



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 19 766 T2 2006.01.19

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 210 954 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 19 766.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/ES00/00335

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 956 531.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/017578

(86) PCT-Anmeldetag: 01.09.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 15.03.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 05.06.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 27.04.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 19.01.2006

(51) Int Cl.⁸: A61L 33/14 (2006.01)

C07C 69/76 (2006.01)

C08L 33/04 (2006.01)

C08L 35/02 (2006.01)

A61L 33/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9902013 03.09.1999 ES

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

J. Uriach y Compania S.A., Palau-solita i Plegamans, Barcelona, ES

(72) Erfinder:

GALLARDO RUIZ, Alberto, E-28046 Madrid, ES;
RODRIGUEZ CRESPO, Gema, E-28027 Madrid, ES;
SAN ROMAN DEL BARRIO, Julio, E-28290 Las Matas, ES

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(54) Bezeichnung: TRIFLUSAL ODER HTB TRAGENDE BIOKOMPATIBLE POLYMERSYSTEME

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] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Reihe von biokompatiblen Polymersystemen und insbesondere eine neue Reihe von biokompatiblen Polymersystemen, die Trifusal oder HTB tragen. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren für deren Herstellung sowie deren Verwendungen, insbesondere als Beschichtungen für Prothesen und andere Vorrichtungen, die während der Anwendung mit Blut in Kontakt sind.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Die Anwendung von synthetischen Materialien auf dem Gebiet von cardiovasculärer Chirurgie und insbesondere beim Wiederaufbau des Blutgefäßsystems war einer der größten Fortschritte auf diesem Gebiet. Die angewendeten Materialien müssen nicht nur geeignete physikochemische Eigenschaften, wie Biegsamkeit, hydrolytische Stabilität und Ermüdungsfestigkeit, besitzen, sondern es ist wesentlich, dass sie eine gute Biokompatibilität und Hämkompatibilität zeigen. Der Kontakt der prosthetischen Vorrichtungen mit dem Blutstrom führt zur Abscheidung von plasmatischen Proteinen auf der Oberfläche des Materials und zu der Aktivierung der Gerinnungskaskade, die eine thrombogene Oberfläche erzeugt.

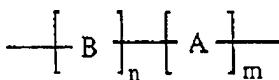
[0003] Bislang wurde kein Material gefunden, das in strengem Sinn als nicht thrombogen betrachtet werden kann, obwohl bestimmte Materialien mit Erfolg bei der Herstellung von Blutgefäßprothesen mit großem Durchmesser (> 6 mm) verwendet wurden. Somit wurden beispielsweise während der letzten Jahrzehnte kommerziell erhältliche synthetische Blutgefäßimplantate, die hauptsächlich auf Netzen, gewebt oder geknüpft mit Polyester-(DacronTM), Polyamid-(NylonTM) oder Polytetrafluorethylen-(PTFE, TeflonTM) fasern, basieren, sowie poröse expandierte bzw. geschäumte PTFE-(GoretexTM)systeme verwendet. Während sich dieser Prothesentyp relativ gut eignet, wenn er zum Ersatz von Blutgefäßen mit großem Durchmesser verwendet wird, ist die Ausfallrate kurz- oder mittelfristig aufgrund des Auftretens von Thrombose sehr hoch, wenn sie zum Austausch von Blutgefäßen mit kleinem oder mittlerem Kaliber genutzt werden. Es ist deshalb noch notwendig, die Materialien, die bis jetzt für diese Art von Anwendungen verwendet wurden, zu verbessern.

[0004] Trifusal, dessen chemischer Name 2-Acetoxy-4-trifluormethylbenzoësäure ist, ist ein Thrombozytenaggregationshemmer, der für die Behandlung von thromboembolischen Störungen vermarktet wird. Sein Hauptmetabolit, bekannt durch das Acronym HTB, und dessen chemischer Name ist 2-Hydroxy-4-trifluormethylbenzoësäure, zeigt auch eine starke Thrombozytenaggregationshemmungswirkung. Beide Verbindungen werden in dem Patent US-4096252 offenbart.

[0005] Die vorliegende Erfindung stellt eine neue Reihe von biokompatiblen polymeren Derivaten bereit, die Trifusal oder HTB tragen, welche, wenn als Beschichtungen für die Oberfläche von Prothesen und anderen Vorrichtungen, die während der Anwendung mit Blut in Kontakt sind, verwendet, die thrombogenen Eigenschaften der Vorrichtungen verbessern.

Beschreibung der Erfindung

[0006] Die vorliegende Erfindung betrifft eine polymere Verbindung der allgemeinen Formel I



(I)

worin:

A einen Rest eines polymerisierbaren Acryl- oder Vinylmonomers wiedergibt, das Trifusal oder HTB trägt, wobei Trifusal oder HTB an den Überrest des Monomermoleküls durch eine in vivo hydrolysierbare kovalente Bindung gebunden sind;

B einen Rest eines zweiten polymerisierbaren Monomers wiedergibt;

m und n die Molenbrüche der Monomere A und B in dem Polymer wiedergeben, sodass $m + n$ immer 1 ist und m immer von 0 verschieden ist;

und worin die Einheiten A und B in dem Polymer statistisch verteilt sind.

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer polymeren Verbindung der Formel I, das die radikalische Polymerisation von einem Monomer A und gegebenenfalls einem zweiten Monomer B in den Molenbrüchen m bzw. n in Gegenwart eines Polymerisationsstarters in einem geeigneten Lö-

sungsmittel umfasst.

[0008] Wie vorstehend erwähnt, sind die erfindungsgemäßen polymeren Verbindungen als Beschichtungen für die Oberfläche von synthetischen Materialien oder Materialien von nicht biologischem Ursprung (auf die wir uns insgesamt innerhalb der vorliegenden Beschreibung als nicht biologische Materialien beziehen werden) verwendbar, welche bei der Verwendung mit Blut in Kontakt sind. Aufgrund der Tatsache, dass die erfindungsgemäßen Polymere Triflusal- oder HTB-Verbindungen mit starker antiaggregierender Wirksamkeit tragen, die allmählich durch die Hydrolyse der kovalenten Bindung, die sie mit dem Rest des polymeren Systems verbindet, freigesetzt werden, verbessert die Anwendung der erfindungsgemäßen Polymere auf die Oberfläche der nicht biologischen Materialien deren thrombogene Eigenschaften. Die erfindungsgemäßen polymeren Verbindungen können im Prinzip verwendet werden, um eine beliebige Vorrichtung oder einen beliebigen Gegenstand mit einer während der Anwendung mit Blut in Kontakt kommenden Oberfläche zu beschichten, und insbesondere zum Beschichten von Blutgefäßprothesen, vor allem jene von kleinem oder mittlerem Kaliber, sowie künstliche Herzklappen und Stents oder Blutgefäßfedern, die bei arteriosklerotischen Vorgängen eingesetzt werden.

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb auch die Verwendung einer polymeren Verbindung der Formel I als Beschichtung für nicht biologische Materialien und insbesondere als Beschichtung für Blutgefäßprothesen, künstliche Herzklappen und Stents.

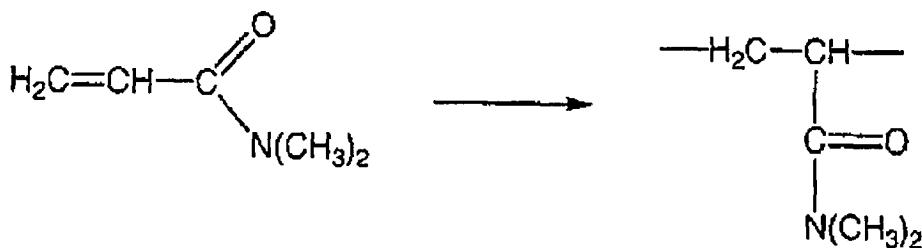
[0010] Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Triflusal oder HTB für die Herstellung von biokompatiblen polymeren Verbindungen zum Beschichten nicht biologischer Materialien, insbesondere Blutgefäßprothesen, künstliche Herzklappen und Stents.

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin eine Vorrichtung oder einen Gegenstand, die eine mit Blut während der Anwendung in Kontakt kommende Oberfläche eines nicht biologischen Materials umfassen, beschichtet mit einem Polymer, das Triflusal oder HTB der Formel I trägt, und insbesondere Blutgefäßprothesen, künstliche Herzklappen und Stents, die mit einem Polymer, das Triflusal oder HTB der Formel I trägt, beschichtet sind.

[0012] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zum Herstellen der Vorrichtungen und Gegenstände, das Beschichten der gewünschten Vorrichtung oder des gewünschten Gegenstands mit einem Polymer, das Triflusal oder HTB der Formel I trägt, umfasst.

[0013] Bei den erfindungsgemäßen polymeren Verbindungen werden Triflusal oder HTB mit dem Rest des polymeren Systems durch hydrolysierbare kovalente Bindungen verbunden. Wie vorstehend erwähnt, werden Triflusal oder HTB allmählich durch die Hydrolyse der kovalenten Bindungen freigesetzt. Aufgrund dessen können die erfindungsgemäßen polymeren Verbindungen auch als gesteuerte Freisetzungssysteme für Triflusal oder HTB verwendet werden und können deshalb für die Behandlung oder Verhinderung von allen jenen Erkrankungen, für die Triflusal oder HTB angezeigt sind, verwendbar sein. Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb die Anwendung einer polymeren Verbindung der Formel I als ein gesteuertes Freisetzungssystem für Triflusal oder HTB mit einem therapeutischen Nutzen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung einer polymeren Verbindung der Formel I für die Herstellung eines Medikaments für die Behandlung oder Verhinderung der Störungen, für die Triflusal oder HTB angezeigt sind, und insbesondere für die Behandlung oder Verhinderung von thromboembolischen Störungen. Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine polymere Verbindung der Formel I und einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Exzipienten umfasst. Die Zusammensetzungen können gemäß herkömmlichen Verfahren, die dem Fachmann gut bekannt sind, hergestellt werden.

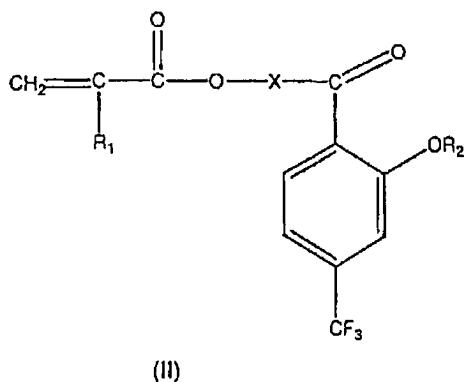
[0014] Innerhalb der gesamten vorliegenden Beschreibung und insbesondere in Formel I sollte der Begriff Rest eines polymerisierbaren Monomers, ob acrylischen, vinylischen oder von einem anderen Typ, als der Rest verstanden werden, der sich aus der Polymerisation des entsprechenden Monomers ergibt. Wenn somit das polymerisierbare, B entsprechende Monomer N,N-Dimethylacrylamid ist, gibt in Formel I B tatsächlich den Rest des einmal polymerisierten Monomers, wie nachstehend gezeigt, wieder:



„Polymerisierbare Monomervorstufe von B in Formel I“ „B (Rest des Monomers nach Polymerisation)“

[0015] Sofern nicht anders ausgewiesen, bezieht sich die Nomenklatur A und B durch die vorliegende Beschreibung unterschiedslos auf das polymerisierbare Monomer oder den entsprechenden polymerisierten Rest in dem Polymer der Formel I.

[0016] In Formel I gibt A einen Rest eines polymerisierbaren acrylischen oder vinylischen Monomers, das Trifusal oder HTB trägt, wieder. Der Ausdruck „Tragen von Trifusal oder HTB“ bedeutet, dass das Monomer ein Molekül von Trifusal oder HTB, verbunden an den Rest der acrylischen oder vinylischen Einheit durch eine kovalente Bindung, die in vivo hydrolysierbar ist, d.h. unter physiologischen Bedingungen, umfasst. Eine bevorzugte Gruppe von Trifusal oder HTB tragenden Monomeren für die Herstellung der Polymere der Formel I sind jene, die Formel II entsprechen:



worin:

R₁ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl wiedergibt;
R₂ -COCH₃ oder Wasserstoff wiedergibt;
X -(CH₂CH₂O)_p- wiedergibt und
p eine ganze Zahl von 1 bis 100 wiedergibt.

