

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Juni 2003 (05.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/045461 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 27/44**,
27/52, 27/54, 29/12, 29/14, 29/16, 31/12, 31/14, 31/16

(74) **Anwälte:** CASTELL, Klaus usw.; Liermann-Castell,
Gutenbergstrasse 12, 52349 Düren (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/04291

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. November 2002 (22.11.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 57 307.3 23. November 2001 (23.11.2001) DE

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **FEG TEXTILTECHNIK FORSCHUNGS- UND
ENTWICKLUNGSGESELLSCHAFT MBH** [DE/DE];
Jülicher Str. 338, 52070 Aachen (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **OBOLENSKI,**
Boris [DE/DE]; Lotharstrasse 36, 52070 Aachen
(DE). **KLINGE, Uwe** [DE/BE]; Chaussée de Liège
7, B-4850 Montzen (BE). **KLOSTERHALFEN, Bernd**
[DE/DE]; Schümmerstr. 11, 52134 Herzogenrath (DE).
SCHNEEMELCHER, Stefan [DE/DE]; Marienplatz 1,
52064 Aachen (DE). **HÖCKER, Bernhard, Hartwig**
[DE/DE]; Am Dorbach 23, 52076 Aachen (DE). **KLEE,**
Doris [DE/DE]; Preussweg 64, 52074 Aachen (DE).
ADEMOVIC, Zahida [HR/DE]; Welkenratherstrasse
118e, 52074 Aachen (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten** (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

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

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

(54) **Title:** SURFACE-MODIFIED TEXTILE PRODUCT AND A CORRESPONDING METHOD FOR SURFACE MODIFICATION

(54) **Bezeichnung:** TEXTILES ERZEUGNIS MIT OBERFLÄCHENMODIFIKATION UND ENTSPRECHENDES VERFAHREN ZUR OBERFLÄCHENMODIFIKATION

(57) **Abstract:** The aim of the invention is to provide a textile product used in medical practice for producing implants, which is highly biocompatible and to simultaneously prevent any potential inflammation from occurring in and around the implant. This is achieved by a textile product, in which a protein-free drug-release matrix is provided on a PVDF substrate. The invention also relates to a method for producing a product of this type.

(57) **Zusammenfassung:** Um in der Medizintechnik ein textiles Erzeugnis zur Herstellung von Implantaten zur Verfügung zu stellen, welches hochgradig biokompatibel ist, und um gleichzeitig potentiell entstehenden Entzündungen am und um das Implantat vorzubeugen, wird ein textiles Erzeugnis vorgeschlagen, bei dem auf einem PVDF-Substrat eine proteinfreie Drug-Release-Matrix angeordnet ist. Gleichzeitig wird ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Erzeugnisses vorgestellt.



WO 03/045461 A1

Textiles Erzeugnis mit Oberflächenmodifikation und entsprechendes Verfahren zur Oberflächenmodifikation

Die Erfindung betrifft ein textiles Erzeugnis mit Oberflächenmodifikation und ein entsprechendes Verfahren zur Oberflächenmodifikation.

In der Medizin, insbesondere in der Chirurgie, stellt sich häufig die Aufgabe, textile Implantate in menschliche oder tierische Körper einzusetzen. Entscheidend für eine erfolgreiche Integration eines Implantats in ein Gewebe ist dabei nicht nur seine mechanische Kompatibilität. Vielmehr ergibt sich der größte Teil von postoperativen Komplikationen in Zusammenhang mit Implantaten im Entstehen von Entzündungen. Erfahrungsgemäß sind diese Entzündungen nur schwer zu bekämpfen, so dass ein Austausch eines eingesetzten Implantats verbunden mit einer erneuten Operation, oft nicht zu vermeiden ist.

Um solchen Entzündungen vorzubeugen, wird in der EP-A-0 809 997 vorgeschlagen, ein Implantat einer Oberflächenmodifikation zu unterziehen, bei der eine Matrix auf einem Polymer angeordnet wird und bei der Biomoleküle, insbesondere Proteine und Kollagene, durch kovalente Bindung im äußeren Bereich der Matrix immobilisiert werden. Dem liegt der Gedanke zugrunde, dass ein hohes Aufkommen an Biomolekülen an der Oberfläche eine schnelle Anlagerung von Gewebezellen ermöglichen soll und hierdurch Entzündungen verhindert werden sollen.

Auch aus der DE-C-196 04 173 ist ein Verfahren bekannt, bei dem extrakorporal oder intrakorporal zu verwendende medizinische Gegenstände zunächst mit einer Polymerschicht und anschließend mit einer weiteren Schicht immobilisierter Biomoleküle versehen werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer komplikationslosen Integration eines einzusetzenden Implantats kann jedoch enorm gesteigert werden, wenn ein Implantat vorbeugend zur Bekämpfung von eventuell entstehenden Infektionen effektiv mit medizinischen Wirkstoffen versehen ist. Leider verhindert eine zu schnelle Anlagerung von Gewebezellen ebenso wie eine Anhäufung von Proteinen an der Matrixoberfläche, dass eventuell vorgesehene Wirkstoffe aus der Matrix heraus an die entzündete Stelle gelangen können.

Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, ein textiles Erzeugnis zu entwickeln, welches bei einer Verwendung als Implantat eine bisher unbekannte, sehr hohe Biokompatibilität hat.

Diese Aufgabe lösen ein

- textiles Erzeugnis mit Oberflächenmodifikation, bei dem auf einem PVDF-Substrat eine proteinfreie Drug-Release-Matrix angeordnet ist, und ein
- Verfahren zur Oberflächenmodifikation eines textilen Polymers, bei welchem auf einem PVDF-Substrat eine proteinfreie Drug-Release-Matrix erzeugt wird.

Zunächst ist Polyvinylidenfluorid (PVDF) eine Stoffklasse mit sehr vorteilhaften biologischen Eigenschaften für einen Einsatz als Implantat. Insbesondere als Alternative zu den ebenfalls in der Chirurgie zugelassenen Werkstoffen Polyester und Polypropylen ist PVDF zu bevorzugen. Im direkten Vergleich mit Polyester hat es eine deutlich bessere Hydrolysebeständigkeit. Und während Polypropylen mit fortschreitender Zeit an Flexibilität einbüßt und der Stoff verhärtet, tritt dieses Phänomen beim PVDF nicht auf. Von PVDF sind keine Alterungsprozesse bekannt.

Zudem sind die textilen Eigenschaften von PVDF innerhalb eines Temperaturspektrums von -20 °C bis +150 °C stabil. Die Reißfestigkeit von PVDF liegt auf dem Niveau der Polyamide und übersteigt damit beträchtlich diejenige der Polyester. PVDF zeigt außerdem eine hohe Beständigkeit gegenüber vielen organischen Säuren und Mineralsäuren sowie gegenüber aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen, Alkoholen und halogenierten Lösungsmitteln. Im Vergleich zu Polypropylen ist außerdem die entzündliche Fremdkörperreaktion des menschlichen Gewebes deutlich reduziert.

Durch die Anordnung einer Drug-Release-Matrix können direkt Wirkstoffe in das Implantat integriert werden, die nach dem Einsetzen des Implantats kontinuierlich mit einem solchen Strom abgegeben werden, dass im an das Implantat grenzenden Gewebereich biochemische Prozesse gezielt verhindert und/oder gefördert werden können. Entscheidend ist hierbei, dass das Implantat bzw. der enthaltene und abgegebene Wirkstoff seine Wirkung nicht nur innerhalb des Implantats bzw. an dessen Oberfläche entfalten kann, sondern vielmehr die Wirkung das umgebende Gewebe in einem gewissen Maß penetriert.

Hierbei ist es von großer Bedeutung, dass – unter Abkehr von der gängigen Oberflächenmodifikation von Implantatwerkstoffen – die auf dem Substrat angeordnete Matrix eine freie Oberfläche hat, also insbesondere eine Oberfläche, die frei von gebundenen Eiweißen ist. In aufwendigen Testreihen hat sich

herausgestellt, dass die Freisetzung von Wirkstoffen bei einer freien Implantatoberfläche deutlich effektiver vonstatten geht als bei vorbekannten oberflächenbehandelten Implantaten.

Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass auch für das Beladen der Matrix mit medizinischen Wirkstoffen eine freie Matrixoberfläche hervorragende Ergebnisse ermöglicht.

