



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 35 726 T2 2008.04.30**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 582 547 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 35 726.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 104 685.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **03.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.10.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **25.07.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C08G 63/64 (2006.01)**

C08G 63/08 (2006.01)

A61L 31/06 (2006.01)

A61L 17/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

167998 P 30.11.1999 US

698527 27.10.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Poly-Med Inc., Anderson, S.C., US

(72) Erfinder:

Shalaby, S.W. Dr., ANDERSON, SC 29625, US

(74) Vertreter:

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

(54) Bezeichnung: **Gefäßimplantat**

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 eingelegt, 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

Hintergrund der Erfindung

[0001] Seit der erfolgreichen Entwicklung von kristallinem thermoplastischem Polyglykolid als absorbierbares faserbildendes Material wurden große Anstrengungen auf die Entwicklung von neuen linearen faserbildenden Polyestern mit modulierten mechanischen Eigenschaften und Absorptionsprofilen gerichtet. Eine solche Modulation wurde durch Anwendung des Konzepts der Kettensegmentierung oder Blockbildung möglich gemacht, wobei lineare makromolekulare Ketten unterschiedliche chemische Einheiten mit einem weiten Bereich von physikalisch-chemischen Eigenschaften umfassen, darunter die Fähigkeit zur Kristallisation oder zur internen Plastifizierung. Typische Beispiele zur Erläuterung der Anwendung dieser Strategie sind in den US-Patenten Nr. 5,554,170, 5,431,679, 5,403,347, 5,236,444 und 5,133,739 zu finden, worin bifunktionelle Initiatoren zur Bildung linearer kristallisierbarer Copolymerketten mit unterschiedlichen Mikrostrukturen verwendet werden.

[0002] Andererseits wurde eine kontrollierte Verzweigung in kristallinen Polymeren mit homologen Ketten, wie Polyethylen, als Strategie zur Erweiterung der Kristallitgrößenverteilung, Senkung des allgemeinen Kristallinitätsgrads und Erhöhung der Komplianz angewendet (L. Mandelkern, *Crystallization of Polymers*, McGraw-Hill Book Company, NY, 1964, S. 105-106). Ein ähnlicher, aber schwieriger zu implementierender Ansatz zum Erreichen eines solchen Effekts bei der Kristallinität wie oben angeführt, wurde speziell bei der Herstellung von linear-segmentierten und Blockheterokettencopolymeren verwendet, wie (1) nicht absorbierbaren Polyetherestern von Polybutylenterephthalat und Polytetramethylenoxid [siehe S. W. Shalaby und H. E. Bair, Kapitel 4 in *Thermal Characterization of Polymeric Materials* (E.A. Turi, Hrsg.), Academic Press, NY, 1981, S. 402; S.W. Shalaby et al., US-Patent 4,543,952 (1985)], (2) absorbierbaren Block/Segment-Copolymeren aus hochschmelzenden kristallisierbaren Polyestern, wie Polyglykolid mit amorphem Polyetherester, wie Poly-1,5-dioxepan-2-on (siehe A. Kafrawy et al., US-Patent 4,470,416 (1984)) und (3) absorbierbaren Block/Segment-Copolyestern aus kristallisierbaren und nicht kristallisierbaren Komponenten, wie in den US-Patenten Nr. 5,554,170, 5,431,679, 5,403,347, 5,236,444 und 5,133,739 zitiert. Die Verwendung einer Kombination von kontrollierter Verzweigung (polyaxiale Kettengeometrie) und Kettensegmentierung oder Blockbildung der einzelnen Verzweigungen zur Bildung absorbierbarer Polymere mit maßgeschneiderten Eigenschaften, kann im Stand der Technik jedoch nicht gefunden werden. Dies und erkannter Bedarf an absorbierbaren Polymeren mit einzigartigen Kombinationen von Kristallinität und hoher Komplianz, die durch Schmelzverarbeitung zu hochfesten Fasern und Filmen mit, im Vergleich zu ihren homopolymeren kristallinen Analogon, relativ kurzen Absorptionsprofilen ausgebildet werden können, gaben den Ansporn zur Erforschung eines neuen Ansatzes zum Aufbau makromolekularer Ketten, um diesen Bedarf zu decken. Hierbei wird die Initiierung einer ringöffnenden Polymerisation mit organischen Verbindungen mit drei oder vier funktionellen Gruppen als Mittel zur Herstellung vernetzter elastomerer absorbierbarer Systeme wie in den Beispielen und Ansprüchen von US-Patent Nr. 5,644,002 verwendet. Im Gegensatz zu diesem Stand der Technik und in Einklang mit dem erkannten Bedarf an neuen kristallisierbaren, in der Schmelze verarbeitbaren Materialien, handelt die vorliegende Erfindung von der Synthese und der Verwendung von polyaxialen Initiatoren mit drei oder mehr funktionellen Gruppen, um kristallisierbare Materialien mit Schmelztemperaturen über 100°C zu bilden, die aus der Schmelze zu absorbierbaren Filmen und Fasern mit hoher Komplianz verarbeitet werden können.