[0017] Innerhalb der Verbindungen der Formel II sind jene Verbindungen, worin R₁ Methyl wiedergibt und p 1 wiedergibt, besonders bevorzugt.

[0018] Die Trifusal oder HTB tragenden Monomere, die für die Herstellung der Polymere der Formel I verwendbar sind, sind neu und bilden einen weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung.

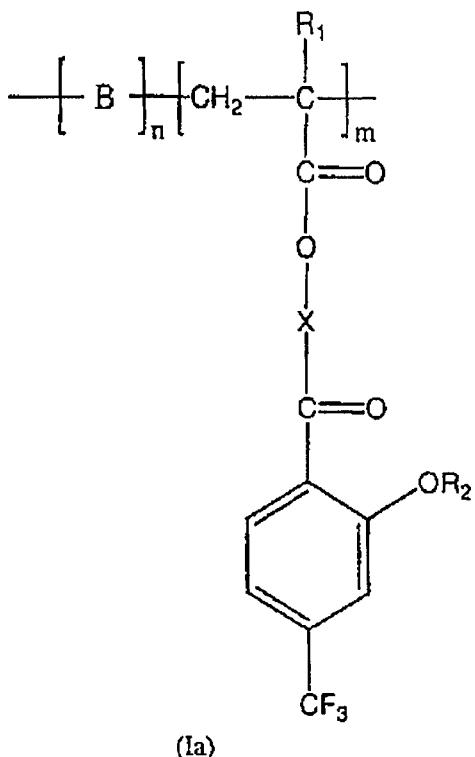
[0019] Bezuglich B gibt dies einen Rest eines zweiten polymerisierbaren Monomers wieder, sodass, wenn B in einer polymeren Verbindung der Formel I vorliegt (d.h. wenn n von 0 verschieden ist), ist die erhaltene Verbindung ein Copolymer, wohingegen, wenn B nicht vorliegt (d.h. wenn n 0 ist), die erhaltene Verbindung ein Homopolymer ist. Beispiele für mögliche Bedeutungen für B schließen unter anderem Methacrylsäure-2-hydroxyethylester, Methacrylsäuremethylester, Acrylsäuremethylester, N-Vinylpyrrolidon, Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylamid, N,N-Dimethylacrylamid, Vinylacetat und 2-Acylamido-2-methylpropansulfonsäure ein. Weiterhin kann Monomer B auch weiteres polymerisierbares Trifusal oder HTB tragendes Monomer sein.

[0020] Obwohl die vorliegende Erfindung alle vorstehend erwähnten Verbindungen umfasst, sind eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen der vorliegenden Erfindung jene polymeren Verbindungen der Formel I, worin die hydrolysierbare kovalente Bindung, durch die Trifusal oder HTB gebunden sind, eine Carbonsäureesterbindung ist.

[0021] Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind jene Verbindungen der Formel I, worin n 0 wiedergibt.

[0022] Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind jene Verbindungen der Formel I, worin n von 0 verschieden ist.

[0023] Eine bevorzugtere Gruppe von Verbindungen der Formel I sind jene polymeren Verbindungen, die der relativen Formel Ia entsprechen:



worin

R₁ Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl wiedergibt;

R₂ -COCH₃ oder Wasserstoff wiedergibt;

X -(CH₂CH₂O)_p wiedergibt;

p eine ganze Zahl von 1 bis 100 wiedergibt und

B, m und n die vorstehend beschriebene Bedeutung aufweisen.

[0024] Eine noch bevorzugtere Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen sind jene Verbindungen der Formel Ia, worin R₁ Methyl wiedergibt und p 1 wiedergibt.

[0025] Eine besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind jene Verbindungen der Formel Ia, worin R₁ Methyl wiedergibt, p 1 wiedergibt und n 0 wiedergibt.

[0026] Eine weitere besonders bevorzugte Gruppe von Verbindungen sind jene Verbindungen der Formel Ia, worin R₁ Methyl wiedergibt, p 1 wiedergibt und n von 0 verschieden ist. Innerhalb dieser Gruppe von Verbindungen sind jene Verbindungen, worin B einen Rest von Methacrylsäure-2-hydroxyethylester, Methacrylsäuremethylester, Acrylsäuremethylester, N-Vinylpyrrolidon, Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylamid, N,N-Dimethylacrylamid, Vinylacetat und 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure wiedergibt, bevorzugt, und jene Verbindungen, worin B einen Rest von N,N-Dimethylacrylamid oder 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure wiedergibt, sind noch bevorzugter.

[0027] Das Molekulargewicht der erfindungsgemäßen polymeren Verbindungen kann innerhalb eines breiten Bereichs variieren, was zur Verwendung als Beschichtungen für nicht biologische Materialien bevorzugt ist, deren polymere Verbindungen der Formel I ein mittleres Molekulargewicht zwischen 10000 und 100000 Dalton aufweisen.

[0028] Die polymeren Verbindungen der Formel I können durch beliebige der bekannten Verfahren von radi-

kalischer Polymerisation hergestellt werden. Beispielsweise können sie durch Polymerisation in einer Lösung des gewünschten Monomers oder Monomere in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart eines Polymerisationsstarters hergestellt werden. Die Polymerisation muss in Abwesenheit von Sauerstoff ausgeführt werden.

[0029] Als Starter kann eine beliebige in der Literatur für einen solchen Zweck beschriebene Verbindung verwendet werden, beispielsweise Benzoylperoxid, Lauroylperoxid, Cumolperoxid, Perbenzoësäurebutylester, 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN) oder 2,2'-Azobisisopentansäure, unter denen Benzoylperoxid und 2,2'-Azobisisobutyronitril bevorzugt sind. Die zu verwendende Startermenge wird von dem Molekulargewicht abhängen, das man zu erhalten wünscht, und wird leicht durch den Fachmann bestimmt werden.

[0030] Das zum Ausführen der Polymerisation verwendete Lösungsmittel kann in Abhängigkeit von der Beschaffenheit der angewendeten Monomere variieren; jeder Fachmann wird in der Lage sein, leicht das geeignete Lösungsmittel für jeden Fall zu bestimmen. Auf jeden Fall können wir als Beispiele für geeignete Lösungsmittel Dioxan, Dimethylformamid, Isopropanol, Dioxan/Wasser-Gemische, Chloroform, Dimethylsulfoxid, Aceton, Aceton/Dioxan-Gemische und Aceton/Wasser-Gemische, unter denen die Anwendung von polaren Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, oder Lösungsmitteln, wie Dioxan oder Dioxan/Wasser-Gemischen, die reich an Dioxan sind, bevorzugt sind, erwähnen.

[0031] Die Reaktionstemperatur wird von dem verwendeten Starter abhängen und wird auch ein bestimmender Faktor bei dem Molekulargewicht des erhaltenen polymeren Systems sein, wie dem Fachmann bekannt sein wird; im Allgemeinen wird eine Temperatur zwischen 50 und 70°C geeignet sein.

[0032] Die für die Polymerisation erforderliche Zeit ist nicht zu lang aufgrund der Beschaffenheit der radikalischen Polymerisationsreaktionen und der Tatsache, dass sie die Kettenadditionsreaktionen darstellen; im Allgemeinen haben wir gefunden, dass Polymerisationszeiten zwischen 6 bis 24 Stunden ausreichend sind, um hohe Monomer-zu-Polymer-System-Umsätze zu erreichen, obwohl in einigen Fällen längere Polymerisationszeiten notwendig sein könnten.

[0033] Die Polymere der Formel I werden schließlich unter Verwendung herkömmlicher Verfahren, beispielsweise durch Ausfällung in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethanol, Methanol, Isopropanol, Hexan, Heptan oder Diethylether, isoliert. Im Allgemeinen ist es ratsam, ein Verhältnis von hoher Ausfällung/Lösung anzuwenden, d.h. mindestens zehnfach des Volumens des ausgefallenen Stoffes bezüglich des Volumens der Lösung, um gute Ausfällung zu garantieren.

[0034] Die Triflusal oder HTB tragenden acrylischen oder vinylischen Monomere können im Allgemeinen durch die Bildung einer kovalenten Bindung zwischen einem Acryl- oder Vinylerivat und Triflusal oder HTB oder einem reaktiven Derivat davon hergestellt werden, gefolgt von ähnlichen Verfahren zu jenen, die in der Literatur für die Herstellung der kovalenten Bindungen des Typs beschrieben werden.

[0035] Verfahren zum Herstellen von Triflusal oder HTB werden in dem vorstehend erwähnten US-Patent (US 4096252) beschrieben.

[0036] Wie vorstehend ausgewiesen, können die erfindungsgemäßen polymeren Verbindungen als Beschichtungen für nicht biologische Materialien, wie Prothesen, Stents und dergleichen, unter Verbessern der thrombogenen Eigenschaften der Materialien verwendet werden. Die Beschichtungen können im Allgemeinen durch Eintauchen der zu beschichtenden Oberfläche in eine verdünnte Lösung, beispielsweise 1 bis 2 % Gewicht/Volumen des gewünschten Polymers, in ein geeignetes Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Ethanol, Wasser/Ethanol-Gemische und Dioxan/Ethanol-Gemische, hergestellt werden.

[0037] Kurzbeschreibung der Figuren:

[0038] [Fig. 1](#) zeigt die Synthese des in Beispiel 1 beschriebenen Triflusal tragenden Monomers;

[0039] [Fig. 2](#) zeigt die Synthese des in Beispiel 2 beschriebenen Monomers;

[0040] [Fig. 3](#) zeigt die ^1H (3A)- und ^{13}C (3B) -NMR-Spektren des Polymers von Beispiel 2;

[0041] [Fig. 4](#) zeigt die Synthese eines in Beispiel 3 beschriebenen Poly[THEMA-co-DMA]copolymers;

[0042] [Fig. 5](#) zeigt die ^1H (5A)- und ^{13}C (5B)-NMR-Spektren des in Beispiel 3 beschriebenen Polymers 3A;

[0043] [Fig. 6](#) zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des in Beispiel 3 beschriebenen Polymers 3B;

[0044] [Fig. 7](#) zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des in Beispiel 3 beschriebenen Polymers 3C;

[0045] [Fig. 8](#) zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des in Beispiel 3 beschriebenen Polymers 3D;

[0046] [Fig. 9](#) zeigt die Synthese eines in Beispiel 4 beschriebenen Poly[THEMA-co-AMPS]copolymers;

[0047] [Fig. 10](#) zeigt die ^1H (10A)- und ^{13}C (10B)-NMR-Spektren des in Beispiel 4 beschriebenen Polymers;

[0048] [Fig. 11](#) zeigt die Abgabe von HTB von Polymer 3A in Rattenplasma nach dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren.

[0049] Die nachstehenden Beispiele sind hierin eingeschlossen, um die Herstellung und Anwendungen der erfundungsgemäßen Verbindungen zu erläutern. In keinem Fall sind sie als den Umfang der Erfindung in irgendeiner Weise begrenzend zu verstehen.

[0050] In den nachstehenden Beispielen wurden Polymere durch ^1H - und/oder ^{13}C -kernmagnetische Resonanz(NMR)spektroskopie unter den jeweiligen, in jedem Fall erwähnten Bedingungen analysiert.

[0051] Die Molenbrüche m und n der Copolymeren wurden durch ^1H -NMR-Analyse bestimmt. Aufgrund des Versuchsfehlers der Technik können die Werte der Molenbrüche um bis zu 5 % variieren.