Hierbei ist es von Vorteil, wenn die erfindungsgemäße Drug-Release-Matrix Spacermoleküle aufweist, die mit dem Substrat verbunden sind, wobei zumindest ein Teil der Spacermoleküle als Hydrogelschicht ausgebildet ist. Unter Spacermolekülen werden im Rahmen dieser Anmeldung Matrixerzeugende beziehungsweise voluminöse Molekülformen verstanden, insbesondere Molekülketten. Die Spacermoleküle bilden dann die Matrix auf der Oberfläche des Substrats. Insofern bestimmen die Spacermoleküle das räumliche Ausmaß der Drug-Release-Matrix sowie ihre Dichte und Festigkeit. Dabei kann eine Ausgestaltung als Hydrogelschicht unter Aufnahme von Körperflüssigkeit eine sehr dichte Matrix erzeugen. Hierdurch wird Biomolekülen ein Zugang zur Substratoberfläche verwehrt. Eine adsorptive Bindung der Biomoleküle wird wirkungsvoll und mit einfachen Mitteln verhindert, wobei die Bulk-Eigenschaften des PVDF-Substrats unverändert bleiben.

Hierbei ist es besonders bevorzugt, wenn die Spacermoleküle kovalent an das Substrat gebunden sind. Da eine kovalente Bindung eine sehr hohe Festigkeit aufweist, ermöglicht eine solche Bindung der Matrix an das Substrat auf einfache Weise eine hohe Zuverlässigkeit und Beständigkeit auch bei mechanischer Belastung.

Dabei können die Spacermoleküle vorteilhaft Polyethylenglycole, Dialdehyde, Diisocyanate und/oder Dicarbonsäurechloride sein. Insbesondere können als Dialdehyd Glutardialdehyd, als Diisocyanat Hexamethyldiisocyanat und als Dicarbonsäurechlorid EDC oder DDC verwendet werden; für die Ausgestaltung einer Hydrogelschicht können beispielsweise methoxy-PEG-Aldehyde, PEG-Dialdehyde, Polyethylenimine, modifizierte Stärke, modifizierte Dextrane und/oder hydrogelkomplexe Polyethylenimine oder Polyethylenglycole (PEI/PEG) verwendet werden.

Polyethylenglycole haben aufgrund ihrer Atoxizität und Löslichkeit in wässrigen und organischen Solventien eine große Anwendungsbreite gefunden. PEG zeichnen sich durch äußerst geringe Wechselwirkungen mit Proteinen aus und zeigen eine hohe Resistenz gegen bakteriellen Befall. So kann die Proteinabsorption an der Substratoberfläche unterdrückt werden. Dabei ist die Pfropfdichte des PEGs an der Grenzfläche von immenser Bedeutung. Eine sehr hohe PEG-Pfropfdichte kann durch Funktionalisierung der Oberfläche mit Polyethylenimin- Poly(ethylenoxid) (PEI-PEO)-Hydrogenkomplexen erreicht wer-

den. Die äußere PEI-PEO-Beschichtung bietet zusätzliche Vorteile bei der Biokompatibilität des Implantats. So erlaubt die Hydrogelschicht eine langsame und langfristige Freisetzung eines Wirkstoff aus der Matrix, wodurch das Implantat über einen längeren Zeitraum resistent gegenüber Infektionen bleibt.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Spacermoleküle vollständig als Hydrogelschicht ausgebildet. Ein solcher Aufbau der Drug-Release-Matrix ist sehr zuverlässig herzustellen, wobei es dann insbesondere von Vorteil ist, wenn die Hydrogelschicht kovalent an das Substrat gebunden ist.

Unabhängig hiervon ist es von Vorteil, wenn die Hydrogelschicht Vinylmonomere, insbesondere Acrylsäure oder Polyacrylsäure, beinhaltet. Bei Vorliegen dieser Stoffe in der Hydrogelschicht ist diese hochhydrophil und trägt so zu einer Hinderung der Proteinadsorption an das Substrat bei.

Hierbei hat es sich bei umfangreichen Versuchen gezeigt, dass sehr gute Ergebnisse erzielt werden, wenn die Acrylsäure oder Polyacrylsäure eine Konzentration von 10^{-8} bis $5 \cdot 10^{-7}$, vorzugsweise von $2 \cdot 10^{-8}$ bis $4 \cdot 10^{-8}$ mol COOH/cm², hat.

Dabei ist es anzustreben, dass der pH-Wert der Drug-Release-Matrix höher ist als der pKa-Wert des PVDF-Substrats. Konkret ist hier von einem Schwellenwert von etwa 4 auszugehen. Dieses Verhältnis erleichtert das Einlagern von Wirkstoffen in die Matrix.

Erfindungsgemäß kann die Hydrogelschicht auch Macromonomere, insbesondere Polyethylenglycolmethacrylate (PEGMA), Polyethylenglycole (PEGs), Polyethylenimine, modifizierte Stärke, modifizierte Dextrane und/oder hydrogelkomplexe Polyethylenimine/Polyethylenglycole (PEI/PEG) beinhalten. Auch hierdurch wird die Hydrogelschicht hochhydrophil. Vinylmonomere mit einem reaktiven Rest, wie beispielsweise Glycidylmethacrylat (GMA) werden eingesetzt, um die Epoxidfunktionen des Monomers zur Immobilisierung zu verwenden. Dabei kann als Makromonomer beispielsweise ein Methacrylat mit Poly(oxyethylen)kettenlängen von 4 bis 100 vorliegen.

Dabei hat die Drug-Release-Matrix oder die aus der Hydrogelschicht und den Spacermolekülen bestehende Matrix vorteilhaft eine Dicke von 0,1 bis 1 µm, vorzugsweise von 0,5 bis 1 µm. Diese Werte haben sich in Versuchen als sehr geeignet herausgestellt.

Unabhängig hiervon ist es von Vorteil, wenn unmittelbar die Hydrogelschicht mit Wirkstoffen beladen ist. Hierdurch wird eine gleichmäßige Abgabe der Wirkstoffe über einen großen Zeitraum gewährleistet. Zusätzlich sprechen hierfür auch praktische Gründe bei der Herstellung, insbesondere dann, wenn die Hydrogelschicht einen Großteil der Drug-Release-Matrix ausmacht.

Dabei ist es besonders bevorzugt, wenn die Wirkstoffe adsorptiv in der Drug-Release-Matrix angelagert sind. Insbesondere auf PVDF-Substraten, die mit Poly(Acrylsäure)-Ketten (PAAc-PVDF) gepfropft sind, bietet es sich an, die Freisetzung von Wirkstoffen über eine adsorptiv bewirkte Einlagerung zu realisieren.

Um einer Entstehung von Entzündungen besonders zuverlässig vorbeugen zu können, können die Wirkstoffe ein Antibiotikum, vorzugsweise das kationisch geladene Gentamycin, beinhalten. Generell weisen jedoch Wirkstoffe mit kationischen Gruppen eine hohe Eignung zur Verwendung im erfindungsgemäßen textilen Erzeugnis auf, da die kationische Wirkung eine adsorptive Einlagerung in die Drug-Release-Matrix erleichtert.

Außerdem wird hierdurch eine Abgabe des Wirkstoffs in einer angestrebten Quantität erzielt. So hat sich bei medizinischen Versuchen herausgestellt, dass es ausreicht, wenn in der direkten Umgebung des Implantats ein Wirkspiegel von 0,5 µg/ml bis 1000 µg/ml Gentamycin erreicht wird. Aus wirtschaftlichen Gründen wird vorgeschlagen, dass ein Wirkspiegel von 0,5 µg/ml bis 100 µg/ml erreicht wird.

Dabei kann das erfindungsgemäße textile Erzeugnis vorzugsweise als ein Gewirk, ein Gestrick, ein Gewebe, ein Geflecht, ein Gelege, ein Faden oder insbesondere direkt als zumindest ein Teil eines Implantats vorliegen. Die biokompatible Wirkung ist weitgehend unabhängig von der konkreten konstruktiven Gestaltung des schließlich einzusetzenden Implantats. Vielmehr werden die beschriebenen Vorteile bereits durch die Oberflächenmodifikation der genannten oder ähnlicher Werkstoffe bei einer Verwendung als Implantat erzielt.

Aus diesem Grund löst die beschriebene Aufgabe auch das Verfahren zur Oberflächenmodifikation eines textilen Polymers, bei dem auf einem PVDF-Substrat eine proteinfreie Drug-Release-Matrix erzeugt wird. Hierbei ist es jedoch von Vorteil, wenn das PVDF-Substrat plasmaaktiviert wird, da hierdurch die Spacermoleküle besonders gut an das PVDF-Substrat gebunden werden können.

Insbesondere können vorteilhaft zur Erzeugung und Bindung der Spacermoleküle auf das PVDF-Substrat bei einer Plasmazündung mit mikro- oder radiowelleninduzierten Niederdruckplasmen durch Inertgas Radikale auf dem PVDF-Substrat erzeugt werden, welche nach Belüftung mit Luftsauerstoff zu Peroxyradikalen und schließlich zu Hydroperoxiden abreagieren, die anschließend durch thermische und/oder fotochemische Spaltung freie Radikale bilden, über welche Monomere pfpfropfcopolymerisiert werden. Dabei wirken bei diesem Plasmaaktivierungsverfahren die nach der Belüftung der Plasmaanlage entstandenen Hydroperoxide durch ihre Radikale als Initiatoren der radikalischen Pfpfropfcopolymerisati-

on. Somit ist die Pfropfcopolymerisation eine für die Hydrophilierung und die Funktionalisierung von Oberflächen und die damit verbundene Möglichkeit zur Steigerung der Biokompatibilität vorteilhafte Methode.