Zusammenfassung der Erfindung

[0003] Die vorliegende Erfindung betrifft ein absorbierbares, kristallines, monozentrisches, polyaxiales Copolymer und ein Verfahren zur Herstellung des Copolymers gemäß der unabhängigen Ansprüche. Bevorzugte Ausführungsformen sind in den Unteransprüchen angegeben.

[0004] In einem Aspekt ist die vorliegende Erfindung auf ein absorbierbares, kristallines, monozentrisches, polyaxiales Copolymer gerichtet, das ein Zentralatom, das Kohlenstoff oder Stickstoff ist und mindestens drei Achsen, die am Zentralatom beginnen und von diesem nach außen verlaufen beinhaltet, wobei die Achse eine amorphe, flexible Komponente umfasst, die dem Zentralatom benachbart ist und bei diesem beginnt, wobei die amorphe Komponente aus Wiederholungseinheiten gebildet ist, die von mindestens einem cyclischen Monomer, entweder einem Carbonat oder einem Lacton stammen, und einer steifen, kristallisierbaren Komponente, die sich von der amorphen, flexiblen Komponente nach außen erstreckt, wobei die kristallisierbare Komponente aus Wiederholungseinheiten gebildet ist, die von mindestens einem Lacton stammen.

[0005] In einem anderen Aspekt ist die vorliegende Erfindung auf ein absorbierbares monozentrisches, polyaxiales Copolymer gerichtet, das durch ein Verfahren hergestellt wird, das die Schritte umfasst:

- a) Bereitstellen eines monomeren Initiators, der eine organische Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus trifunktionellen organischen Verbindungen und tetrafunktionellen organischen Verbindungen ist;
- b) Bereitstellen eines Katalysators auf Basis eines multivalenten Metalls;
- c) Umsetzen mindestens eines cyclischen Monomers ausgewählt aus der Gruppe, die im Wesentlichen aus Carbonaten und Lactonen besteht, mit dem monomeren Initiator in Gegenwart des Katalysators derart, dass an amorpher polymerer, polyaxialer Initiator durch ringöffnende Polymerisation des mindestens einen cyclischen Monomers gebildet wird; und
- d) Umsetzen des amorphen polymeren, polyaxialen Initiators mit mindestens einem Lacton umfassend ein Mitglied ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glykolid, Lactid, p-Dioxanon und Kombinationen davon.

[0006] Gemäß noch einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird das erfinderische Copolymer in verschiedene Formen von absorbierbaren Stents, ein Nahtmaterial oder eine Abdichtung zum Verschließen einer Wunde in einer Wand eines Blutgefäßes umgewandelt.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0007] Die zuvor genannten und weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung sind am Besten mit Bezug zur folgenden ausführlichen Beschreibung spezifischer Ausführungsformen der Erfindung, die nur als Beispiele angegeben sind, in Verbindung mit den begleitenden Zeichnungen verständlich, in denen

[0008] [Fig. 1](#) eine Abdichtung zum Verschließen einer Wunde in einer Wand eines Gefäßes gemäß einer ersten Ausführungsform einer ersten spezifischen Anwendung der Erfindung zeigt.

[0009] [Fig. 2](#) eine Schnittansicht eines ersten Abdichtelements zeigt.

[0010] [Fig. 3](#) eine Schnittansicht eines zweiten Abdichtelements zeigt.

[0011] [Fig. 4](#) eine Abdichtung zum Verschließen einer Wunde in einer Wand eines Gefäßes gemäß einer ersten Ausführungsform einer ersten spezifischen Anwendung der Erfindung zeigt.