[0052] Die mittleren Molekulargewichte wurden durch Gelpermeationschromatographie (GPC) unter Verwendung einer mit einer isokraten Pumpe LC 250 und einem Brechungsindexdetektor, Reihe 200, ausgestatteten Perkin-Elmer-Apparatur bestimmt. Die Daten wurden mit einem PL-DCU (Polymer Laboratories) aufgenommen. Die Proben wurden unter Verwendung einer Reihe von 3 Polystyrol-Divinylbenzol-pL-Gelsäulen von 500, 10^4 und 10^5 Å nominaler Porengröße (Polymer Laboratories) eluiert.

Beispiel 1: Herstellung von 2-Acetoxy-4-(trifluormethyl)benzoësäure-2-(methacryloyloxy)ethylester (THEMA)

[0053] Die Herstellung dieser Verbindung wird in dem Schema von [Fig. 1](#) gezeigt.

a) 2-Acetoxy-4-(trifluormethyl)benzoësäurechlorid

[0054] In einen Rundkolben wurden 0,1 Mol Trifusal mit 70 ml SOCl_2 umgesetzt, der Kolben wurde mit einem Kühlmittel verbunden und die Reaktion wurde 4 h unter Magnetrührern unter Rückfluss erhitzt. Nun wurde nicht umgesetzter SOCl_2 -Überschuss durch Destillation entfernt, zuerst unter Atmosphärendruck und dann unter verminderter Druck. Dann wurde das gewünschte Säurechlorid durch Destillation bei verminderter Druck isoliert. Die Ausbeute der Reaktion war 64 %.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, 20°C); δ : 8,1 (d, 1H, arom.), 7,7 (d, 1H, arom.), 7,6 (s, 1H, arom.), 2,3 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO}-$).

b) 2-Acetoxy-4-(trifluormethyl)benzoësäure-2-(methacryloyloxy)ethylester (THEMA)

[0055] In einem Kolben wurden 0,025 Mol Methacrylsäure-2-hydroxyethylester (HEMA) und 5,21 ml Et_3N (0,025 Mol) in 100 ml Diethylether als Lösungsmittel vermischt. Zu diesem Gemisch wurden 0,025 Mol des in Schritt a) erhaltenen Säurechlorids, gelöst in Diethylether, tropfenweise unter Stickstoffstrom und bei Raumtemperatur zugegeben. War die Säurechloridzugabe einmal vollständig, wurde die Reaktion 24 Stunden unter Rühren gehalten. Das ausgefällte Triethylaminhydrochlorid wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde zuerst mit einigen Tropfen konzentrierte HCl enthaltendem Wasser und dann mit Wasser einige Male gewaschen. Die wässrige Phase wurde verworfen und die organische Phase wurde über wasserfreiem MgSO_4 getrocknet. Schließlich wurde Ether durch Vakuum bis zum Konstantgewicht entfernt. Die Ausbeute der Reaktion war 52 %.

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz, 20°C); δ : 8,1 (d, 1H, arom.), 7,8 (d, 1H, arom.), 7,7 (s, 1H, arom.), 6,1 und 5,7 (d, m, $\text{CH}_2=\text{C}<$), 4,6 und 4,4 (t, t, - CH_2CH_2-), 2,3 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{COO}-$), 1,9 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=$).

Beispiel 2: Herstellung von Poly-[2-acetyloxy-4-(trifluormethyl)benzoësäure-2-(methacryloyloxy)ethylester] (Poly[THEMA])

[0056] Diese Verbindung wurde durch Polymerisieren des in Beispiel 1 erhaltenen Trifusal tragenden Monomers (THEMA) hergestellt. Die chemische Struktur dieser Verbindung und ihre Synthese werden in dem Schema von [Fig. 2](#) gezeigt.

[0057] In Pyrexglasampullen wurden 5 g THEMA (erhalten in Beispiel 1) in 28 ml eines (4:1) gereinigten Dioxan/Aceton-Gemisches gelöst, wobei die Konzentration der Lösung somit 0,5M war. Nun wurde Benzoylperoxid ($1,5 \times 10^{-2}$ M) als der Starter zugegeben; für die vorstehend beschriebene Lösung wurden 100,8 mg verwendet. Sauerstoff wurde aus der Lösung durch zweimaliges Einleiten von Stickstoff (30 min) entfernt.

[0058] Die verschlossenen Ampullen wurden in ein Thermostatenbad bei 60°C für 24 h getaucht. Nach der Polymerisation wurde das Polymer durch Gießen desselben in einen Überschuss an Ethanol ausgefällt; um 5 g Polymer auszufüllen, wurden 500 ml Ethanol verwendet, wozu die Polymerlösung tropfenweise gegeben wurde. Dieser Vorgang wurde in einem Eisbad ausgeführt. Die Lösung wurde 4 h unter Rühren gehalten und wurde dann unter Vakuum filtriert. Der so erhaltene Niederschlag wurde einige Male mit Ethanol gewaschen, erneut filtriert und wurde dann in einem Hochvakuumtrockenofen bis zum Konstantgewicht getrocknet. Die Ausbeute der Reaktion war 90 %.

[0059] Das mittlere Molekulargewicht dieses Polymers, bestimmt durch Gelpermeationschromatographie (GPC), war 48000 Dalton mit einem Polydispersitätsindex M_w/M_n von 1,8.

[0060] Die ^1H - (400 MHz, CDCl_3 , 45°C) und ^{13}C - (100 MHz, DMSO-d_6 , 45°C) NMR-Spektren der in diesem Beispiel erhaltenen polymeren Verbindung werden in [Fig. 3](#) (A und B) gezeigt.

Beispiel 3: Herstellung der Copolymeren von THEMA und N,N-Dimethylacrylamid (DMA) mit verschiedenen m/n-Molenbrüchen (Poly[THEMA-co-DMA])

[0061] Die chemische Struktur dieser Copolymeren und deren Synthese werden in dem Schema von [Fig. 4](#) gezeigt.

[0062] Die Herstellung eines repräsentativen THEMA-DMA-Copolymers wird wie nachstehend ausgeführt:

[0063] 1 g THEMA (erhalten in Beispiel 1) und 1 g DMA wurden in 25,75 ml gereinigtem Dioxan gelöst, wobei die Endkonzentration der Lösung 0,5M ist. Nun wurden 46,75 mg Benzoylperoxid bei einer Konzentration von $1,5 \times 10^{-2}$ M zugegeben und Sauerstoff wurde aus der Lösung durch zweimaliges Einleiten von Stickstoff für 30 min entfernt.

[0064] Die verschlossene Ampulle wurde in ein Thermostatenbad bei 60°C für 24 h getaucht. Das Polymer wurde dann durch tropfenweises Gießen der erhaltenen Lösung in einen Liter Diethylether ausgefällt. Die Lösung wurde 4 h unter Rühren gehalten, Diethylether wurde dann durch Dekantierung entfernt und der Niederschlag wurde unter Vakuum bis zum Konstantgewicht getrocknet. Die Ausbeute der Reaktion war 80 %.

^1H -NMR-Analyse zeigte, dass dieses Copolymer (aufgebaut aus nun einem Polymer 3A) 52 Gew.-% THEMA mit einem m/n-Molenbruch von 0,18/0,82 enthält. GPC-Bestimmung zeigte, dass das mittlere Molekulargewicht 33000 Dalton mit einem Polydispersitätsindex von 2,4 war.

^1H - (200 MHz, CDCl_3 , 40°C) und ^{13}C - (100 MHz, CDCl_3 , 45°C) NMR-Spektren von Polymer 3A werden in [Fig. 5](#) (A und B) gezeigt.

[0065] Herstellung der anderen Copolymeren von THEMA und N,N-Dimethylacrylamid (DMA) (Poly[THEMA-co-DMA]):

Gemäß einem analogen Verfahren zu jenem, beschrieben zum Herstellen von Polymer 3A, jedoch unter Verwendung der Anteile der zwei Monomere (THEMA und DMA), wie unten erwähnt, wurden die nachstehenden Copolymeren erhalten:

1) Poly[THEMA-co-DMA] mit einem Molenbruch von 0,20 DMA in der Monomerzuführung (Polymer 3B): 0,13 g DMA und 1,87 g THEMA wurden in 13 ml gereinigtem Dioxan (0,5M) gelöst. Dann wurden 47,2 mg Benzoylperoxid bei einer Konzentration von $1,5 \times 10^{-2}$ M zugegeben. Die experimentellen Bedingungen für die Polymerisation und Isolierung sind die gleichen wie die vorstehend für Polymer 3A erwähnten. Ausbeute der Polymerisation (Prozentsatz Umsatz auf das Gewicht): 85 %.

Molenbruch m/n = 0,79/0,21

Molekulargewicht $M_n = 38000$ Dalton

Polydispersitätsindex $M_w/M_n = 2,8$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200 MHz, CDCl_3 , 40°C): gezeigt in [Fig. 6](#).

2) Poly[THEMA-co-DMA] mit einem Molenbruch von 0,40 DMA in der Monomerzuführung (Polymer 3C): 0,31 g DMA und 1,69 g THEMA wurden in 15,65 ml gereinigtem Dioxan (0,5M) gelöst. Dann wurden 56,81 mg Benzoylperoxid bei einer Konzentration von $1,5 \times 10^{-2}$ M zugegeben. Die experimentellen Bedingungen für die Polymerisation und Isolierung sind die gleichen wie die vorstehend für Polymer 3A erwähnten. Ausbeute der Polymerisation (Prozentsatz Umsatz auf das Gewicht): 91,5

Molenbruch m/n = 0,61/0,39

Molekulargewicht $M_n = 35000$ Dalton

Polydispersitätsindex $M_w/M_n = 2,5$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (200 MHz, CDCl_3 , 40°C): gezeigt in [Fig. 7](#).

3) Poly[THEMA-co-DMA] mit einem Molenbruch von 0,60 DMA in der Monomerzuführung (Polymer 3D): 0,58 g DMA und 1,42 g THEMA wurden in 19,7 ml gereinigtem Dioxan (0,5M) gelöst. Dann wurden 95,98 mg Benzoylperoxid bei einer Konzentration von $1,5 \times 10^{-2}$ M zugegeben. Die Versuchsbedingungen für die Polymerisation und Isolierung sind die gleichen wie vorstehend für Polymer 3A erwähnten. Ausbeute der Polymerisation (Prozentsatz Umsatz auf das Gewicht): 89

Molenbruch m/n = 0,42/0,58

Molekulargewicht $M_n = 34000$ Dalton

Polydispersitätsindex $M_w/M_n = 2,6$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 200 MHz, CDCl_3 , 40°C): gezeigt in [Fig. 8](#).

Beispiel 4: Herstellung eines Copolymers von THEMA und 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure (AMPS) (Poly[THEMA-co-AMPS])

[0066] Die chemische Struktur dieses Polymers und deren Herstellung werden in dem Schema von [Fig. 9](#) gezeigt.

[0067] Um dieses Polymer herzustellen, wurden 1 g THEMA (erhalten in Beispiel 1) und 0,144 g AMPS in 12 ml (9:1) gereinigtem Dioxan/Wasser in einer Pyrex-Glasampulle gelöst, wobei die Konzentration der Lösung 0,25 M war. Als Polymerisationsstarter wurde 2,2-Azobisisobutyronitril (AIBN) bei einer Konzentration von $1,5 \times 10^{-2}$ M verwendet, wobei wir in diesem Fall 59,1 mg verwendeten. Nun wurde zweimal N_2 durch die Lösung zum Entfernen von Sauerstoff aus dem System für 30 Minuten geleitet.

[0068] Der verschlossene Kolben wurde in ein Thermostatenbad für 24 Stunden bei 50°C getaucht. Das Lösungsmittel wurde dann teilweise unter Anwendung eines Rotationsverdampfers entfernt und das Polymer wurde dann mit 100 ml Diethylether ausgefällt. Die Lösung wurde für eine Stunde unter Rühren gehalten und das Lösungsmittel wurde dann unter Verwendung eines Rotationsverdampfers entfernt. Der Rückstand wurde in 10 ml destilliertem Wasser gelöst und wurde dann gefriergetrocknet. Die Ausbeute des Verfahrens war 100 %.