Alternativ hierzu wäre es beispielsweise möglich, zur Erzeugung und Bindung der Spacermoleküle auf das PVDF-Substrat bei einer Plasmazündung unter Atmosphärendruck durch Inertgas Radikale auf dem PVDF-Substrat zu erzeugen. Unabhängig von der Auswahl der Plasmaaktivierung kann jedoch vorteilhaft als Plasmagas Argon und/oder N₂ verwendet werden.

Auch kann erfindungsgemäß zur photochemischen Spaltung eine UV-induzierte Spaltung mittels eines Excimerstrahlers vorgenommen werden. Im Gegensatz zu Quecksilber-Hochdruck- und Niederdrucklampen ermöglichen Excimerstrahler die Emission inkohärenter schmalbandiger UV-Strahlung.

Im Anschluss an die Pfropfcopolymerisation können überschüssige, nicht-kovalent gebundene Homopolymere entfernt werden. Hierfür kann das textile Erzeugnis bevorzugt mit Wasser oder einer wässrigen Lösung ausführlich gewaschen werden.

Zum Erzeugen der Drug-Release-Matrix ist es jedoch generell bevorzugt, wenn als Spacermoleküle mittels Chemical-Vapour-Deposition-Polymerisationsverfahren (CVD-Polymerisationsverfahren) in der Gasphase erzeugte Monomere durch Abkühlung bei reduzierter Temperatur polymerisiert werden und diese polymerisierten Monomere in Form einer Polymermatrix an das PVDF-Substrat gebunden werden. Je nach den verwendeten Ausgangsverbindungen liegen die zur Herstellung der Monomere benötigten Temperaturen bzw. Drücke zwischen 500 und 1000 °C und kleiner 500 Pa. Bei Temperaturen kleiner 120 °C werden die Monomere polymerisiert.

Die zu polymerisierenden Monomere können hierbei vorteilhaft 4-amino [2,2]-paracyclophan (aminopcp), 4-hydroxymethyl-[2,2]-paracyclophan (hydroxymethyl-pcp), 4-carboxyl-[2,2]-paracyclophan (carboxyl-pcp) und/oder [2,2]-Paracyclophan-4,5,12,13-tetracarbonsäuredianhydrid (anhydrid-pcp) aufweisen. Aber auch die guten isolatorischen Eigenschaften und die chemische Resistenz von Poly-p-xylylenen gegen praktisch alle Lösungsmittel können vorteilhaft für zahlreiche Anwendungen genutzt werden. Poly-2-chlor-p-xylylen-beschichtete Gegenstände haben für verschiedene Applikationen wie Katheter oder Herzschrittmacher eine FDA-Zulassung erhalten. Eine toxische oder kanzerogene Wirkung der Poly-p-xylylene ist nicht bekannt.

Aus den bei der Beschreibung des Implantats erläuterten Gründen ist es von Vorteil, wenn die zu pfropfenden Monomere Vinylmonomere, insbesondere Acrylsäure (Aac), und/oder Macromonomere, insbe-

sondere Polyethylenglycolmetacrylate (PEGMA), zur Bildung einer hochhydrophilen Hydrogelschicht beinhalten.

Dabei ist es alternativ und kumulativ von Vorteil, wenn zur Inkorporierung von Gentamycin in die Drug-Release-Matrix eine Lösung mit einer Konzentration von 0,1 bis 10 mg/ml, vorzugsweise zwischen 0,2 und 0,3 mg/ml, Gentamycin verwendet wird. Bei den durchgeführten Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass Beladungskonzentrationen in diesem Wertebereich eine sehr wirkungsvolle Beladung mit dem Wirkstoff gewährleisten, während bei einer weiteren Steigerung der Beladungskonzentration nur unerheblich mehr Gentamycin in der Drug-Release-Matrix inkorporiert wird.

Angesichts der vorteilhaften Eignung eines in der beschriebenen Weise oberflächenmodifizierten textilen Erzeugnisses für eine intrakorporale Verwendung ist es von besonderem Vorteil, wenn mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ein mehrschichtiges Textilerzeugnis, ein Bandersatz, ein Oesophaguserersatz, ein Darmersatz, ein Katheter, eine Membran oder eine Gefäßprothese hergestellt wird.

Dabei kann vorzugsweise ein Gewirk, ein Gestrick, ein Gewebe, ein Geflecht, ein Gelege, ein Faden oder insbesondere zumindest ein Teil eines Implantats mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden.

Es sei erwähnt, dass sämtliche als vorteilhaft beschriebene, optionale Merkmale auch für sich genommen vorteilhaft und erfinderisch sind, sofern sie sich nicht explizit nur auf vorangegangene Merkmale beziehen.

Im Folgenden wird auf die durchgeführten Untersuchungen näher eingegangen und schließlich das erfindungsgemäße Verfahren anhand von Beispielen erläutert.

Hierbei wird auf die Zeichnung Bezug genommen. Dort zeigen

- Figur 1 schematisch den molekularen Aufbau einer erfindungsgemäß modifizierten Oberfläche,
- Figur 2 in einem Diagramm die Ergebnisse von Kristallinitätsuntersuchungen,
- Figur 3 in einer Tabelle grundlegende Messwerte hierzu,
- Figur 4 in einem Diagramm Messwerte zur Freisetzung von Gentamycin in Abhängigkeit von der Beladungskonzentration und der Inkubationszeit,

Figur 5 in einem weiteren Diagramm Ergebnisse eines Versuchs zur Beladung mit Gentamycin in Abhängigkeit der Beladungskonzentration und der Vorquellung und

Figur 6 in einem Diagramm Ergebnisse eines Versuchs zur Freisetzung von Gentamycin in Abhängigkeit von der Beladungskonzentration und der Inkubationszeit.

Zur Untersuchung wurde zunächst eine Polyacrylsäure-Beschichtung auf PVDF-Netzen durchgeführt. Anschließend wurde der Einfluss der Plasmabehandlung auf Pfropfcopolymerisation untersucht, woraufhin mit einem Anfärbetest eine Prozesskontrolle durchgeführt wurde. Nach darauf folgenden Kristallinitätsuntersuchungen wurden dann insbesondere Versuche zur Optimierung der Beladung und der Freisetzungskinetik mit Gentamycin auf zweidimensionalen PVDF-Netzen durchgeführt.

Die in Figur 1 dargestellte modifizierte Oberfläche stellt die Erfindung schematisch dar. Hierbei ist auf einem PVDF-Substrat 1 eine Matrix aus Polyacrylsäure 2a, 2b, 2c angeordnet und an das Substrat 1 kovalent gebunden. An den anionischen COO^- -Gruppen ist das kationische Gentamycin G adsorptiv angelagert. Dabei findet sich innerhalb der gesamten Matrix 2a, 2b, 2c das Gentamycin G. Die äußeren Öffnungen 3a, 3b, die zwischen der Polyacrylsäure 2a, 2b, 2c liegen, sind frei von Proteinen.

Eine Inkorporierung von Gentamycin in die Polyacrylsäure-Matrix wurde mit einer Beladungslösung mit einer Konzentration von 0,1 bis 10 mg/ml Gentamycin und mit einem pH-Wert größer 6 zuverlässig erreicht.

Das Diagramm in Figur 2 zeigt DSC-Thermogramme von PVDF-Filament-blau (Kurvenverlauf 10) und PVDF-Filament-grün (Kurve 11). Hierbei ist der Wärmefluss in W/g auf einer Achse 12 über der Temperatur in $^{\circ}\text{C}$ aufgetragen, so wie er sich bei den Kristallinitätsuntersuchungen an PVDF-Filamenten ergeben hat. Genauere Angaben zu thermischen Eigenschaften von PVDF-Materialien nach den durchgeführten DSC-Messungen sind in der Tabelle aufgeführt, die in Figur 3 gezeigt wird. Hierbei beinhaltet Zeile 20 Daten zu Kurve 10 (blau) und Zeile 21 Daten zu Kurve 11 (grün). In der weiteren Unterteilung bezeichnen die Zeilen H1 Werte bei einem ersten Aufheizen und die Zeile H2 Messwerte beim zweiten Aufheizen. In Spalte 22 sind die Werte zum Schmelzpeak zusammengestellt, während in Spalte 23 Messwerte zum Kristallisationspeak stehen. Der Wert in Spalte 24 gibt den Kristallinitätsgrad bei jeweils zugehöriger Schmelztemperatur T_m und massenbezogener Energiedifferenz ΔH_m an, während T_c und ΔH_c die jeweiligen Werte bei der Kristallisation darstellen.