[0012] [Fig. 5](#) einen lang gestreckten Kern zeigt.

[0013] [Fig. 6](#) eine Abdichtung zum Verschließen einer Wunde in einer Wand eines Gefäßes gemäß einer zweiten Ausführungsform einer ersten spezifischen Anwendung der Erfindung zeigt.

[0014] [Fig. 7](#) eine Abdichtung zum Verschließen einer Wunde in einer Wand eines Gefäßes gemäß einer dritten Ausführungsform einer ersten spezifischen Anwendung der Erfindung zeigt.

[0015] [Fig. 8](#) eine Abdichtung zum Verschließen einer Wunde in einer Wand eines Gefäßes gemäß einer fünften Ausführungsform einer ersten spezifischen Anwendung der Erfindung zeigt.

[0016] [Fig. 9](#) eine Abdichtung zum Verschließen einer Wunde in einer Wand eines Gefäßes gemäß einer fünften Ausführungsform einer ersten spezifischen Anwendung der Erfindung zeigt.

[0017] [Fig. 10](#) schematisch einen Stent aus dem Stand der Technik zeigt, der bei der vorliegenden Erfindung anwendbar ist.

[0018] [Fig. 11](#) eine Längsansicht eines Stents gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist.

[0019] [Fig. 12](#) eine Querschnittsansicht des in [Fig. 11](#) gezeigten Stents ist.

[0020] [Fig. 13](#) eine Längsansicht eines Stents gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist.

Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen

[0021] Diese Erfindung betrifft absorbierbare, polyaxiale, monozentrische, kristallisierbare, polymere Molekü-

le mit nicht kristallisierbaren, flexiblen Komponenten in der Kette im Kern und steifen, kristallisierbaren Segmenten an den Kettenenden. Insbesondere ist die vorliegende Erfindung auf den Aufbau amorpher polymerer polyaxialer Initiatoren mit Verzweigungen, die von einer polyfunktionellen organischen Verbindung ausgehen, so dass sie sich entlang mehr als zwei Koordinaten erstrecken und ihre Copolymerisation mit cyclischen Monomeren zur Herstellung komplianter, kristalliner film- und faserbildender absorbierbarer Materialien gerichtet. Die absorbierbaren Copolymermaterialien dieser Erfindung umfassen mindestens 30 Gewichtsprozent und bevorzugt 65 Gewichtsprozent einer kristallisierbaren Komponente, die primär aus von Glykolid oder l-Lactid stammenden Sequenzen gebildet ist, und Umwandlungen erster und zweiter Ordnung unter 222°C bzw. unter 42°C aufweisen und in weniger als 180 Tagen und bevorzugt 120 Tagen vollständige Dissoziation in wasserlösliche Nebenprodukte erfahren, wenn sie in einem Phosphatpuffer bei 37°C und pH 7,4 inkubiert oder in lebendes Gewebe implantiert sind.

[0022] Die in dieser Erfindung zur Herstellung kristalliner absorbierbarer Copolymermaterialien verwendeten amorphen polymeren, polyaxialen Initiatoren (PPIs) können durch Umsetzen eines cyclischen Monomers oder einer Mischung von cyclischen Monomeren, wie Trimethylencarbonat, ϵ -Caprolacton und 1,5-Dioxepan-2-on in Gegenwart eines metallorganischen Katalysators mit einer oder mehreren Polyhydroxy-, Polyamino- oder Hydroxyaminverbindungen mit mehr als drei reaktiven Aminen und/oder Hydroxylgruppen gebildet werden. Typische Beispiele der letztgenannten Verbindungen sind Glycerin, Ethantrimethylol, Propantrimethylol, Penterythritol, ein partiell alkyliertes Cyclodextrin, Triethanolamin, N-2-Aminoethyl-1,3-propandiamin, 3-Amino-5-hydroxy-pyrazol und 4-Amino-6-hydroxy-2-mercaptopyrimidin.