[0069] Um das Polymer zu reinigen, wurden 500 mg des erhaltenen Copolymers in 10 ml Chloroform gelöst und das Copolymer wurde durch tropfenweises Gießen dieser Lösung über 100 ml Diethylether unter Rühren für 4 h ausgefällt. Das Polymer wurde dann durch Filtration unter Vakuum isoliert und wurde bis zum Konstantgewicht getrocknet. $^1\text{H-NMR}$ -Analyse zeigte, dass das Copolymer einen m/n-Molenbruch von 0,77 in THEMA und 0,23 in AMPS aufwies. Das mittlere Molekulargewicht dieses Polymers, bestimmt durch GPC, war 43000 Dalton mit einem Polydispersitätsindex von 2,5. ^1H - (200 MHz, DMSO-d_6 , 40°C) und ^{13}C - (300 MHz, DMSO-d_6 , 40°C) NMR-Spektren des in diesem Beispiel beschriebenen Copolymers werden in [Fig. 10](#) (A und B) gezeigt.

Beispiel 5: Studie zur Abgabe der antiaggregierenden Verbindung, die in einem Polymer der Formel I in Rattenplasma enthalten ist

[0070] Die Abgabe des antiaggregierenden Mittels aus den erfindungsgemäßen Polymeren kann unter Verwendung eines Invitro-Assays, umfassend die Inkubation bei 37°C und unter konstantem Rühren von Rattenplasma, zu dem eine Lösung des gewünschten Polymers gegeben wurde, und dann Bestimmen der verschiedenen Zeiten der Abgabe des Arzneistoffs durch HPLC bewertet werden. Parallel und um die Linearität und Genauigkeit des Verfahrens zu überprüfen, wurde das gleiche Assay unter Verwendung von Stammlösungen des Arzneistoffs ausgeführt.

a) Plasmazubereitung

[0071] Rattenplasma wurde durch Herpunktur erhalten. Die Tiere wurden in eine Kammer, vorher gesättigt mit Diethylether, gegeben; als die Tiere anästhesiert waren, wurden sie in ventrale Position gesetzt und wurden auf einem Tisch befestigt, um Herpunktur durch den Interkostalraum auszuführen. Das Blut wurde zu Polypropylenrörchen, die 20 % von 3,2%igem Natriumcitrat als Gerinnungshemmer enthielten, überführt, die Rörchen wurden verschlossen und manuell homogenisiert. Das Plasma wurde durch Blutzentrifugierung bei 2000 g erhalten.

b) Lösungszubereitung

[0072] Für dieses Assay wurde Polymer 3A, erhalten in Beispiel 3, verwendet. Dieses Polymer trägt Trifusal. In diesem Fall wurde aufgrund der gut bekannten Hydrolyse von Trifusal in wässrigen Medien, um seinen Metaboliten HTB zu ergeben, die Abgabe von HTB durch HPLC verfolgt.

[0073] Das pulverförmige Polymer wurde in Methanol gelöst und Lösungen mit einer Konzentration von 0,96 mg/ml äquivalent zu einer Gesamt-HTB-Konzentration von 1,4 M wurden hergestellt. Parallel wurde das gleiche Assay unter Verwendung von HTB-Stammlösungen ausgeführt, um eine geeignete Eichkurve zu erhalten. Die Konzentrationen an verwendetem HTB waren: 1,25 mM, 1,5 mM, 6,2 mM und 9,3 mM.

c) Abgabeassay

[0074] Das wie in Schritt a) beschrieben hergestellte Rattenplasma wurde in 0,2 ml Volumen geteilt, die in Polypropylenrörchen verteilt wurden. Zu jedem Rörchen wurden 10 μ l der Polymerlösung gegeben. Die Rörchen wurden in ein Bad bei 37°C unter konstantem Rühren getaucht. Aliquote Mengen wurden bei verschiedenen Zeiten gesammelt und wurden durch HPLC unter Verwendung der nachstehenden Bedingungen analysiert:

- Waters μ Boundapak-C-18-Säule von 3,9 \times 300 mm;
- Perkin-Elmer-LC-250-Pumpe;
- UV/Vis-Detektor Perkin-Elmer LC-95; λ = 305 nm;
- Waters-770-Datenmodulintegrator;
- Mobile Phase: wässrige Lösung von Pic-A-Methanol, 60:40, mikrofiltriert und entgast.

[0075] Vor der HPLC-Analyse wurden Proben durch Ausfällen von Plasmaproteinen mit Methanol 1:5, gefolgt von Zentrifugierung bei 15000 U/min für 10 min hergestellt. Der Überstand wurde mit einem identischen Volumen der mobilen Phase vermischt, mikrofiltriert und in den Chromatographen eingespritzt.

d) Ergebnisse

[0076] Die in diesem Assay erhaltenen Ergebnisse werden in [Fig. 11](#) gezeigt, worin eine zeitabhängige Abgabe von HTB von Polymer 3A beobachtet wird.

Beispiel 6: Beispiel der Herstellung einer Beschichtung mit einem Polymer der Formel I

[0077] Kommerzielle Goretex®-Blutgefäßimplantate wurden in einer 1:1-Dioxan/Ethanol-Lösung des Polymers von Beispiel 2 (2 Gew.-%) für 30 Minuten getaucht. Die feuchten Segmente der Prothesen wurden bei Raumtemperatur in einer gesteuerten Atmosphäre von Stickstoff bis zum Konstantgewicht getrocknet. Die Dicke und Menge der Beschichtung wurde durch Messen des Gewichtszuwachses der beschichteten Prothesen bezüglich der ursprünglichen unbeschichteten Prothesen bestimmt. Homogene Beschichtungen mit einer Dicke von etwa 3 bis 5 μ m wurden erhalten.

[0078] Beschichtete Goretex-Prothesen wurden dann in einem extrakorporalen Kreislauf getestet und die Beschichtung hat sich unter Blutstrombedingungen für fünf Tage durch Gravimetrie und Rasterelektronenmikroskopie (SEM) als stabil erwiesen.

[0079] Ähnliche Ergebnisse wurden unter Verwendung des in Beispiel 3 erhaltenen Polymers 3A erhalten.

Beispiel 7: Bewertung der thrombogenen Eigenschaften eines nicht biologischen Materials, das mit einem erfindungsgemäßen Polymer beschichtet ist

[0080] Die Wirkung der Auftragung eines erfindungsgemäßen Polymers als Beschichtung eines nicht biologischen Materials auf die thrombogenen Eigenschaften des Letzteren kann *in vitro* durch Messen der Thrombozytenaggregation auf ein mit einem erfindungsgemäßen Polymer beschichtetes Material im Vergleich zu jenem, beobachtet in dem unbeschichteten Material, bewertet werden; Thrombozytenaggregation kann durch Bestimmen der Menge an auf dem Material verbliebenen Thrombozyten oder durch Rasterelektronenmikroskopie (SEM) verfolgt werden.

a) Verfahren

[0081] Für diese Studie wurde thrombozytenreiches Plasma (RPR) von arteriellem Schafsblut verwendet. PRP wurde durch Zentrifugierung von 40 ml Blut bei 1500 U/min für 10 Minuten isoliert. Nach dieser Zeit wurde der Überstand verworfen und der Thrombozytengehalt wurde durch einen hämatogenen Zähler Serono-3000 bestimmt. Das in diesem Assay verwendete nicht biologische Material waren Goretex®-Blutgefäßimplantate von 4 mm Innendurchmesser. Eine Gruppe von mit einem Polymer beschichteten Prothesen und eine Kontrollgruppe (unbeschichtete Prothesen) wurden verwendet.

[0082] Die Prothesen wurden an Impfkammern befestigt und 100 µl PRP wurden zugesetzt. Die Kammern wurden bei 37°C in einem Inkubator (5 % CO₂) während verschiedener Zeiträume inkubiert. Nach der Assayzeit wurden die Prothesen dreimal mit MEM (minimalem essenziellem Medium) gewaschen, um nicht zurückgebliebene Thrombozyten zu entfernen, und die Anzahl der Thrombozyten, die im Vergleich mit der Kontrollgruppe an den Prothesen verblieb, wurde indirekt durch Zählen der Anzahl von Thrombozyten, die zu jeder der Assayzeiten gewonnen wurden, bestimmt.

[0083] Danach wurden Proben mit Glutaraldehyd fixiert, mit gepufferter Lösung (pH 7,4) gewaschen, in abgestuften Acetonreihen dehydratisiert und mit Gold/Palladium für die Prüfung durch SEM zur Anwendung mit einem Rasterelektronenmikroskop Zeiss 950 DSM metallisiert.

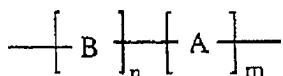
b) Ergebnisse

[0084] Unter Verwendung dieses Assays wurde beobachtet, dass die Beschichtung von Goretex®-Prothesen mit einer Dünnschicht des in Beispiel 2 erhaltenen Polymers gemäß dem in Beispiel 6 offenbarten Verfahren die Retention von Thrombozyten im Vergleich mit den unbeschichteten Prothesen senkte. Außerdem zeigt eine Analyse durch SEM, dass Thrombozyten im Fall von beschichteten Prothesen weniger aggregiert sind, während die auf den unbeschichteten Prothesen (Kontrollgruppe) koagulierte Domänen von aggregierten Thrombozyten mit einer starken Anhaftung an die poröse Struktur der Oberfläche von Goretex® vorliegen.

[0085] Diese Ergebnisse zeigen die Verwendbarkeit der erfindungsgemäßen Polymere, um die thrombogenen Eigenschaften von nicht biologischen Materialien, die während der Anwendung mit Blut in Kontakt sind, zu verbessern.

Patentansprüche

1. Polymere Verbindung der relativen allgemeinen Formel I



(I)

worin:

A einen Rest eines polymerisierbaren Acryl- oder Vinylmonomers wiedergibt, das Trifusal oder HTB trägt, wobei Trifusal oder HTB an der Überrest des Monomermoleküls durch eine *in vivo* hydrolysierbare kovalente Bindung gebunden sind;

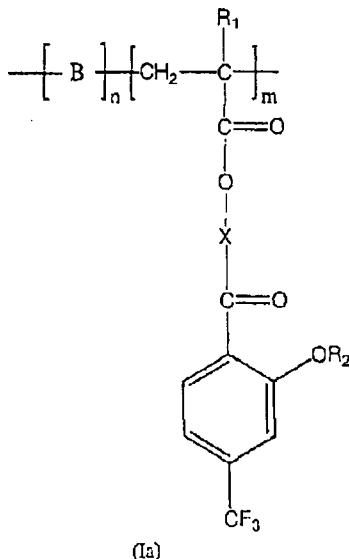
B einen Rest eines zweiten polymerisierbaren Monomers wiedergibt;

m und n die Molenbrüche der Monomere A und B in dem Polymer wiedergeben, sodass m + n immer 1 ist und m immer von C verschieden ist;

und worin die Einheiten A und B in dem Polymer statistisch verteilt sind.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin die hydrolysierbare kovalente Bindung, durch die Trifusal oder HTB gebunden sind, eine Carbonsäureesterbindung darstellt.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin $n \neq 0$ wiedergibt.
4. Verbindung nach Anspruch 1, worin n von 0 verschieden ist.
5. Verbindung nach Anspruch 1 der relativen Formel Ia:



worin:

R_1 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl wiedergibt;

R_2 -COCH₃ oder Wasserstoff wiedergibt;

X -(CH₂CH₂O)_p wiedergibt;

p eine ganze Zahl von 1 bis 100 wiedergibt; und

B , m und n die in Anspruch 1 beschriebene Bedeutung aufweisen.