Um die gewünschten Prozesse der Wirkstoffabgabe durch eine Drug-Release-Matrix technisch wie wirtschaftlich optimieren zu können, wurden Untersuchungen zur Optimierung der Beladungskonzentration

und Untersuchungen zur Abhängigkeit von der Vorquellung vorgenommen. Ergebnisse zur erstgenannten Untersuchung sind im in Figur 4 gezeigten Diagramm dargestellt. Das Diagramm zeigt den Einfluss der Gentamycinkonzentration in der Beladungslösung auf die spätere Freisetzung des Wirkstoffs aus der untersuchten Matrix. Hierbei ist auf der Abszisse 30 die Inkubationszeit in Serum bei 37 °C in Minuten aufgetragen, während auf der Ordinate die Freisetzung von Gentamycin auf 25 mg der Matrix normiert in Mikrogramm pro Milliliter aufgetragen ist. Die Messpunkte auf den Kurven 31, 32, 33, 34 repräsentieren hierbei Messwerte, die sich nach einer Beladungskonzentration von 10 mg, 1 mg, 0,25 mg bzw. 0,5 mg/ml ergeben haben.

Ergebnisse eines weiteren Versuchs zum Einfluss der Beladungskonzentration und der Vorquellung sind im Diagramm 40 in Figur 5 dargestellt. Hier ist die Differenz zur Ausgangsmenge von Gentamycin vor der Beladung in Mikrogramm auf der Ordinate 41, welche die Inkubationszeit in Stunden darstellt, aufgetragen. Der Beladungsversuch wurde bei 24 °C durchgeführt und die Proben wurden geschüttelt. Dabei zeigen im Diagramm 40 die Messpunkte auf den Kurven 42, 43, 44, 45, 46 Messwerte, die sich bei unterschiedlichen Parametern eingestellt haben. Hierbei wurde für die mit Dreiecken gekennzeichneten Messwerte auf den Kurven 42 und 45 eine Beladungskonzentration von 0,5 mg/ml Gentamycin verwendet, wobei die durch ausgefüllte Dreiecke repräsentierten Messwerte auf der Kurve 45 auf einer Beladungslösung von 0,5 mg/ml Gentamycin in PBS (ungequollen) basieren, während die auf der Kurve 42 liegenden Messwerte durch zwölf Stunden langes Quellen in Aqua bidest hervorgerufen wurden. Die den durch ausgefüllte Kreise auf der Kurve 46 gezeigten Messwerten zugrundeliegenden Parameter unterscheiden sich von denjenigen, die zur Kurve 45 geführt haben, nur in der Beladungskonzentration, denn der Kurve 46 liegt eine Beladungslösung mit einer Konzentration von 0,25 mg/ml Gentamycin in PBS (nicht gequollen) zugrunde. Die Parameterkombinationen, die zu den Messwerten der Kurve 44 (0,25 mg/ml Gentamycin in PBS, 12 Stunden quellen in Aqua bidest bei 22 °C) bzw. 43 (0,25 mg/ml Gentamycin in H₂O, nicht gequollen) geführt haben, sind zur Beladung mit Gentamycin offenbar ebenso schlecht geeignet wie die Parameterkombination, die zu den Messwerten auf der Kurve 42 geführt hat.

Das Diagramm 50 in Figur 6 zeigt Messergebnisse zur Freisetzung von Gentamycin, wobei die Menge Gentamycin auf 25 mg der Matrix normiert, in Mikrogramm pro Milliliter angegeben, auf der Ordinate 51 aufgetragen ist. Die Abszisse 52 stellt die Inkubationszeit in Serum bei 37 °C in Minuten dar. Die Messwerte auf der Kurve 53 ergeben sich hierbei nach einer Beladungskonzentration von 0,5 mg/ml, die Messwerte auf der Kurve 54 aus einer Konzentration von 0,25 mg/ml. Hierbei ist anzumerken, dass die Kurven 53, 54 jeweils entlang der niedrigsten gemessenen Werte (exemplarisch beziffert mit 55a, b) gelegt wurden, während sich jeweils noch deutlich höhere Messwerte (exemplarisch beziffert mit 56a, b)

ergeben haben. Bei medizinischen Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass eine Freisetzung von 20 µg /ml auf jeden Fall therapeutisch ausreichend ist.

Aus den Versuchen ergibt sich somit zum Einen, dass eine technisch wie wirtschaftlich optimale Beladungskonzentration der PVDF-Netze mit Gentamycin bei 0,25 mg/ml liegt. Außerdem sollte die Beladung der mit Poly-acrylsäure gepfropften PVDF-Netze im nicht vorgequollenen Zustand aus PBS-Puffer erfolgen. Hierdurch werden Freisetzungsmengen erreicht, die eine therapeutisch ausreichende Menge sicherstellen.

Im Folgenden werden konkrete Verfahrensbeispiele zur Erfindung angegeben.

Verfahren zur Acrylsäuredestillation

Zur Acrylsäuredestillation werden ein Magnetprüher mit Heizplatte, eine Heizhaube mit Temperaturregelgerät, ein Rundkolben, eine Vigreuxkolonne, eine Destillierbrücke nach Claisen mit Liebigkühler und Vakuumanschluss, ein Schliffthermometer, ein Schlenkkolben mit Stickstoffanschluss und eine Vakuumanlage mit HV-Pumpe mit Kühlfalle und Stickstoffanschluss verwendet.

An Chemikalien werden Acrylsäure mit Stabilisator (2-Hydroxyethylmetacrylate, 99 %), 4-Methoxyphenol (Hydrochinonmonomethylether) mit 1 g/l Acrylsäure, Reinst-Stickstoff 5.0 und flüssiger Stickstoff zum Kühlen der Kühlfalle verwendet.

Dabei wird zunächst die Kühlfalle mit dem flüssigen Stickstoff gekühlt. Nach Anschluss des Kühlwassersystems werden 800 ml Acrylsäure und 800 mg Hydrochinon in die Vorlage gegeben und der Rührmagnet hinzugegeben. Nach Einstellen eines Vakuums von mindestens $6 \cdot 10^{-2}$ mbar in der Anlage wird diese mit Stickstoff luftfrei gespült, damit unter Schutzgasatmosphäre destilliert werden kann.

Nach diesen Vorbereitungshandlungen wird die Vorlage langsam auf 80 °C erwärmt. Dabei wird permanent gerührt, so dass die Destillation gleichmäßig und auch optisch überwachbar stattfindet. Da die Destillation eine Temperatur von 80 ± 5 °C erfordert, wird zunächst nur auf 65 °C erwärmt und danach in Schritten von jeweils 2 °C weiter erhitzt. Ab dem Beginn der Destillation wird die erreichte Temperatur konstant gehalten, wobei ein Temperaturfenster von ± 5 °C zugelassen wird.

Die ersten 10 ml des Destillats werden verworfen, um zu erwartende Abweichungen während des Prozessanlaufs auszuschließen. Das gewonnene verwendungsfähige Destillat wird unter Stickstoff bei maximal 4 °C im Kühlschrank gelagert.

Thermische Pfcopolymerisation von PVDF-Netzen

Zur thermischen Pfcopolymerisation werden an Geräten ein Heizpilz, ein Rundkolben, Teflonsiedesteine, ein Soxhlet, ein Rückflusskühler, eine Stativplatte, ein Stativstab, Massivklemmen und ein Umlufttrockenschrank verwendet. Als Lösungsmittel kommen m-Hexan sowie Ethanol zum Einsatz. Zum Extrahieren der Netze werden diese so in das Soxhlet gegeben, dass sie zu allen Seiten frei sind. Das Lösungsmittel wird nun in den Rundkolben mit einem Verhältnis Hexan zu Ethanol von 79 zu 21 w/w gegeben. Nach einer Extraktionsdauer von ca. 48 Stunden werden die Netze im Trockenschrank bei ca. 30 °C für zwölf Stunden getrocknet.

Nachdem die Netze 180 Sekunden lang mit Argon plasmaaktiviert worden sind, werden diese innerhalb von 30 Minuten weiterverarbeitet.

Zur Vorbereitung hiervon wird die destillierte Acrylsäure aufgetaut und eine 20 %-ige Acrylsäurelösung mit H₂O hergestellt. Dann wird ein Quarzglasrohr oder ein anderes geeignetes Gefäß mit Schraubverschluss an dem Stativ mit einer Klemme befestigt und die Acrylsäurelösung in das Gefäß hineingegeben. Nach einer sorgfältigen Entgasung mit Stickstoff wird der Probenständer mit den Netzen zugegeben. Das Gefäß wird nun dicht verschlossen und in ein Wasserbad gehängt, welches anschließend auf 90 °C erhitzt und gerührt wird. Dieses Verfahren wird so lange durchgeführt, bis die Lösung viskos wird.