[0023] Die kristallinen Copolymere der vorliegenden Erfindung sind so aufgebaut, dass (1) sie den PPI ohne erkennbaren Kristallinitätsgrad aufweisen, (2) die PPI-Komponente als flexibler Abstandhalter einer endständig angeordneten steifen, kristallisierbaren Komponente funktioniert, die primär von Glykolid stammt, so dass eine leichte Molekülverschränkung möglich ist, um Pseudovernetzungen zu bilden, die wiederum die Grenzflächenbildung der amorphen und kristallinen Fraktionen des Copolymers maximieren, was zu hoher Komplianz führt, ohne dass die Zugfestigkeit beeinträchtigt wird, (3) das Einführen der hydrolytisch labilen Glykolatbindung im Copolymer maximiert wird, ohne die gesuchte hohe Komplianz zu beeinträchtigen – dies wird dadurch erreicht, dass die Polyglykolidsegmente so ausgerichtet werden, dass sie auf zahlreichen aktiven Stellen des polymeren Initiators wachsen und auf diese Weise die Länge der kristallisierbaren Kettensegmente begrenzt, (4) sie ein breites Kristallisationsfenster aufweisen, das maximale Keimstellen und langsames Kristallitwachstum zeigt, was wiederum die Sicherung einer stark kontrollierten Nachbearbeitung und Entwicklung von mechanischen Eigenschaften unterstützt – dies wird dadurch erreicht, dass eine effektive Verschränkung der kristallisierbaren Komponenten mit nicht kristallisierbaren Komponenten ermöglicht wird, was zu hoher Affinität zur Keimbildung, hoher Viskosität vor der Kristallisation, langsamer Kettenbewegung und geringer Kristallisationsrate führt, (5) das Polymer gezwungen wird, weniger perfekte Kristallite mit einer breiten Größenverteilung zu bilden und ihre Schmelztemperatur im Vergleich zu ihren homopolymeren kristallinen Analogen senkt, so dass Schmelzverarbeitung begünstigt wird – dies wird dadurch erreicht, dass die Länge der kristallisierbaren Segmente der Copolymerkette wie zuvor diskutiert begrenzt wird, (6) ein Einführen basischer Gruppen in den PPI ermöglicht wird, was eine autokatalytische Hydrolyse des gesamten Systems beeinflussen kann, was wiederum die Absorptionsrate beschleunigt, und (7) es der Copolymerkette ermöglicht, sich zu assoziieren, was endotherme thermische Vorgänge zulässt, die der Zugfestigkeit zugeordnet werden können, ähnlich wie es bei PET in Bezug auf den so genannten mittleren endothermen Peak (MEP) erfasst ist (S. W. Shalaby, Kapitel 3 in *Thermal Characterization of Polymeric Materials*, Academic Press, NY, 1981, S. 330).

[0024] Als Beispiel können die kristallinen Copolymermaterialien der vorliegenden Erfindung wie folgt hergestellt werden, obwohl wie oben erwähnt, andere Monomere auch im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegen. Der amorphe polymere, polyaxiale Initiator wird durch eine vorhergehende Polymerisation einer Mischung von ϵ -Caprolacton und Trimethylencarbonat in Gegenwart von Trimethylolpropan und einer katalytischen Menge an Zinnocctoat unter Verwendung von Standardbedingungen zur ringöffnenden Polymerisation gebildet, was ein Erwärmen der gerührten Reaktionspartner in Stickstoffatmosphäre bei einer Temperatur über 110°C beinhaltet, bis eine wesentliche oder vollständige Umsetzung der Monomeren erreicht ist. Dies kann von einem Zusatz einer bestimmten Menge an Glykolid gefolgt sein. Nach der Auflösung des Glykolids in der Reaktionsmischung wird die Temperatur über 150°C erhöht, so dass das Glykolid mit dem polyaxialen Initiator copolymerisieren kann. Wenn praktisch das gesamte Glykolid umgesetzt ist, wird das erhaltene Copolymer auf 25°C abgekühlt. Nach Entfernen des Polymers aus dem Reaktionsgefäß und Zerkleinern, werden Spuren Mengen von nicht umgesetztem Monomer durch Erwärmen unter reduziertem Druck entfernt. Das zerkleinerte Polymer kann dann extrudiert und pelletisiert werden, bevor es durch herkömmliche Schmelzverarbeitungsverfahren in Fasern oder Filme umgewandelt wird. An geeigneten Stufen der Polymerisation und Produktreinigung können traditionelle analytische Verfahren, wie Gelpermeationschromatographie (GPC), Lösungsviskosität, Differenti-

al-Scanning-Calorimetrie (DSC), Nuklearmagnetresonanz (NMR) und Infrarotspektroskopie (IR) angewendet werden, um das Ausmaß der Monomerumsetzung, Molekulargewicht, thermische Umwandlungen (Schmelztemperatur, T_m und Glasumwandlungstemperatur, T_g), Kettenmikrostruktur bzw. chemische Einheiten (direkt oder indirekt) zu überwachen oder zu bestimmen.