6. Verbindung nach Anspruch 5, worin R_1 Methyl wiedergibt und $p \neq 1$ wiedergibt.
7. Verbindung nach Anspruch 6, worin $n \neq 0$ wiedergibt.
8. Verbindung nach Anspruch 6, worin n von 0 verschieden ist.
9. Verbindung nach Anspruch 8, worin B einen Rest von Methacrylsäure-2-hydroxyethylester, Methacrylsäuremethylester, Acrylsäuremethylester, N-Vinylpyrrolidon, Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylamid, N,N-Dimethylacrylamid, Vinylacetat oder 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure wiedergibt.
10. Verbindung nach Anspruch 9, worin B einen Rest von N,N-Dimethylacrylamid wiedergibt.
11. Verbindung nach Anspruch 9, worin B einen Rest von 2-Acrylamido-2-methylpropansulfonsäure wiedergibt.
12. Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 10000 und 100000 Dalton.
13. Verbindung nach Anspruch 7, worin R_2 -COCH₃ wiedergibt.
14. Verbindung nach Anspruch 13 mit einem mittleren Molekulargewicht von 48000 Dalton, einem Polydispersitätsindex von 1,8 und ¹H und ¹³C NMR-Spektren gemäß jenen, die in [Fig. 3](#) gezeigt werden.
15. Verbindung nach Anspruch 10, worin R_2 -COCH₃ wiedergibt.
16. Verbindung nach Anspruch 11, worin R_2 -COCH₃ wiedergibt.

17. Verbindung nach Anspruch 15 mit einem Molenbruch m von etwa 0,2 und einem Molenbruch n von etwa 0,8, einem mittleren Molekulargewicht von 33000 Dalton, einem Polydispersitätsindex von 2,4 und ^1H und ^{13}C NMR-Spektren gemäß jenen, die in [Fig. 5](#) gezeigt werden.

18. Verbindung nach Anspruch 15 mit einem Molenbruch m von etwa 0,4 und einem Molenbruch n von etwa 0,6, einem mittleren Molekulargewicht von 34000 Dalton, einem Polydispersitätsindex von 2,6 und einem ^1H NMR-Spektrum gemäß jenem, das in [Fig. 8](#) gezeigt wird.

19. Verbindung nach Anspruch 15 mit einem Molenbruch m von etwa 0,6 und einem Molenbruch n von etwa 0,4, einem mittleren Molekulargewicht von 35000 Dalton, einem Polydispersitätsindex von 2,5 und einem ^1H NMR-Spektrum gemäß jenem, das in [Fig. 7](#) gezeigt wird.

20. Verbindung nach Anspruch 15 mit einem Molenbruch m von etwa 0,8 und einem Molenbruch n von etwa 0,2, einem mittleren Molekulargewicht von 38000 Dalton, einem Polydispersitätsindex von 2,8 und einem ^1H NMR-Spektrum gemäß jenem, das in [Fig. 6](#) gezeigt wird.

21. Verbindung nach Anspruch 16 mit einem Molenbruch m von etwa 0,8 und einem Molenbruch n von etwa 0,2, einem mittleren Molekulargewicht von 43000 Dalton, einem Polydispersitätsindex von 2,5 und ^1H und ^{13}C NMR-Spektren gemäß jenen, die in [Fig. 10](#) gezeigt werden.

22. Verfahren zur Herstellung einer polymeren Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, das die radikalische Polymerisation von einem Monomer A und gegebenenfalls einem zweiten Monomer B in den Molenbrüchen m bzw. n, worin A, B, m und n die in Anspruch 1 beschriebene Bedeutung aufweisen, in Gegenwart eines Polymerisationsstarters, in einem geeigneten Lösungsmittel umfasst.

23. Verwendung einer polymeren Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 21 als Beschichtung für nichtbiologische Materialien.

24. Verwendung nach Anspruch 23, wobei das nicht-biologische Material eine Blutgefäßprothese, ein künstliches Herzventil oder ein Stent ist.

25. Verwendung von Trifusal oder HTB für die Herstellung von bioverträglichen polymeren Verbindungen zum Beschichten von nicht-biologischen Materialien.

26. Verwendung nach Anspruch 25, wobei das nicht-biologische Material eine Blutgefäßprothese, ein künstliches Herzventil oder ein Stent ist.

27. Vorrichtung oder Gegenstand, die/der eine Oberfläche von einem nicht-biologischen Material umfasst, das während der Verwendung mit Blut in Kontakt kommen wird, beschichtet mit einem Trifusal oder HTB tragenden Polymer der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 21.

28. Vorrichtung oder Gegenstand nach Anspruch 27, die/der eine Blutgefäßprothese, ein künstliches Herzventil oder ein Stent ist.

29. Verfahren zum Herstellen einer Vorrichtung oder eines Gegenstands nach Anspruch 27 oder 28, das Beschichten der Vorrichtung oder des Gegenstands mit einem Trifusal oder HTB tragenden Polymer der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 21 umfasst.

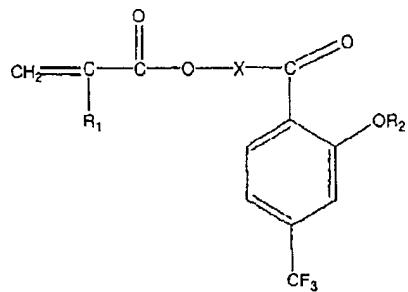
30. Verwendung einer polymeren Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 21 als ein gesteuertes Abgabesystem für Trifusal oder HTB.

31. Verwendung einer polymeren Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 21 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Verhinderung der Störungen, für die Trifusal oder HTB angezeigt sind.

32. Verwendung einer polymeren Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 21 für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Verhinderung von thromboembolischen Störungen.

33. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine polymere Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 21 und einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Exzipienten umfasst.

34. Verbindung der Formel II



(II)

worin:

R_1 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl wiedergibt;
 R_2 $-\text{COCH}_3$ oder Wasserstoff wiedergibt;
 $\text{X} -(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$ wiedergibt; und
 p eine ganze Zahl von 1 bis 100 wiedergibt.