Anschließend werden die Netzfolien einmal kurz und fünfmal innerhalb von vier Stunden mit destilliertem H₂O gewaschen. Anschließend wird über die Dauer von einem Tag mehrmals mit destilliertem H₂O gewaschen. Schließlich werden die Folien für ca. drei Stunden bei 30 °C getrocknet und anschließend trocken gelagert.

Beispiel 3

Unter Anwendung der Plasmaaktivierung wird zur Pfcopolymerisation von PVDF-Substrat ein PVDF-Substrat einem gepulstem Mikrowellenplasma (Pulsdauer 1600 µs, Periodendauer 2000 µs) von 1,5 bis 2 kW Leistung mit Argon (Durchflussrate 5 l/h) als Plasmagas unter Druck von 10 bis 15 Pa und unter Variation der Behandlungszeit von 15 bis 300 Sekunden ausgesetzt. Die weitere Verarbeitung des PVDF-Substrats erfolgt nach einer Luftexposition von 20 bis 150 Minuten. Die Pfcopolymerisation des argonplasmabehandelten PVDF-Substrats wird jeweils unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

Da die O-O-Bindungsenergie in Hydroperoxiden mit 150 kJ/mol niedrig ist, ist eine Spaltung von Hydroperoxiden durch Zufuhr entsprechender Energiemengen möglich. Temperaturen von 50 bis 100 °C reichen aus, um eine solche Spaltung zu erreichen. Die Initiierung der Pfcopolpolymerisation erfolgt durch eine thermische Hydroperoxidsplaltung bei 90 °C.

Alternativ hierzu kann auch eine UV-induzierte Spaltung vorgenommen werden. Im Gegensatz zu Quecksilber-Hochdrucklampen und Quecksilber-Niederdrucklampen ermöglichen Excimerstrahler die Emission inkohärenter schmalbandiger UV-Strahlung. Es wird ein Xenonchloridstrahler eingesetzt, dessen Emissionsmaximum bei 308 liegt. Die Energie dieser Photonen liegt bei etwa 400 kJ/mol.

Beispiel 4

Nach einer Plasmaaktivierung wird zur Beschichtung einer PVDF-Oberfläche diese in einem ersten Schritt durch eine radikalisch induzierte Pfcopolpolymerisation von Acrylsäure funktionalisiert (PVDF-PAAc).

Die Acrylsäure (AAc) sorgt auf PVDF-Substrat für eine hydrophile, carboxylgruppenhaltige Oberfläche. Die Durchführung der thermisch plasmainduzierten Pfcopolpolymerisation der Acrylsäure erfolgt unter Verwendung einer Monomerkonzentration von 5 bis 50 %, vorzugsweise ca. 25%, in entionisiertem Wasser (v/v), bevorzugt 20 bis 30 % (v/v), und einer Polymerisationsdauer von 15 bis 90, bevorzugt 30 bis 60, Minuten bei 90 °C thermisch oder durch eine 2,5- bis 5-minütige Bestrahlung mit UV-Licht. Nach Abbruch der Polymerisation wird nicht kovalent an das PVDF-Substrat gebundenes Homopolymer durch ausführliches Waschen mit Wasser oder einer wässrigen Lösung entfernt.

Die auf diese Weise erhaltene modifizierte Oberfläche ist hochhydrophil und besitzt eine hohe Konzentration an Carboxylgruppen. Nun kann sie insbesondere für die Beladung mit Antibiotikum genutzt werden.

Die oberflächengebundenen Carboxylgruppen werden zur Aktivierung 20 Minuten mit einer wässrigen EDC/NHS-Lösung (0,2 M / 0,1 M) behandelt. Anschließend werden die Oberflächen kurz mit deionisiertem Wasser gespült und für mehrere Stunden in einer Lösung von 1 mg/ml GRGDS-Peptid in 0,1 M Natriumhydrogencarbonat-Puffer (pH 8,4) inkubiert. Die Entfernung ungebundenen Peptids erfolgt durch mehrfaches intensives Spülen mit deionisiertem Wasser.

Beispiel 5

Mittels Plasmaaktivierung wird ein PVDF-Substrat beschichtet. Die Pfcopolymerisation von Acrylsäure und die anschließende Aktivierung erfolgen wie vorhergehend beschrieben.

Um nun die ungewollte Proteinadsorption zu verhindern, wird ein Hydrogelkomplex immobilisiert. Dazu wird das aktivierte PVDF-PAAc-Substrat in eine PEI-Lösung (1 mg/ml) für 1 Stunde bei Raumtemperatur eingetaucht. Danach wird das PVDF-Substrat in einer Puffer-Lösung ($\text{NaHPO}_4/\text{NaOH}$, pH 6,4) bei 11%-igem K_2SO_4 , 1 mg/ml PEG-(aldehyd)₂ (MW 3400), 3mg/ml NaCNBH_4 als Reduktionsmittel 8-12 h bei 30 bis 60°C (beste Ergebnisse: 8h, 60°C) inkubiert und anschließend mit Wasser gewaschen. Dann wird die Probe für 2 Stunden mit einer RGD-Peptid Lösung (1 mg/ml in Phosphatpuffer, Reduktionsmittel NaCNBH_4) bei Raumtemperatur versetzt.

Beispiel 6

Die Durchführung der plasmainduzierten Pfcopolymerisation eines Methacrylats mittels Plasmaaktivierung kann unter Verwendung einer Monomerkonzentration von 5 bis 50% (v/v), bevorzugt 20 bis 30% (v/v) in einer Wasser/Methanol-Mischung und einer Polymerisationsdauer von 1 bis 4 Stunden, bevorzugt 2 bis 3 Stunden, bei 90 °C thermisch oder durch 10-minütiges bis 30-minütiges Bestrahlen mit UV-Licht erfolgen. In einem nachfolgenden Schritt werden die mittels Plasmapfcopolymerisation erzeugten freien Carboxyl- bzw. Hydroxylgruppen der Materialoberfläche aktiviert. Als Aktivierungsmittel für die Carboxylgruppen können z.B. EDC [1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-20 ethylcarbodiimidhydrochlorid] oder DDC [1,2-Dicyclohexylcarbodiimid] und für die Hydroxylgruppen z.B. Diisocyanat wie Hexamethyldiisocyanat oder 2,2,2- Trifluoroethansulfonchlorid (Tresylchlorid) verwendet werden. Eine mit Glycidylmethacrylat modifizierte PVDF-Oberfläche kann ohne vorherige Aktivierung eingesetzt werden.

Patentansprüche:

1. Textiles Erzeugnis mit Oberflächenmodifikation, *dadurch gekennzeichnet, dass* auf einem PVDF-Substrat eine proteinfreie Drug-Release-Matrix angeordnet ist.
2. Textiles Erzeugnis nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Drug-Release-Matrix Spacermoleküle aufweist, die mit dem Substrat verbunden sind, wobei zumindest ein Teil der Spacermoleküle als Hydrogelschicht ausgebildet ist.
3. Textiles Erzeugnis nach Anspruch 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Spacermoleküle kovalent an das Substrat gebunden sind.
4. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Spacermoleküle Polyethylenglycole, Dialdehyde, Diisocyanate und/oder Dicarbonsäurechloride sind.
5. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Spacermoleküle freie Carboxyl-, Hydroxyl- und/oder Aminogruppen aufweisen.
6. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Spacermoleküle vollständig als Hydrogelschicht ausgebildet sind.
7. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Hydrogelschicht kovalent an das Substrat gebunden ist.
8. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Hydrogelschicht Vinylmonomere, insbesondere Acrylsäure oder Polyacrylsäure, beinhaltet.
9. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Acrylsäure oder Polyacrylsäure eine Konzentration von 10^{-8} bis $5 \cdot 10^{-7}$, vorzugsweise von $2 \cdot 10^{-8}$ bis $4 \cdot 10^{-8}$, mol COOH/cm², hat.
10. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Hydrogelschicht Macromonomere, insbesondere Polyethylenglycolmetacrylate (PEGMA), Polyethylenglycole (PEGs), Polyethylenimine, modifizierte Stärke, modifizierte Dextrane und/oder hydrogelkomplexe Polyethylenimine/Polyethylenglycole (PEI/PEG) beinhaltet.

11. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* der pH-Wert der Drug-Release-Matrix höher ist als der pKa-Wert des PVDF-Substrats.
12. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Drug-Release-Matrix oder die aus der Hydrogelschicht und den Spacermolekülen bestehende Matrix eine Dicke von 0,1 bis 1 μm , vorzugsweise von 0,5 bis 1 μm , hat.
13. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Hydrogelschicht mit Wirkstoffen beladen ist.
14. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Wirkstoffe adsorptiv angelagert sind.
15. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Wirkstoffe ein Antibiotikum, vorzugsweise Gentamycin, beinhalten.
16. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Wirkstoffe kationische Gruppen aufweisen.
17. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* in der direkten Umgebung bei Implantierung ein Wirkspiegel von mehr als 0,5 $\mu\text{g/ml}$ und vorzugsweise weniger als 100 $\mu\text{g/ml}$ Gentamycin erreicht wird.
18. Textiles Erzeugnis nach einem der vorhergehenden Ansprüche, *dadurch gekennzeichnet, dass* es ein Gewirk, ein Gestrick, ein Gewebe, ein Geflecht, ein Gelege, einen Faden oder insbesondere zumindest einen Teil eines Implantats bildet.
19. Verfahren zur Oberflächenmodifikation eines textilen Polymers, *dadurch gekennzeichnet, dass* auf einem PVDF-Substrat eine proteinfreie Drug-Release-Matrix erzeugt wird.
20. Verfahren nach Anspruch 19, *dadurch gekennzeichnet, dass* das PVDF-Substrat plasmaaktiviert wird.
21. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, *dadurch gekennzeichnet, dass* zur Erzeugung und Bindung der Spacermoleküle an das PVDF-Substrat bei einer Plasmazündung mit mikro- oder radiowelleninduzierten Niederdruckplasmen durch Inertgas Radikale auf dem PVDF-Substrat erzeugt werden, welche nach Belüftung mit Luftsauerstoff zu Peroxyradikalen und schließlich zu

Hydroperoxiden abreagieren, die anschließend durch thermische und/oder fotochemische Spaltung freie Radikale bilden, über welche Monomere pfcopolymerisiert werden.

22. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, *dadurch gekennzeichnet, dass* zur Erzeugung und Bindung der Spacermoleküle auf das PVDF-Substrat bei einer Plasmazündung unter Atmosphärendruck durch Inertgas Radikale auf dem PVDF-Substrat erzeugt werden.
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 22, *dadurch gekennzeichnet, dass* als Plasmagas Argon und/oder N₂ verwendet wird.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 23, *dadurch gekennzeichnet, dass* zur fotochemischen Spaltung eine UV-induzierte Spaltung mittels eines Excimerstrahlers vorgenommen wird.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 24, *dadurch gekennzeichnet, dass* als Spacermoleküle mittels Chemical-Vapour-Deposition-Polymerisationsverfahren (CVD-Polymerisationsverfahren) in der Gasphase erzeugte Monomere durch Abkühlung bei reduzierter Temperatur polymerisiert werden und diese polymerisierten Monomere in Form einer Polymermatrix an das PVDF-Substrat gebunden werden.
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 25, *dadurch gekennzeichnet, dass* die zu polymerisierenden Monomere 4-amino [2,2]-paracyclophan (amino-pcp), 4-hydroxymethyl-[2,2]-paracyclophan (hydroxymethyl-pcp), 4-carboxyl-[2,2]-paracyclophan (carboxyl-pcp) und/oder [2,2]-Paracyclophan-4,5,12,13-tetracarbonsäuredianhydrid (anhydrid-pcp) aufweisen.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 26, *dadurch gekennzeichnet, dass* die zu pfropfenden Monomere Vinylmonomere, insbesondere Acrylsäure (AAc), und/oder Makromonomere, insbesondere Polyethylenglykolmethacrylate (PEGMA), zur Bildung einer hochhydrophilen Hydrogelschicht beinhalten.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 27, *dadurch gekennzeichnet, dass* Spacermoleküle mit einem pH-Wert, der größer ist als der pKa-Wert des PVDF-Substrats, verwendet werden.
29. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 28, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Drug-Release-Matrix mit Wirkstoffen, insbesondere mit Antibiotika, vorzugsweise mit Gentamycin, adsorptiv beladen wird.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 29, *dadurch gekennzeichnet, dass* zur Inkorporierung eine Gentamycinlösung mit einer Konzentration von 0,1 bis 10 mg/ml, vorzugsweise zwischen 0,2 und 0,3 mg/ml, verwendet wird.
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 30, *dadurch gekennzeichnet, dass* ein mehrschichtiges Textilerzeugnis, ein Bandersatz, ein Oesophagusersatz, ein Darmersatz, ein Katheter, eine Membran oder eine Gefäßprothese hergestellt wird.