[0025] Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung handelt von einer Endverkappung eines PPI mit ϵ -Caprolacton oder L-Lactid, und bevorzugt in Gegenwart einer geringen Menge eines zweiten Monomers, um absorbierbare, kristalline Polymere zur Verwendung als Knochenwachs bzw. Barrieremembranen herzustellen.

[0026] Durch Formpressen gebildete Filme aus den in den unten angeführten Beispielen beschriebenen Copolymeren werden auf (1) Zugfestigkeit, (2) Erhalt der Bruchfestigkeit in vitro und Massenverlust bei Inkubation in einem Phosphatpuffer bei 37°C und pH 7,4, (3) Erhalt der Bruchfestigkeit in vivo an einem Rattenmodell, wobei Filmstreifen subkutan für 1 bis 6 Wochen implantiert werden und periodisch einzelne Stücke entnommen werden, um den Prozentsatz der erhaltenen Bruchfestigkeit zu bestimmen, und (4) Absorption (als Massenverlust) in vivo an einem Rattenmodell, wobei ein Filmstreifen in einem verschlossenen Gewebebeutel aus Polyethylenterephthalat (PET) für 6, 8, 10, 12 und 14 Wochen im Peritoneum platziert wird, untersucht. Am Ende jeder Zeitspanne wird der PET-Beutel entfernt und die verbliebene Masse der Streifen entfernt, mit Wasser gespült, getrocknet und das Gewicht bestimmt.

[0027] Insbesondere ist ein bedeutender Aspekt dieser Erfindung die Bildung von komplianten absorbierbaren Filmen mit modulierten Absorptions- und Festigkeitsverlustprofilen, die ihre Verwendung in einem weiten Bereich von Anwendungen als Gefäßvorrichtungen oder Komponenten dafür ermöglicht. Besonders bevorzugt ist die Verwendung dieser Vorrichtungen beim Abdichten punktierter Blutgefäße.

[0028] In einem weiteren Aspekt ist diese Erfindung auf die Verwendung der hier beschriebenen Polymere zur Herstellung extrudierter oder geformter Filme zur Verwendung in Barriersystemen gerichtet, um Adhäsion nach chirurgischen Eingriffen zu verhindern, oder komplianten Abdeckungen, Abdichtmittel oder Barrieren für Verbrennungen und Geschwüre sowie verletztes/beschädigtes Gewebe zu verwenden. Die zuvor genannten Artikel können auch einen oder mehrere bioaktive Wirkstoffe enthalten, um ihre Funktionen zu verstärken oder zu beschleunigen. In einem weiteren Aspekt ist diese Erfindung auf durch Schmelzverarbeitung gebildete Filme zur Verwendung als Patch bei mechanisch geschädigten Blutgefäßen gerichtet. In einem weiteren Aspekt ist diese Erfindung auf die Verwendung des hier beschriebenen Polymers als Beschichtung für intravaskuläre Vorrichtungen wie Katheter und Stents gerichtet. In einem weiteren Aspekt ist diese Erfindung auf die Anwendung der hier beschriebenen Polymere zur Herstellung von extrudierten Kathetern zur Verwendung als transiente Leitungsbahn und mikrozelluläre Schäume mit kontinuierlicher Porenstruktur zur Verwendung im Tissue-Engineering und zur Leitung des Wachstums von Blutgefäßen und Nervenenden gerichtet. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist auf die Verwendung der hier beschriebenen Polymere zur Herstellung von Spritzgussartikeln zur Verwendung als Barrieren oder Verschlüsse gerichtet, um die Funktion bestimmter biomedizinischer Vorrichtungen zu unterstützen, die in weichen und harten Geweben verwendet werden, und die bei Heilung, Verstärkung, Ersatz oder Umlenkung/Unterstützung der Funktionen verschiedener Arten von Geweben eingesetzt werden können, darunter Knochen, Knorpel und Lunge sowie Gefäßgewebe und Komponenten des gastrointestinalen und urogenitalen Systems. In einem anderen Aspekt ist diese Erfindung auf die Verwendung der hier beschriebenen Polymere zur Herstellung komplianten durch Schmelzblasen gebildeter Flächengebilde und Monofilamentnahtmaterialien mit modulierten Absorptions- und Festigkeitserhaltsprofilen gerichtet.