35. Verbindung nach Anspruch 34, worin R_1 Methyl wiedergibt und p 1 wiedergibt.

36. Verbindung 2-(Acetoxy)-4-(trifluormethyl)benzoësäure-2-(methacryloyloxy)ethylester.

Es folgen 14 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

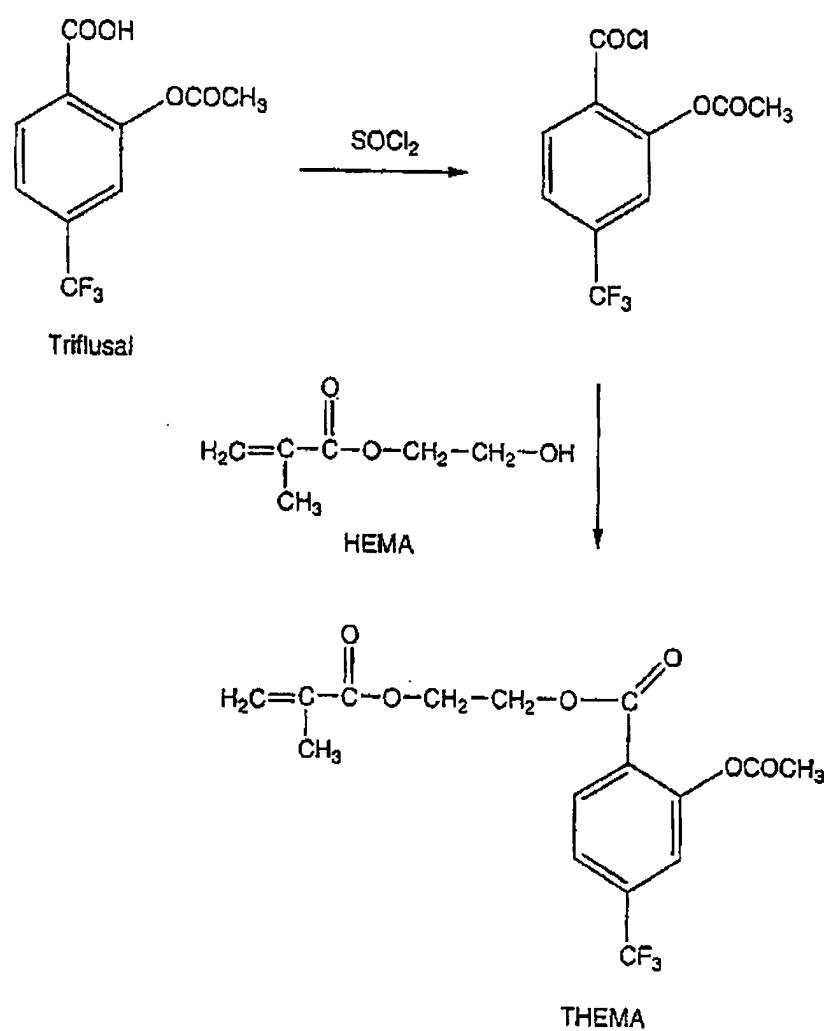


Fig. 2

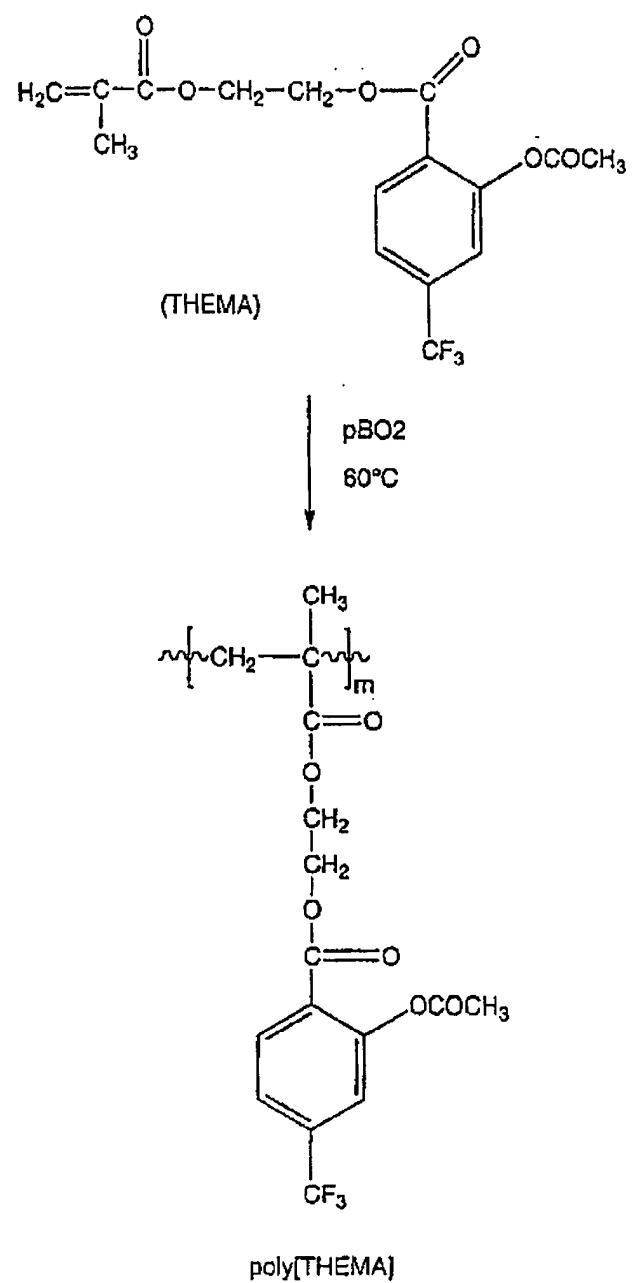