1/3

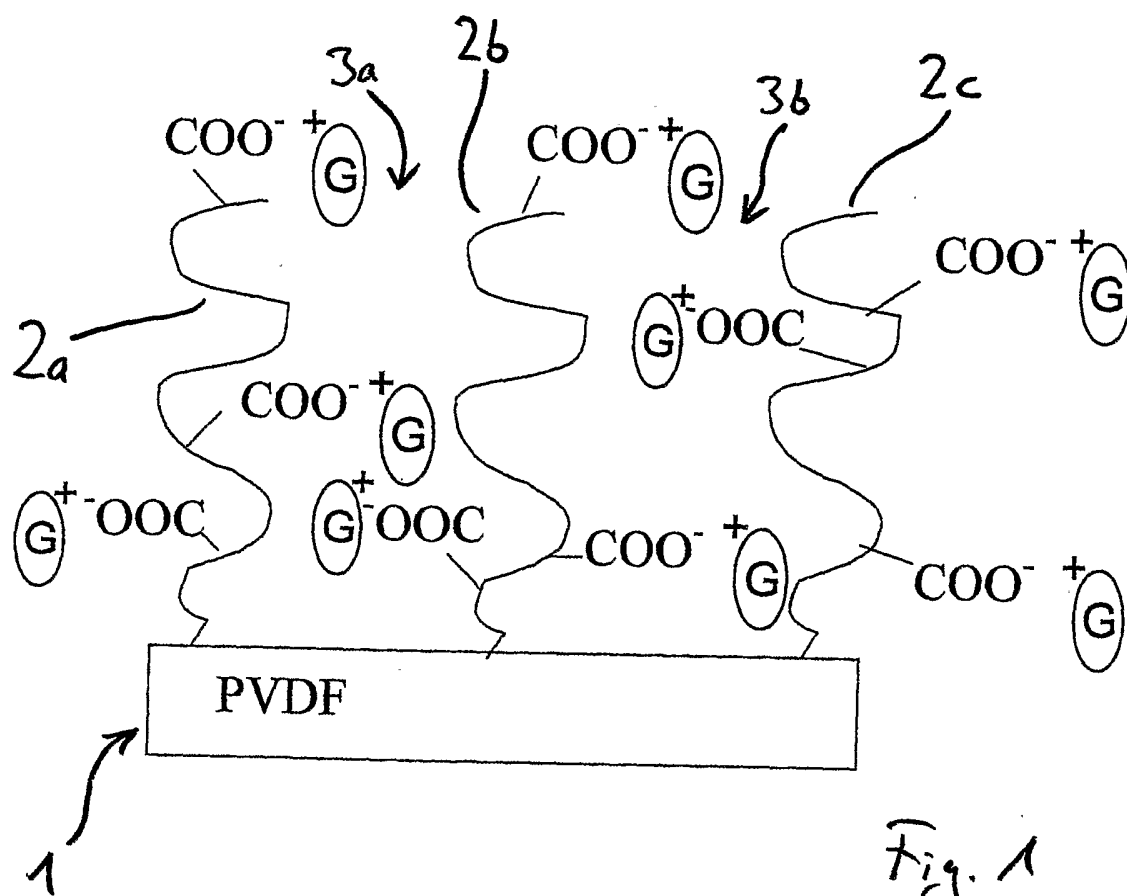


Fig. 1

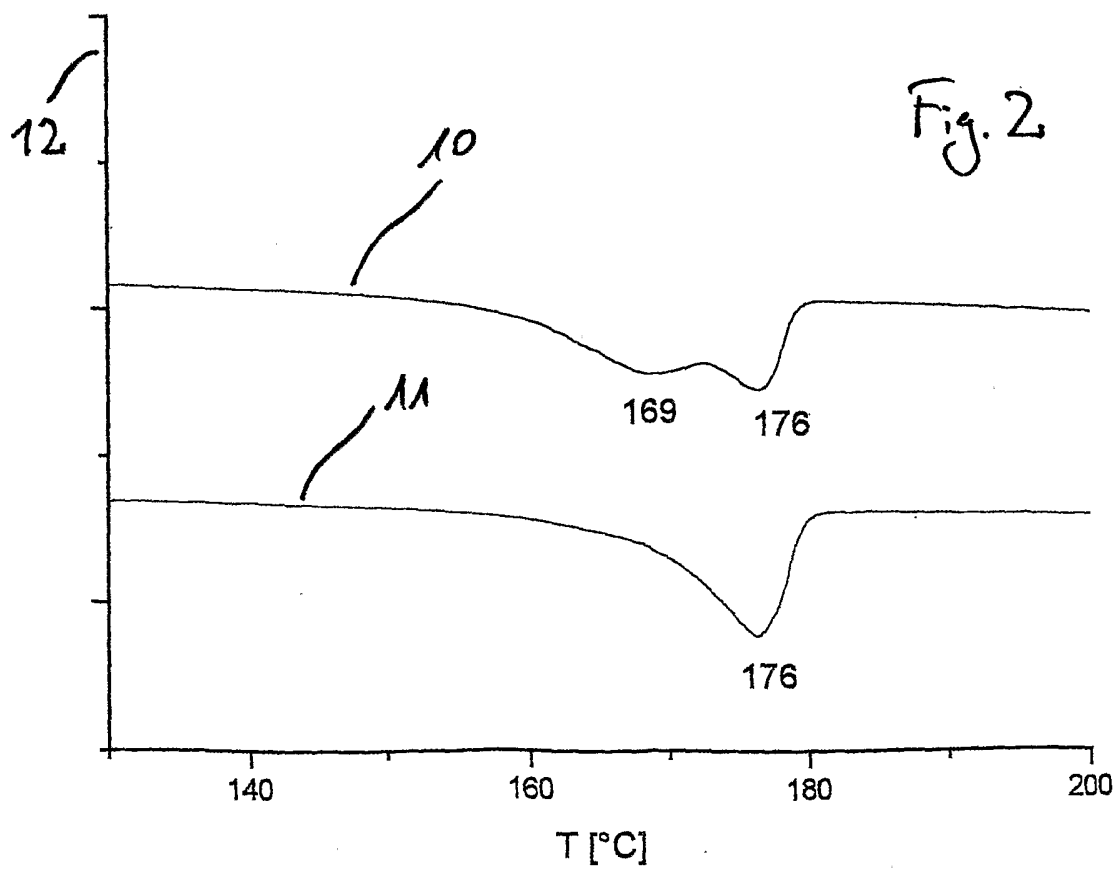


Fig. 2

2/3

		22			23	
		T_m [°C]	ΔH_m [J/g]	24 [%]	T_o [°C]	ΔH_o [J/g]
20	H1	169 und 176	45,4	49	141	-51,1
	H2	174	44,7	48		
21	H1	176	37,7	40	138	-50,6
	H2	175	43,7	47		

Fig. 3

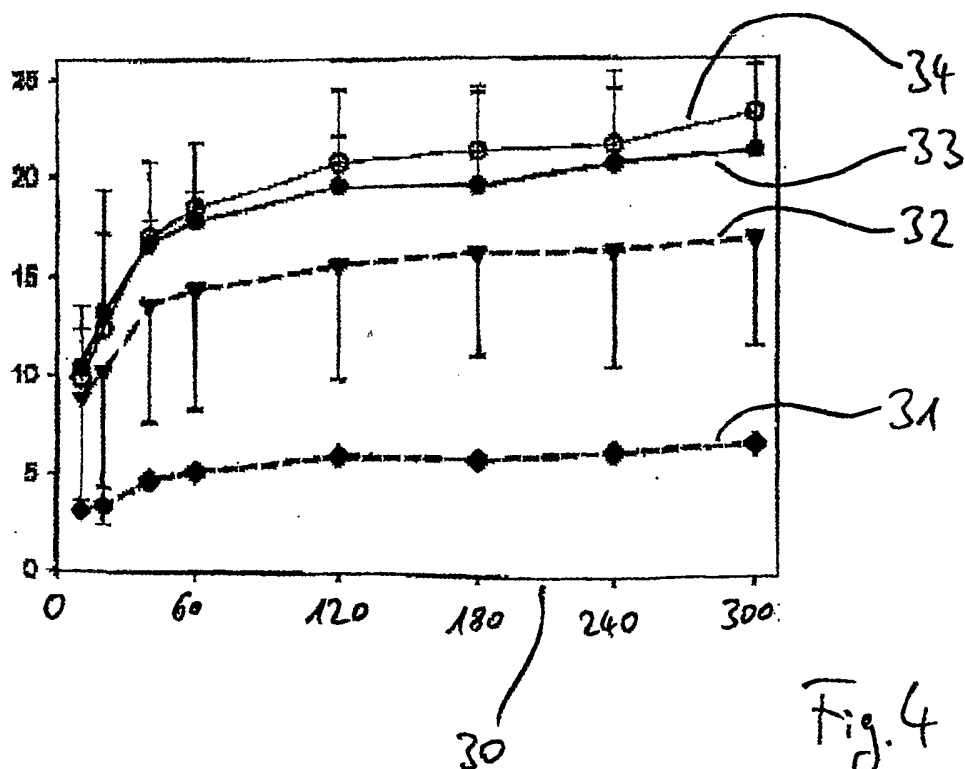
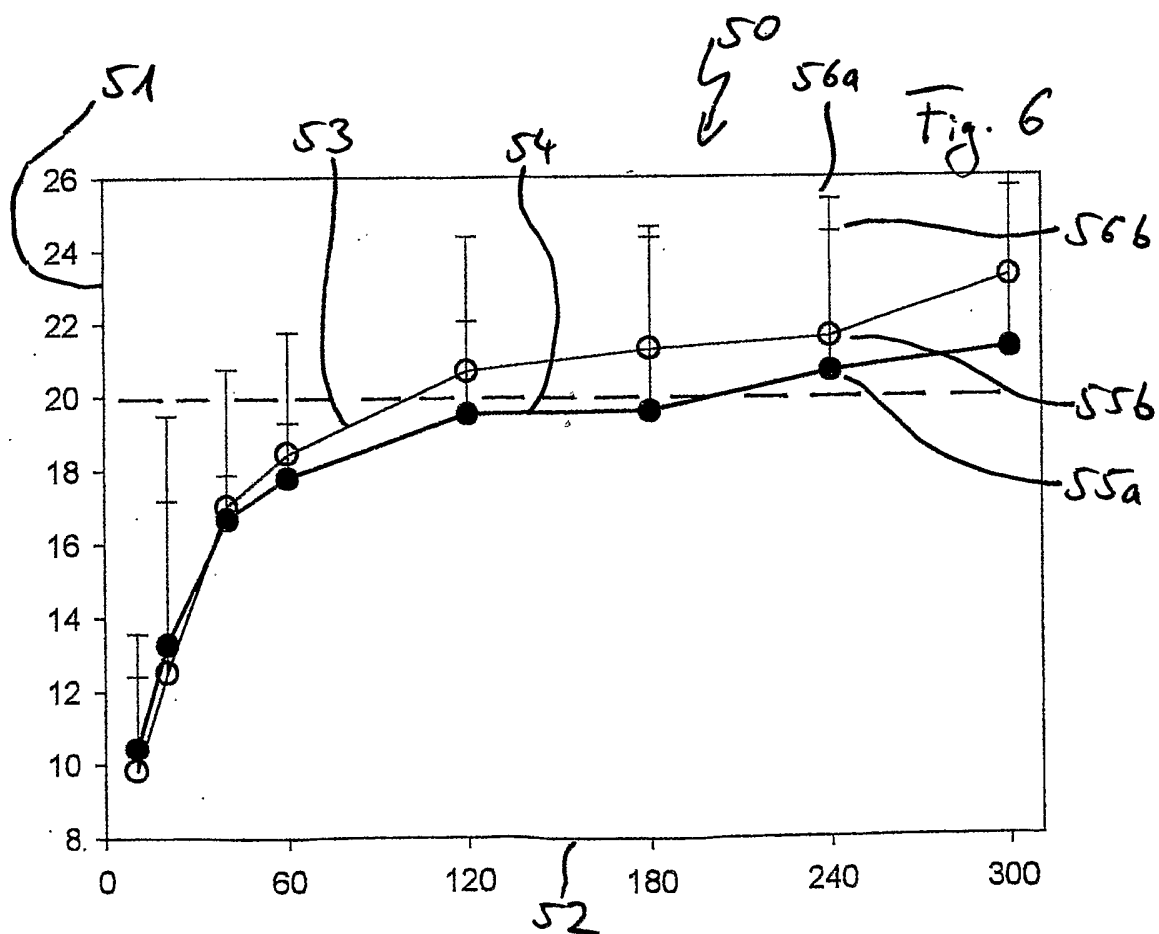
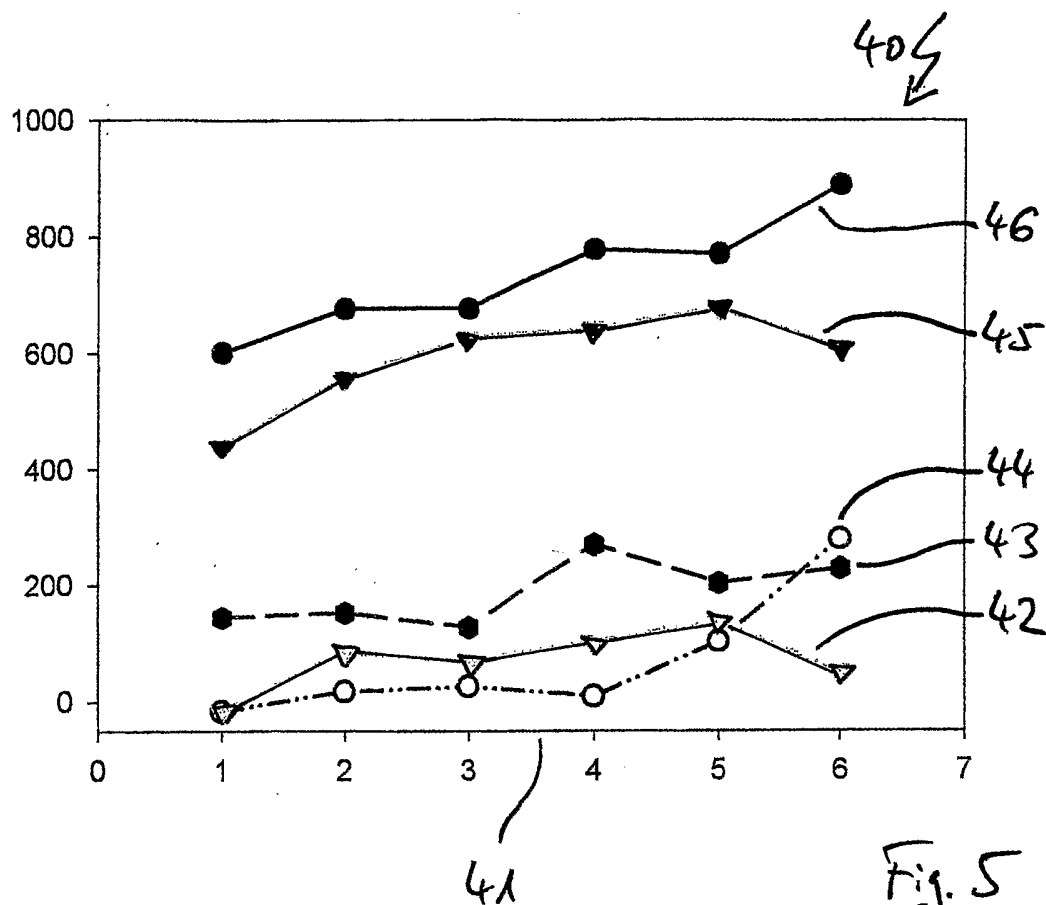