[0029] In einem Aspekt dieser Erfindung werden die erfindungsgemäßen Copolymere in unterschiedliche Formen von absorbierbaren Stents umgewandelt, wie sie (1) als intraluminale Vorrichtungen für nahtlose gastrointestinale nahtlose Anastomose, (2) zum laparoskopischen Ersatz von Segmenten des Harntrakts, (3) als intraluminale Vorrichtung zum Arterienverschließen, (4) bei der Behandlung von Läsionen der Urethra, (5) als trachealer Luftweg, (6) bei der Behandlung von chronischen Harnröhrenverengungen, (7) zur Aufhebung einer Vasektomie, (8) bei der Behandlung von Trachealstenosen bei Kindern, (9) zur Vasovasostomie, (10) für endständige Ureterostomie und (11) als Gallenvorrichtungen verwendet werden.

[0030] In einem weiteren Aspekt dieser Erfindung werden die erfindungsgemäßen Copolymere in einen expandierbaren rohrförmigen Mantel, eine Hülle oder Abdeckung mit hoher Komplianz umgewandelt, der/die eng an die Außenseite eines expandierbaren metallischen oder polymeren Stents angelegt wird, so dass unter konzentrischer irreversibler Expansion an der gewünschten Stelle einer behandelten biologischen Leitungsbahn, wie einem Blutgefäß oder einer Urethra, beide Komponenten gleichzeitig expandieren und der Mantel eine Barriere zwischen der Innenwand der Leitungsbahn und der Außenwand des Stents bildet. In einem anderen

Aspekt dieser Erfindung werden die erfindungsgemäßen Copolymere als dehnbare Matrix einer faserverstärkten Abdeckung, Hülle oder eines Mantels für einen Stent verwendet, wobei die Faserverstärkung in Form eines spiralförmig gedrehten Garns (mit oder ohne Texturierung) in Gewebe-, Maschenwaren- oder Flechtkonstruktion vorliegt. In einem anderen Aspekt dieser Erfindung ist der Stentmantel oder die -abdeckung so ausgebildet, dass sie als Matrix für kontrollierte Freisetzung von bioaktiven Wirkstoffen dient, wie sie (1) zur Inhibierung von Neointimabildung, wie beispielsweise durch Hirudin und dem prostacyclischen Analogen Iloprost, (2) zur Inhibierung von Plättchenaggregation und Thrombose, (3) zur Reduzierung intraluminaler, und insbesondere intravaskulärer Entzündung, wie beispielsweise durch Dexamethanson und nicht steroidale entzündungshemmende Arzneistoffe, wie Naproxen, und (4) zur Unterdrückung von Restenose verwendet werden.

[0031] Ein Aspekt dieser Erfindung handelt von der Umwandlung der erfindungsgemäßen Copolymere in Formteile oder Komponenten von Teilen, die als hämostatische Punktierungsabdichtung nach koronarer Angioplastie verwendet werden.

[0032] Es liegt ferner im Rahmen dieser Erfindung, eine oder mehrere medizinisch-chirurgisch geeignete Substanzen in die Copolymere oder Vorrichtungen dieser Erfindung einzubringen. Typische Beispiele dieser Substanzen sind in der Lage (1) Plättchenadhäsion an der Oberfläche von Gefäßimplantaten zu minimieren oder zu verhindern, (2) entzündungshemmende Funktionen zu leisten, (3) Ereignisse zu blockieren, die zu Hyperplasie führen, wie es bei synthetischen Gefäßimplantaten der Fall ist, (4) Endothelialisierung bei synthetischen Gefäßimplantaten zu unterstützen, (5) Migration von glatten Muskelzellen in das Lumen von synthetischen Gefäßimplantaten zu verhindern und (6) gerichtetes Einwachsen von Gewebe in vollständig oder teilweise absorbierbare Gerüste, die im Tissue-Engineering für Gefäße verwendet werden, zu beschleunigen.