Fig. 3A

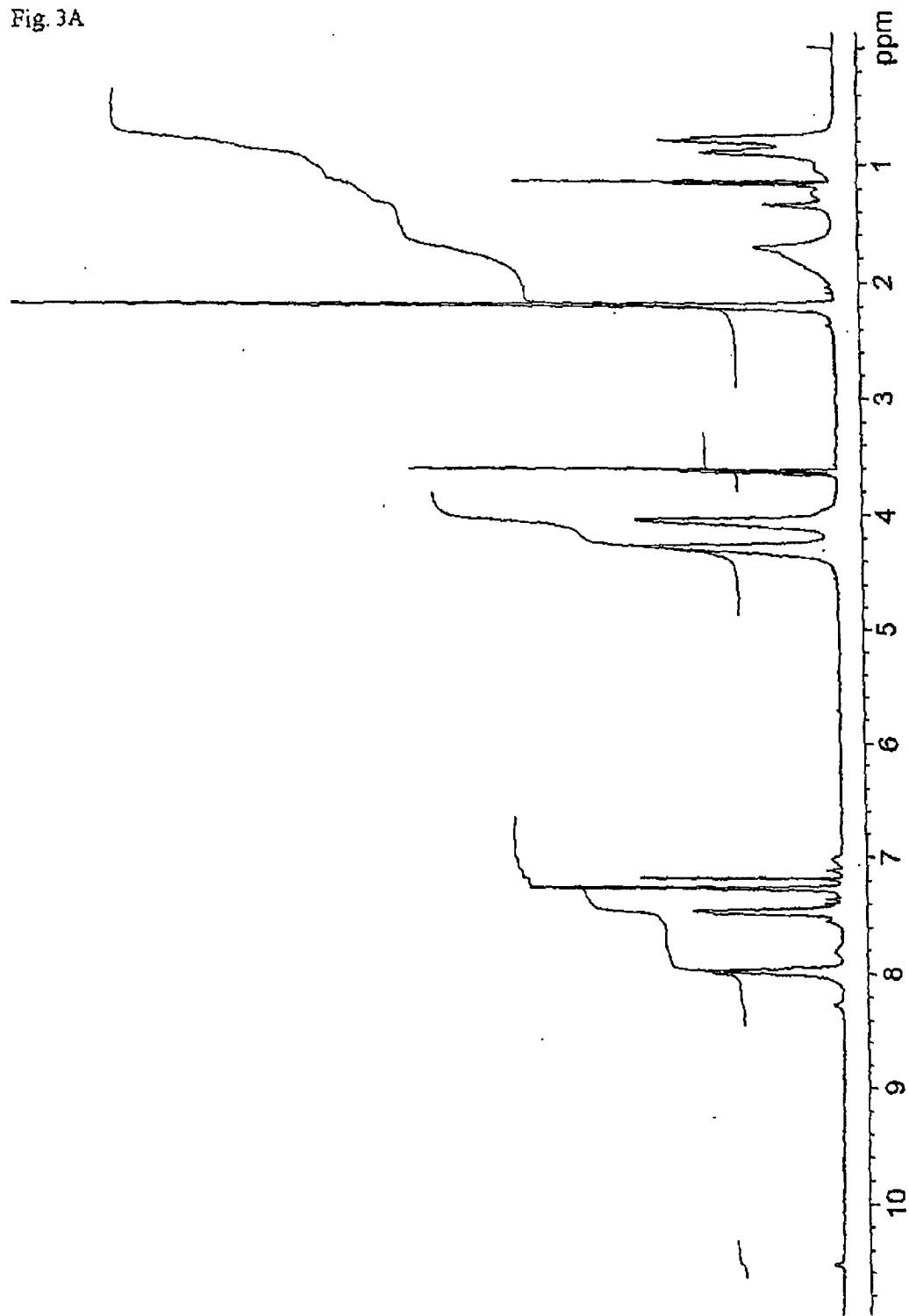


Fig. 3B

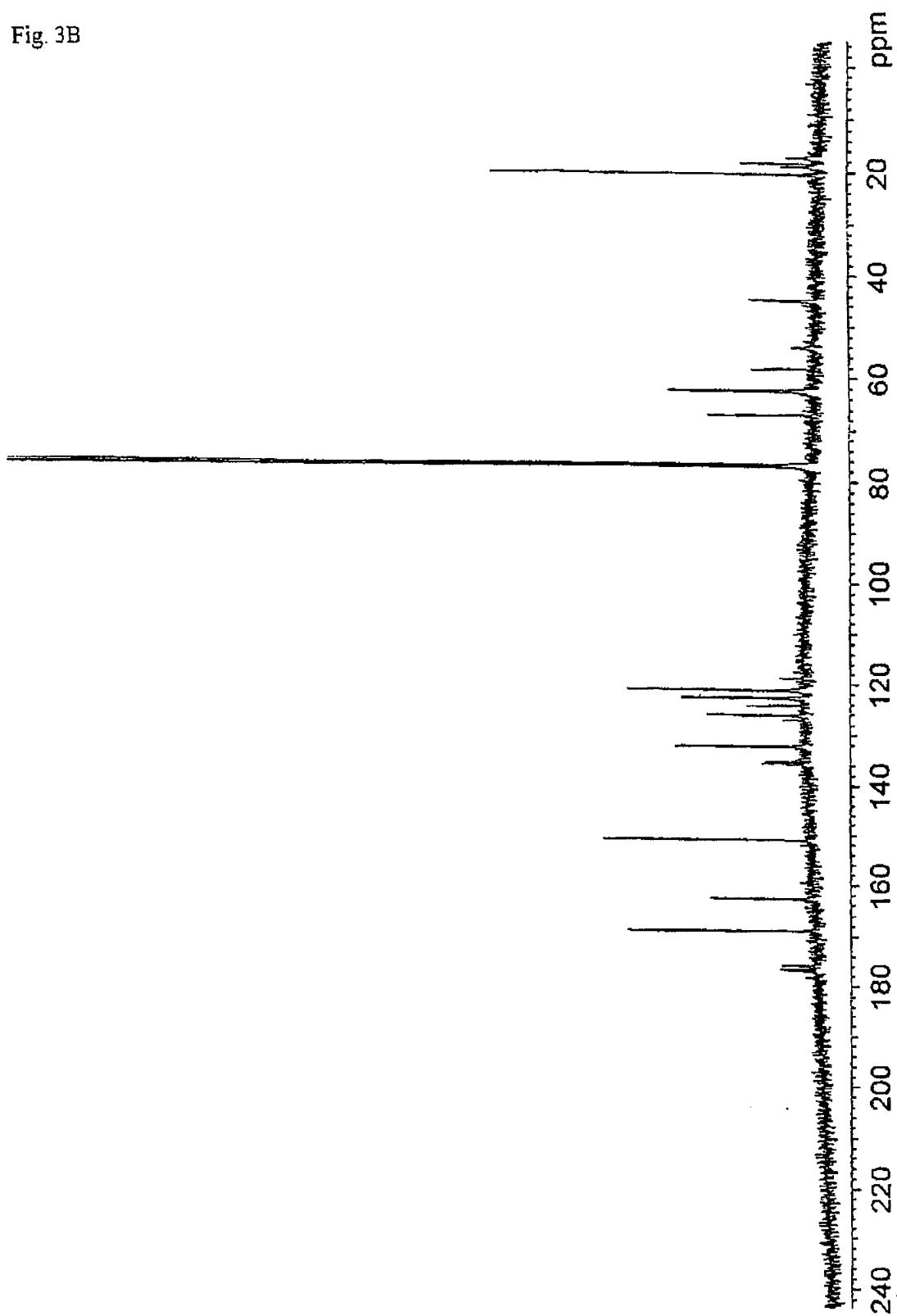


Fig. 4

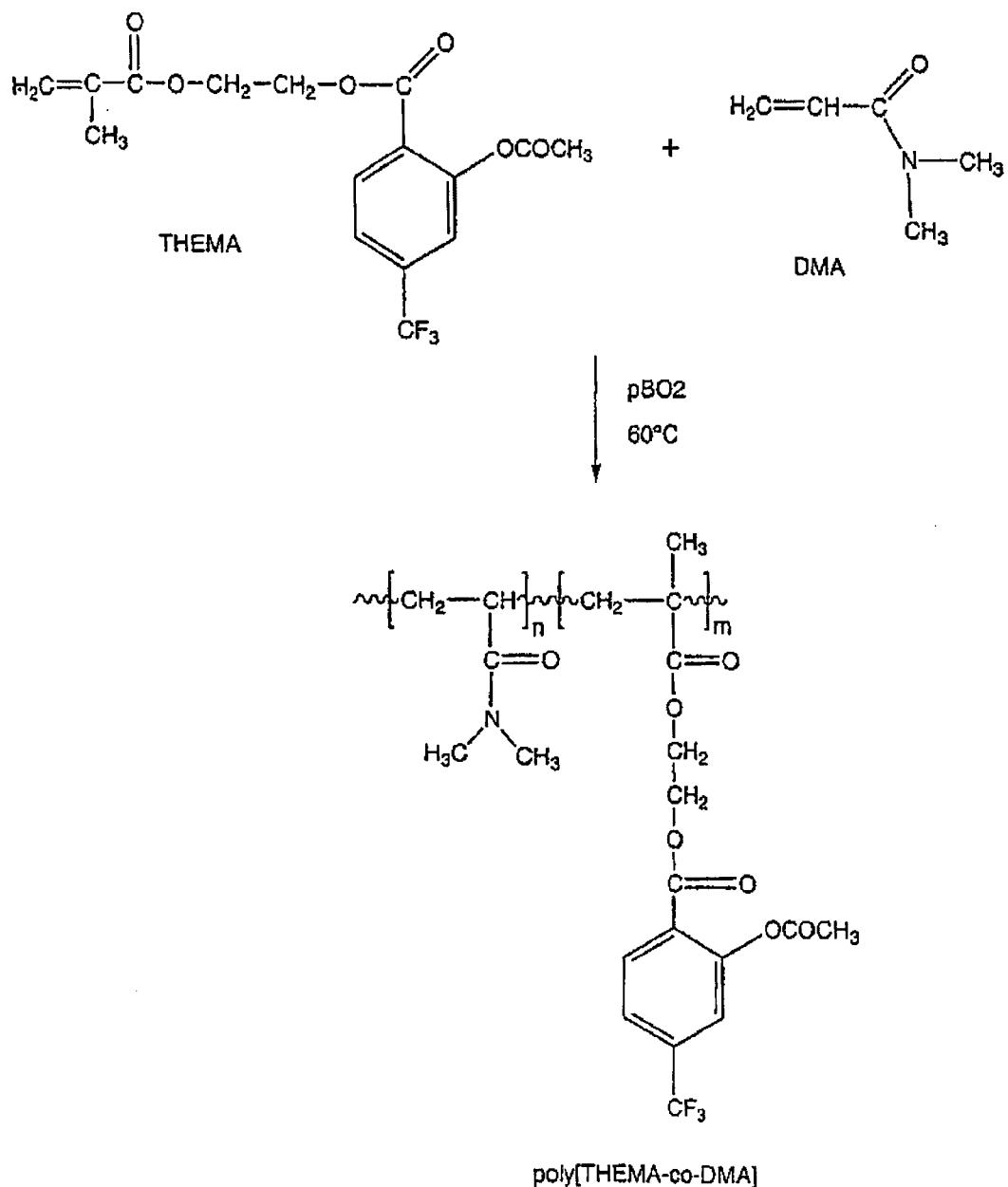


Fig. 5A

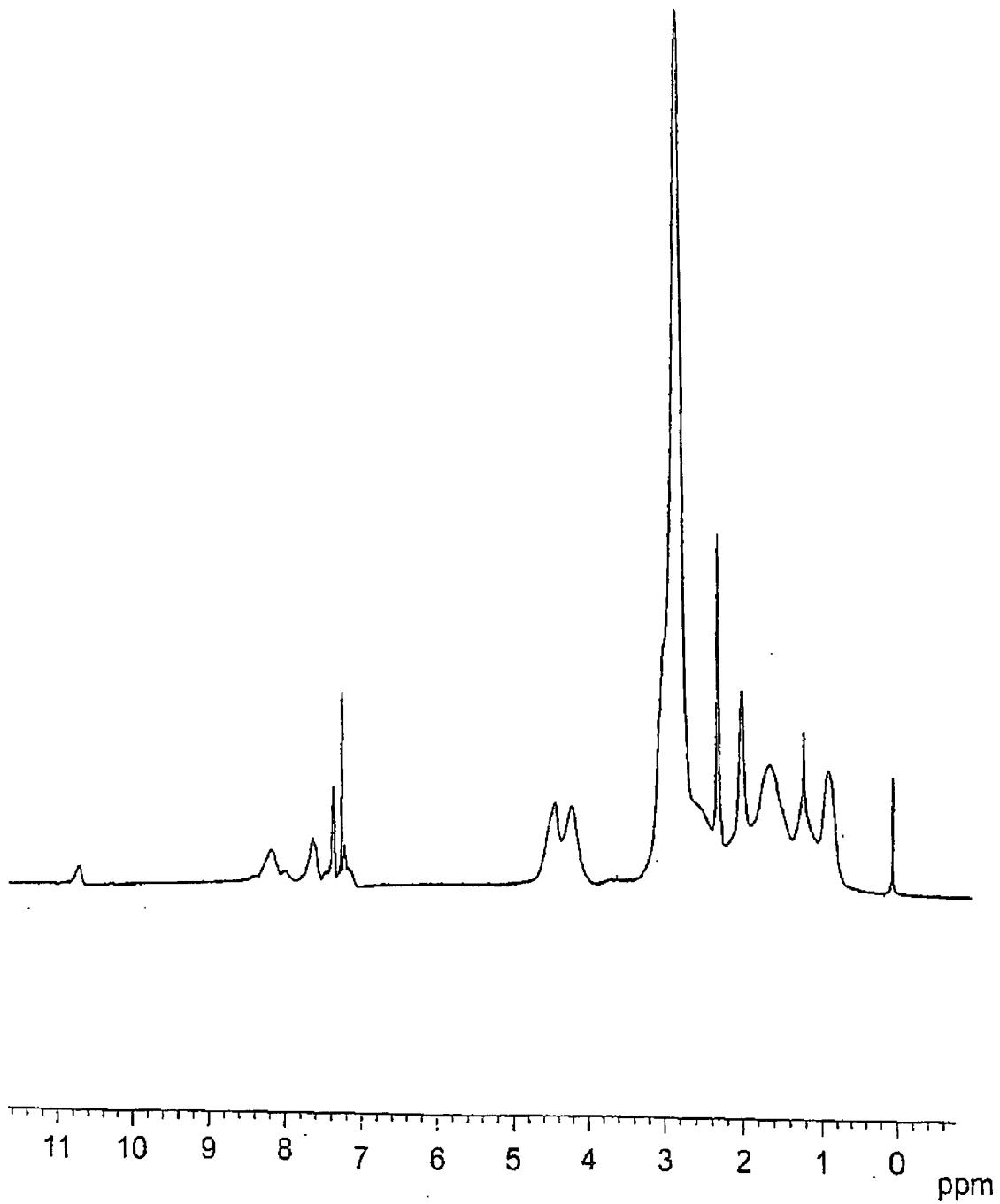


Fig. 5B

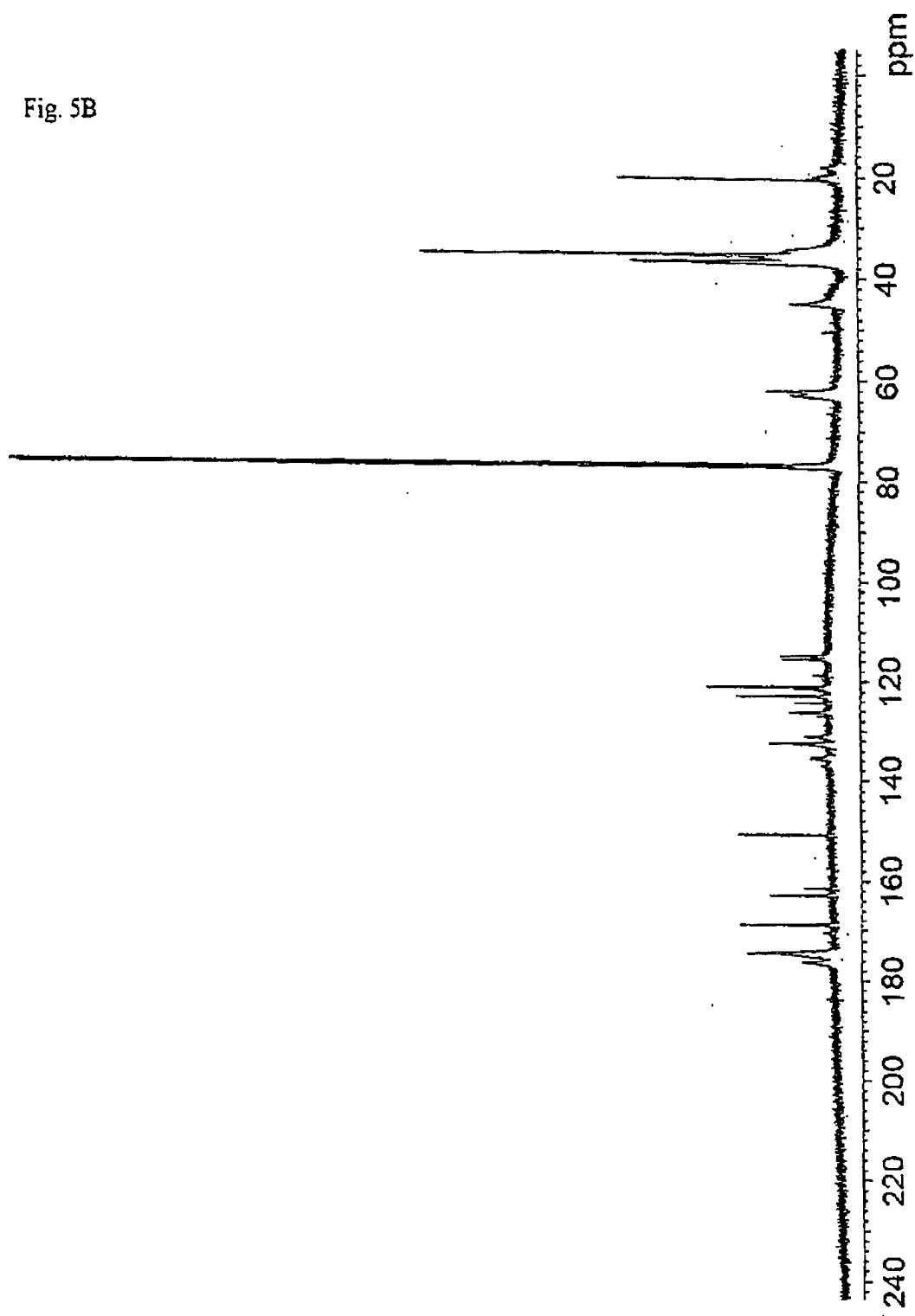
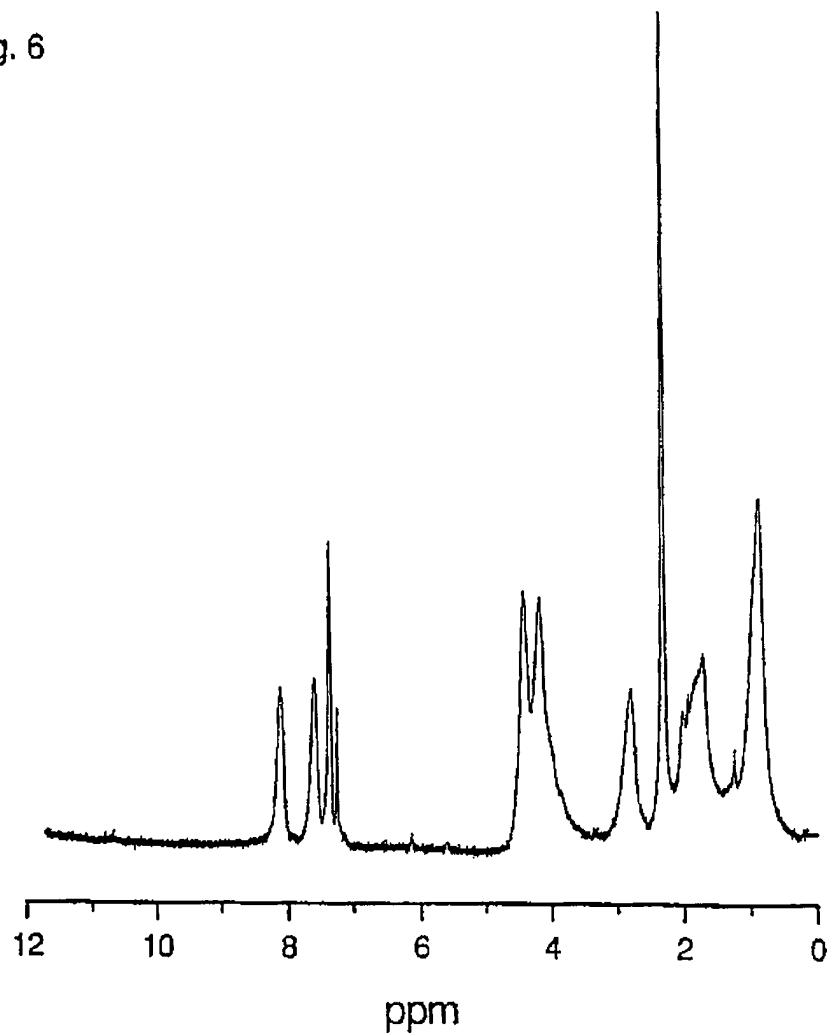
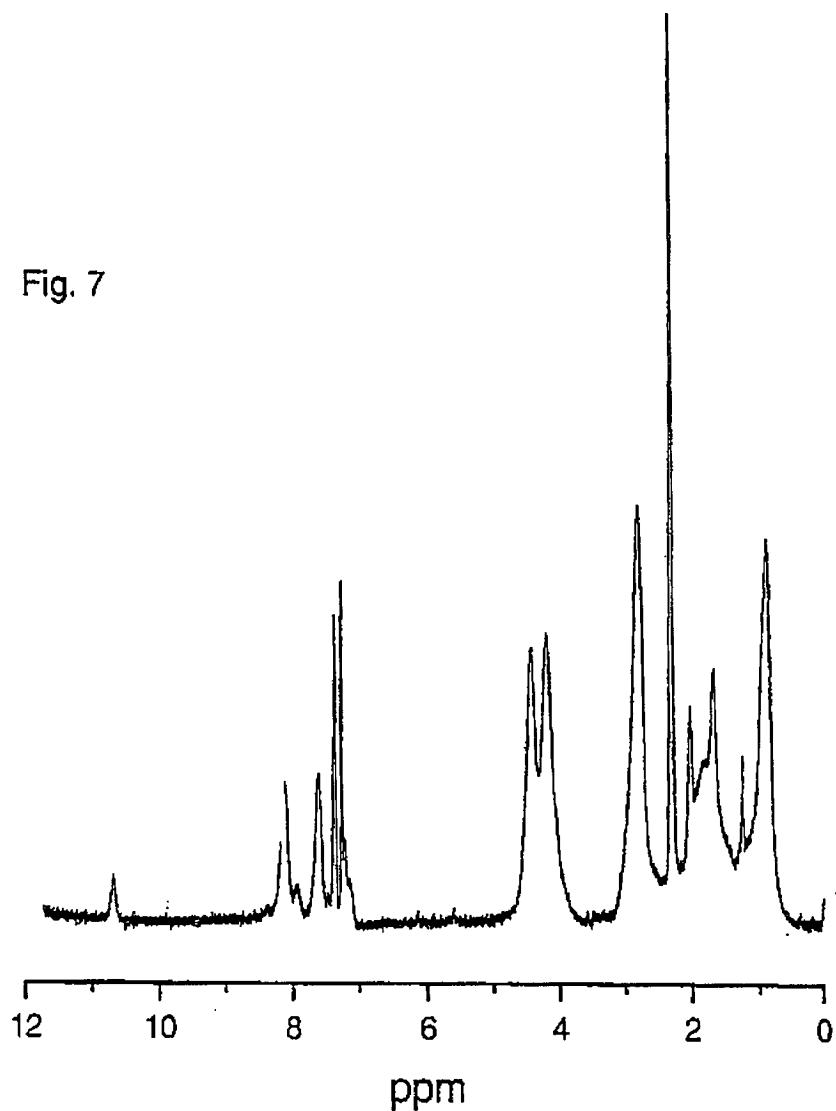


