorid und Benzol werden abdestilliert, der Rückstand in 10 ml wasserfreiem Pyridin suspendiert und bei 0 - 5 °C 0,5 g Heparin zugegeben. Das Gemisch wird 24 h bei 20 °C gerührt, und 50 ml Wasser zugegeben. Das Produkt wird abfiltriert, mehrmals mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,2 g, Polymerbelegung 35 %.

Beispiel 5

Bindung von Amylose-Schwefelsäureester an Methacrylsäuremodifiziertes SD

Die Vorgangsweise von Beispiel 1a, b und c wird wiederholt, mit dem Unterschied, daß bei der Modifizierung von SD Methacrylsäure anstelle von Acrylsäure eingesetzt wird.

Ausbeute: 3,5 g, Polymerbelegung 39 %.

Beispiel 6

Bindung von Amylose-Schwefelsäureester an Glycidylmethacrylatmodifiziertes SD

Zur Herstellung von Glycidylmethacrylat-modifiziertem SD wird die Vorgangsweise von Beispiel 1b wiederholt, mit dem Unterschied, daß Glycidylmethacrylat anstelle von Acrylsäure eingesetzt wird. 3 g Glycidylmethacrylat-modifiziertes SD werden in 20 ml wasserfreiem Dioxan suspendiert und nach Zusatz von einigen Tropfen Bortrifluorid-Etherat als Katalysator 5 g Amyloseschwefelsäureester zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 Stunden bei 50 °C gerührt. Das Produkt wird abfiltriert und nach Auswaschen des unumgesetzten Amylose-Schwefelsäureesters im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 4,2 g, Polymerbelegung 45 %.

Beispiel 7

Bindung von Amylose-Schwefelsäureester an Hydroxyethylmethacrylatmodifiziertes SD

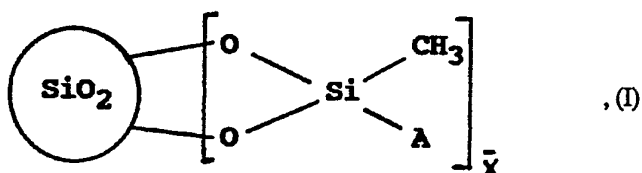
Zur Herstellung von Hydroxyethylmethacrylat-modifiziertem SD wird die Vorgangsweise von Beispiel 1b wiederholt, mit dem Unterschied, daß Hydroxyethylmethacrylat anstelle von Acrylsäure eingesetzt wird.

5 g Hydroxyethylmethacrylat-modifiziertes SD werden in 20 ml wasserfreiem Dioxan suspendiert und 5 g Amylose-Schwefelsäureester zugegeben. Nach Zusatz von 5 g Dicyclohexylcarbodiimid als Kondensationsmittel wird 5 h gerührt, das Produkt abfiltriert, und nach Auswaschen der nicht umgesetzten Reagentien im Vakuum getrocknet.

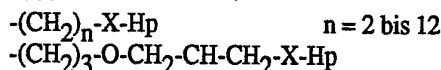
Ausbeute: 6,4 g, Polymerbelegung 48 %.

PATENTANSPRÜCHE

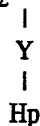
1. Biokompatible, aus handelsüblichen Grundbestandteilen herstellbare Silikonkautschuke, die als Füllstoffe modifizierte Siliciumdioxide mit über einen Organyl-Rest kovalent gebundenem Heparin bzw. Heparinoiden I enthalten



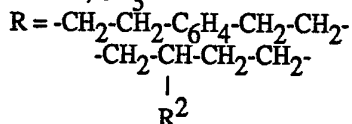
worin A



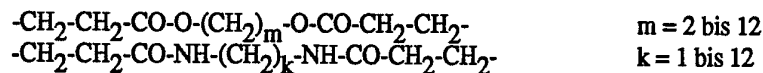
worin X = -CO-O-, -CO-NH-, -O-CO-, -NH-CO-, -NH-CO-O-, -NH-CO-NH-, -O-, -S-
oder A = -R-(CH₂-CR¹)_z-H $z = 1 \text{ bis } 10000$



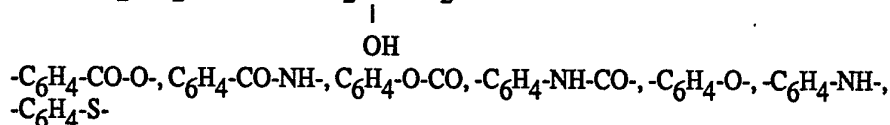
worin R¹ = H, CH₃



R² = H, CH₃

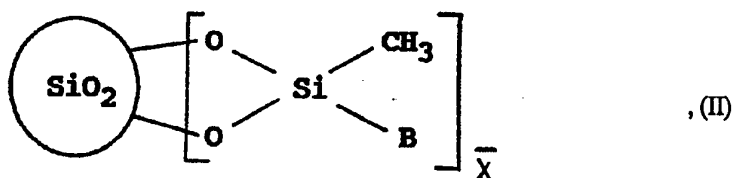


Y = -CO-O-, -CO-NH-, -O-CO-, -NH-CO-, -NH-CO-O-, -NH-CO-NH-, -O-, -S-,
-CO-O-CH₂-CH₂-O-, -CO-O-CH₂-CH-CH₂-O-,

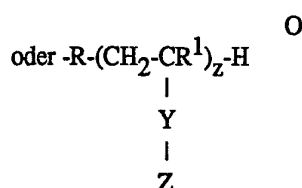


und Hp den Rest eines Heparins oder Heparinoids bedeutet.

2. Verfahren zur Herstellung von neuen, modifizierten Siliciumdioxiden, die als Füllstoffe für Silikonkautschuke nach Anspruch 1 geeignet sind, mit über einen Organyl-Rest kovalent gebundenem Heparin bzw. einem Heparinoid, dadurch gekennzeichnet, daß man reaktive Gruppen enthaltende Siliciumdioxide



worin B = $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$ $n = 2 \text{ bis } 12$
 $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$



worin Z = $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NCO}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, und R, R¹ und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Heparin oder geeigneten funktionellen Heparinoiden, gegebenenfalls nach Zusatz bekannter Additive umgesetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Acrylsäure-modifizierte Siliciumdioxide mit Heparin bzw. Heparinoiden umgesetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Methacrylsäure-modifizierte Siliciumdioxide mit Heparin bzw. Heparinoiden umgesetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Glycidylmethacrylat-modifizierte Siliciumdioxide mit Heparin bzw. Heparinoiden umgesetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Allylglycidylether-modifizierte Siliciumdioxide mit Heparin bzw. Heparinoiden umgesetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Hydroxyethylmethacrylat-modifizierte Siliciumdioxide mit Heparin bzw. Heparinoiden umgesetzt.

8. Silikonkautschuke nach Anspruch 1, die einen nach einem der Ansprüche 2 bis 7 erhaltenen Füllstoff enthalten.