[0033] Damit die Fachleute die vorliegende Erfindung besser ausführen können, werden die folgenden Darstellungen der Herstellung typischer kristalliner Copolymere angeführt.

Beispiel 1:

Synthese von 20/25 (molarem) ϵ -Caprolacton/Trimethylencarbonat-Copolymer als triaxialer Initiator und Umsetzung mit 55 relativen Molanteilen Glykolid

[0034] Eine erste Charge bestand aus 142,4 Gramm (1,249 mol) ϵ -Caprolacton, 159,4 Gramm (1,563 mol) Trimethylencarbonat, 1,666 Gramm ($1,24 \times 10^{-2}$ mol) Trimethylolpropan und 1,0 ml ($2,03 \times 10^{-2}$ mol) einer 0,203 M Lösung von Zinnoctatkatalysator in Toluol nach Flammtrocknung des Reaktionsapparats. Der Reaktionsapparat war ein 1 L Edelstahlkessel mit einem 3-Halsglasdeckel, der mit einer übergeordneten mechanischen Röhreinheit, Vakuumschluss und zwei 90°-Anschlüssen für einen Argoneinlass ausgerüstet ist.

[0035] Der Apparat und sein Inhalt wurden unter Vakuum mit einem Hochtemperaturölbad auf 50°C erwärmt. Nach vollständigem Schmelzen des Inhalts nach 30 Minuten wurde das System mit Argon gespült, Rühren bei 32 Upm begonnen und die Temperatur auf 150°C eingestellt. Nach 4 Stunden bei 150°C hatte die Viskosität des polyaxialen, polymeren Initiators (PPI) zugenommen und die Temperatur des Bades wurde auf 110°C verringert. Nachdem 110°C erreicht waren, wurden dem System 398,5 Gramm (3,435 mol) Glykolid zugegeben. Nachdem das Glykolid vollständig geschmolzen und in den polyaxialen, polymeren Initiator eingemischt war, wurde die Temperatur auf 180°C erhöht und das Rühren eingestellt. Die Reaktion wurde 2 Stunden lang fortgesetzt, bevor das System auf 50°C abkühlt und die Wärme über Nacht gehalten. Das Polymer wurde isoliert, zerkleinert, getrocknet, extrudiert und erneut getrocknet, wie es unten in Beispiel 5 beschrieben ist.

[0036] Das Extrudat wurde wie folgt charakterisiert: Die inhärente Viskosität unter Verwendung von Hexafluorisopropylalkohol (HFIP) als Lösemittel betrug 0,97 dL/g. Die Schmelztemperatur und Schmelzwärme, bestimmt durch Differential-Scanning-Calorimetrie (mit initialem Erwärmungsthermogramm), betrug 215°C bzw. 40,8 J/g.

Beispiel 2:

Synthese von 25/30 (molarem) ϵ -Caprolacton/Trimethylencarbonat-Co-polymer als triaxialer Initiator und Umsetzung mit 45 relativen Molanteilen Glykolid

[0037] Eine erste Charge bestand aus 122,8 Gramm (1,077 mol) ϵ -Caprolacton, 131,9 Gramm (1,292 mol) Trimethylencarbonat, 1,928 Gramm ($1,44 \times 10^{-2}$ mol) Trimethylolpropan und 1,0 ml ($8,62 \times 10^{-5}$ mol) einer 0,086 M Lösung von Zinnoctatkatalysator in Toluol nach Flammtrocknung des Reaktionsapparats. Der Reak-

tionsapparat war ein 1 L Edelstahlkessel mit einem 3-Halsglasdeckel, der mit einer übergeordneten mechanischen Rührereinheit, Vakuumanschluss und zwei 90°-Anschlüssen für einen Argoneinlass ausgerüstet ist.