Fig. 6





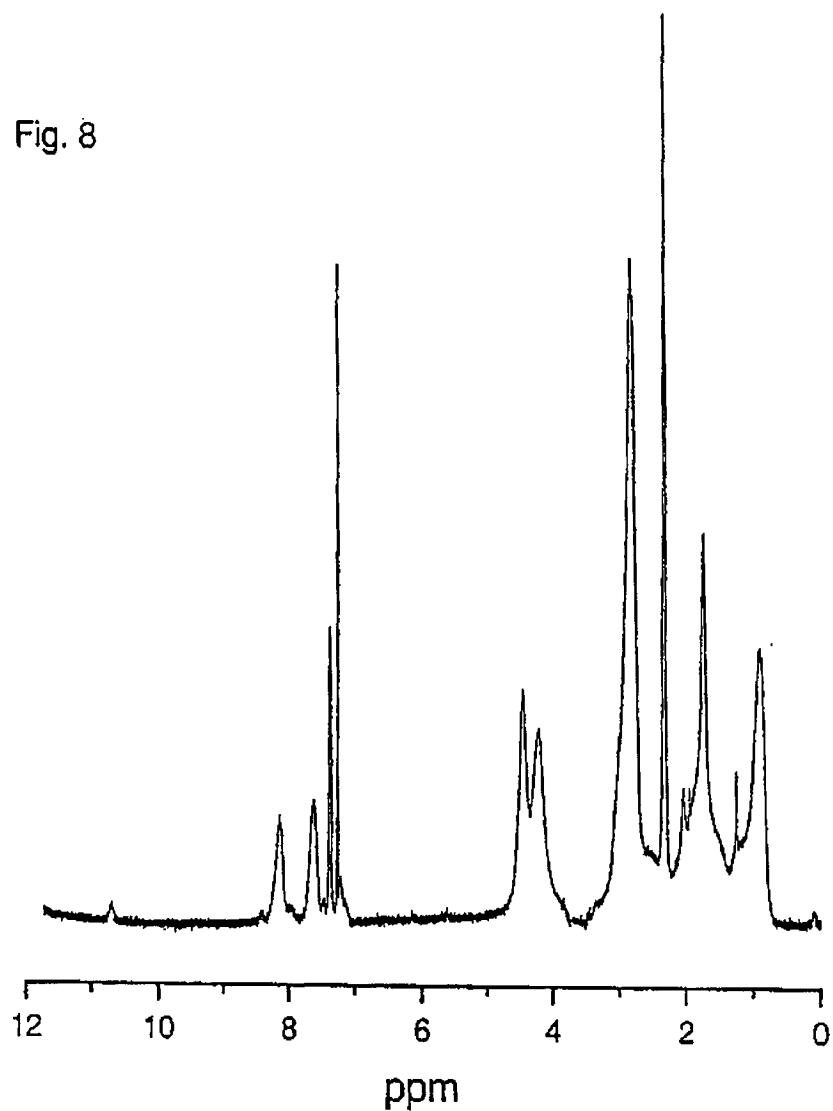


Fig. 9

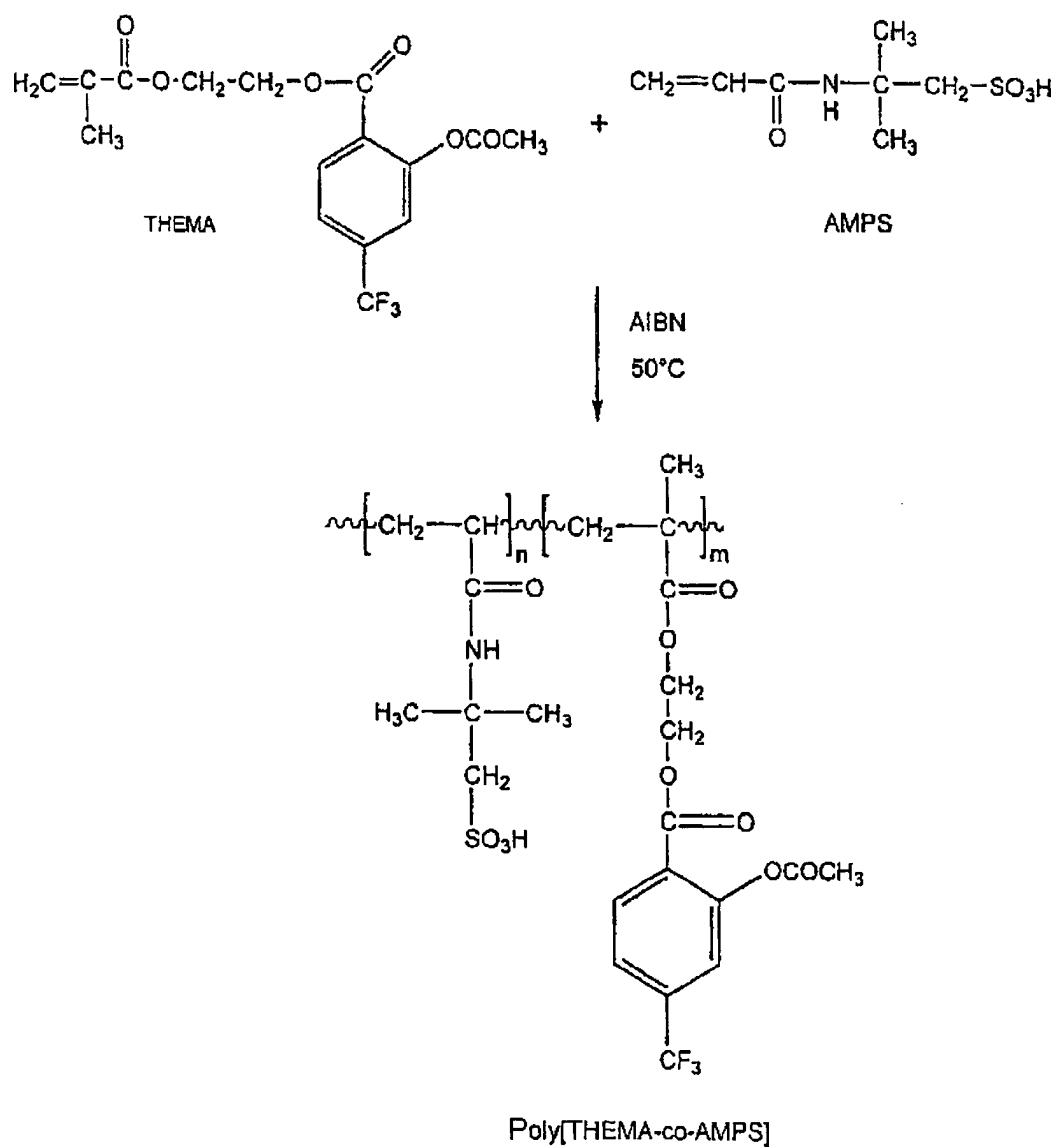


Fig. 10A

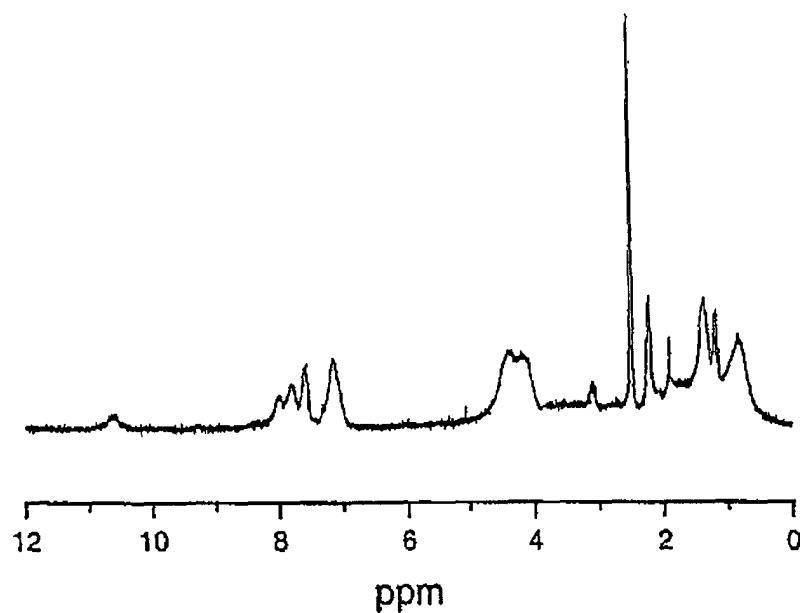


Fig. 10B

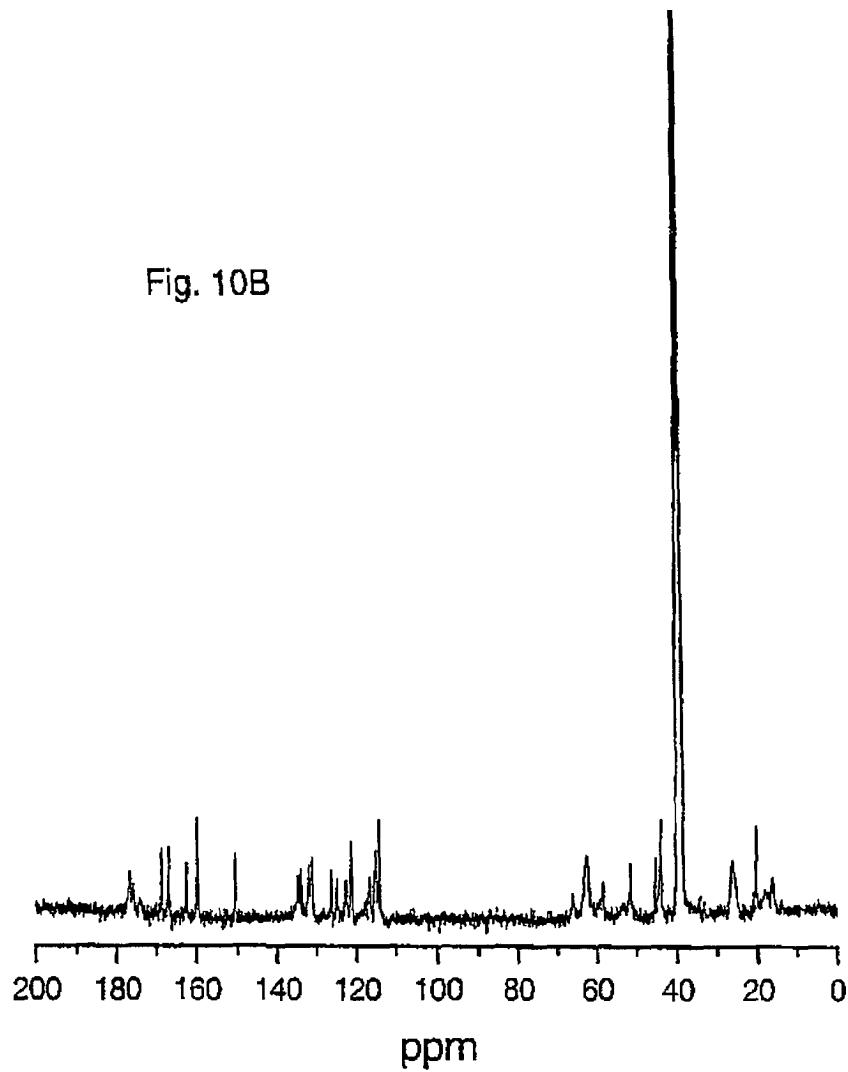


Fig. 11