Fig. 4

3/3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internationa Application No

PCT/DE 02/04291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/44 A61L27/52 A61L27/54 A61L29/12 A61L29/14
 A61L29/16 A61L31/12 A61L31/14 A61L31/16

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 02 13871 A (SURMODICS INC) 21 February 2002 (2002-02-21) page 6 -page 7 page 8, line 11 page 13, line 6,8 page 15, line 4-12 page 16, line 4-7,11,19 page 17, line 22 page 18, line 4,7,16-24 ---	1-19
A	EP 0 809 997 A (MEDTRONIC INC) 3 December 1997 (1997-12-03) cited in the application page 2, line 53 -page 3, line 30 figure 1 --- -/--	1-18



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2003

Date of mailing of the international search report

28/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No

PCT/DE 02/04291

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 00047 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE) 9 January 1992 (1992-01-09) figure 1 -----	1,19
A	US 5 576 072 A (DING NI ET AL) 19 November 1996 (1996-11-19) column 5, line 26-33,61-67 column 6, line 52-61 column 7, line 48-50 column 8, line 9-20 -----	1,3-6, 19-21
A	WO 94 17904 A (AKZO NOBEL NV ;FLOTTMANN THOMAS (US); KOPP KARL (DE); LEMKE HORST) 18 August 1994 (1994-08-18) claims 1,5,6,9,1112,14 -----	19-24
A	EP 0 574 352 A (CIBA GEIGY AG) 15 December 1993 (1993-12-15) page 2, line 45-57 -----	19-23
A	DE 89 11 028 U (KRAHMER, GERHARD M.) 2 November 1989 (1989-11-02) cited in the application the whole document -----	1,18,19, 31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internationa Application No

PCT/DE 02/04291

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0213871	A	21-02-2002	AU 8130401 A	25-02-2002
			WO 0213871 A2	21-02-2002
			US 2002041899 A1	11-04-2002
EP 0809997	A	03-12-1997	US 5811151 A	22-09-1998
			AU 713357 B2	02-12-1999
			AU 2361997 A	04-12-1997
			CA 2206147 A1	30-11-1997
			DE 69718377 D1	20-02-2003
			EP 0809997 A2	03-12-1997
			JP 10052488 A	24-02-1998
			US 5866113 A	02-02-1999
WO 9200047	A	09-01-1992	AU 8286491 A	23-01-1992
			WO 9200047 A1	09-01-1992
US 5576072	A	19-11-1996	NONE	
WO 9417904	A	18-08-1994	WO 9417904 A1	18-08-1994
			EP 0683690 A1	29-11-1995
			JP 8506741 T	23-07-1996
EP 0574352	A	15-12-1993	AU 668162 B2	26-04-1996
			AU 4006293 A	16-12-1993
			CA 2097879 A1	10-12-1993
			EP 0574352 A1	15-12-1993
			FI 932599 A	10-12-1993
			JP 6049251 A	22-02-1994
			MX 9303426 A1	31-01-1994
			NO 932079 A	10-12-1993
			NZ 247808 A	26-07-1995
			US 5805264 A	08-09-1998
			ZA 9304025 A	09-12-1993
DE 8911028	U	02-11-1989	DE 8911028 U1	02-11-1989

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L27/44 A61L27/52 A61L27/54 A61L29/12 A61L29/14
 A61L29/16 A61L31/12 A61L31/14 A61L31/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 02 13871 A (SURMODICS INC) 21. Februar 2002 (2002-02-21) Seite 6 -Seite 7 Seite 8, Zeile 11 Seite 13, Zeile 6,8 Seite 15, Zeile 4-12 Seite 16, Zeile 4-7,11,19 Seite 17, Zeile 22 Seite 18, Zeile 4,7,16-24 ---	1-19
A	EP 0 809 997 A (MEDTRONIC INC) 3. Dezember 1997 (1997-12-03) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 53 -Seite 3, Zeile 30 Abbildung 1 --- -/--	1-18



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. April 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28/04/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92 00047 A (UNIV CASE WESTERN RESERVE) 9. Januar 1992 (1992-01-09) Abbildung 1 ----	1, 19
A	US 5 576 072 A (DING NI ET AL) 19. November 1996 (1996-11-19) Spalte 5, Zeile 26-33, 61-67 Spalte 6, Zeile 52-61 Spalte 7, Zeile 48-50 Spalte 8, Zeile 9-20 ----	1, 3-6, 19-21
A	WO 94 17904 A (AKZO NOBEL NV ; FLOTTMANN THOMAS (US); KOPP KARL (DE); LEMKE HORST) 18. August 1994 (1994-08-18) Ansprüche 1, 5, 6, 9, 11, 12, 14 ----	19-24
A	EP 0 574 352 A (CIBA GEIGY AG) 15. Dezember 1993 (1993-12-15) Seite 2, Zeile 45-57 ----	19-23
A	DE 89 11 028 U (KRAHMER, GERHARD M.) 2. November 1989 (1989-11-02) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1, 18, 19, 31

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat es Aktenzeichen

PCT/DE 02/04291

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0213871 A	21-02-2002	AU 8130401 A WO 0213871 A2 US 2002041899 A1	25-02-2002 21-02-2002 11-04-2002
EP 0809997 A	03-12-1997	US 5811151 A AU 713357 B2 AU 2361997 A CA 2206147 A1 DE 69718377 D1 EP 0809997 A2 JP 10052488 A US 5866113 A	22-09-1998 02-12-1999 04-12-1997 30-11-1997 20-02-2003 03-12-1997 24-02-1998 02-02-1999
WO 9200047 A	09-01-1992	AU 8286491 A WO 9200047 A1	23-01-1992 09-01-1992
US 5576072 A	19-11-1996	KEINE	
WO 9417904 A	18-08-1994	WO 9417904 A1 EP 0683690 A1 JP 8506741 T	18-08-1994 29-11-1995 23-07-1996
EP 0574352 A	15-12-1993	AU 668162 B2 AU 4006293 A CA 2097879 A1 EP 0574352 A1 FI 932599 A JP 6049251 A MX 9303426 A1 NO 932079 A NZ 247808 A US 5805264 A ZA 9304025 A	26-04-1996 16-12-1993 10-12-1993 15-12-1993 10-12-1993 22-02-1994 31-01-1994 10-12-1993 26-07-1995 08-09-1998 09-12-1993
DE 8911028 U	02-11-1989	DE 8911028 U1	02-11-1989