[0038] Der Apparat und sein Inhalt wurden unter Vakuum mit einem Hochtemperaturölbad auf 65°C erwärmt. Nach 30 Minuten, als der Inhalt vollständig geschmolzen war, wurde das System mit Argon gespült, das Rühren bei 34 Upm begonnen und die Temperatur auf 140°C eingestellt. Nach 3 Stunden bei 140°C wurde die Temperatur 1 Stunde lang auf 150°C erhöht und dann auf 140°C zurückgeführt. Zu diesem Zeitpunkt wurden dem System unter schnellem Rühren 225,0 Gramm (1,940 mol) Glykolid zugesetzt. Als das Glykolid vollständig geschmolzen und mit dem polyaxialen, polymeren Initiator vermischt war, wurde die Temperatur auf 180°C erhöht und das Rühren eingestellt. Die Reaktion wurde 2 Stunden lang fortgesetzt, bevor das System über Nacht auf Raumtemperatur abkühlt. Das Polymer wurde isoliert, zerkleinert, getrocknet, extrudiert und erneut getrocknet, wie es in Beispiel 5 beschrieben ist.

[0039] Eine Charakterisierung des Extrudats wurde wie folgt durchgeführt: Die inhärente Viskosität unter Verwendung von HFIP als Lösungsmittel betrug 0,93 dL/g. Die Schmelztemperatur und Schmelzwärme, bestimmt durch Differential-Scanning-Calorimetrie (DSC mit initialem Erwärmungsthermogramm), betrug 196°C bzw. 32,1 J/g.

Beispiel 3:

Synthese von 20/25/3 (molarem) ϵ -Caprolacton/Trimethylencarbonat/Glykolid-Copolymer als triaxialer Initiator und Umsetzung mit 52 relativen Molanteilen Glykolid

[0040] Eine erste Charge bestand aus 101,6 Gramm (0,891 mol) ϵ -Caprolacton, 113,5 Gramm (1,113 mol) Trimethylencarbonat, 15,5 Gramm Glykolid (0,134 mol), 1,996 Gramm ($1,49 \times 10^{-2}$ mol) Trimethylolpropan und 1,0 ml ($1,28 \times 10^{-4}$ mol) einer 0,128 M Lösung von Zinnoctatkatalysator in Toluol nach Flammtrocknung des Reaktionsapparats. Der Reaktionsapparat war ein 1 L Edelstahlkessel mit einem 3-Halsglasdeckel, der mit einer übergeordneten mechanischen Rührereinheit, Vakuumanschluss und zwei 90°-Anschlüssen für einen Argoneinlass ausgerüstet ist.

[0041] Der Apparat und sein Inhalt wurden unter Vakuum mit einem Hochtemperaturölbad auf 85°C erwärmt. Nach 30 Minuten, als der Inhalt vollständig geschmolzen war, wurde das System mit Argon gespült, das Rühren bei 34 Upm begonnen und die Temperatur auf 140°C eingestellt. Nach 4 Stunden bei 140°C wurden dem System unter starkem Rühren 268,8 Gramm (2,317 mol) Glykolid zugegeben. Nachdem das Glykolid vollständig geschmolzen und mit dem polyaxialen, polymeren Initiator vermischt war, wurde die Temperatur auf 180°C erhöht und das Rühren eingestellt. Die Reaktion wurde 2 Stunden lang fortgesetzt, bevor das System über Nacht auf Raumtemperatur abkühlt. Das Polymer wurde isoliert, zerkleinert, getrocknet, extrudiert und erneut getrocknet, wie in Beispiel 5.

[0042] Das Extrudat wurde wie folgt charakterisiert: Die inhärente Viskosität unter Verwendung von HFIP als Lösungsmittel betrug 0,89 dL/g. Die Schmelztemperatur und Schmelzwärme, bestimmt durch Differential-Scanning-Calorimetrie (DSC mit initialem Erwärmungsthermogramm), betragen 212°C bzw. 34 J/g.

Beispiel 4:

Synthese von 20/25/3 (molarem) ϵ -Caprolacton/Trimethylencarbonat/Glykolid-Copolymer als triaxialer Initiator und Umsetzung mit 52 relativen Molanteilen Glykolid

[0043] Glykolid (18,6 g, 0,1603 mol), TMC (136,7 g, 1,340 mol), ϵ -Caprolacton (122,0 g, 1,070 mol), Trimethylolpropan (2,403 g, 0,01791 mol) und Zinnoctatkatalysator (0,2 M in Toluol, 764 μ L, 0,1528 mol) wurden unter trockenen Stickstoffbedingungen in einen 1,0 Liter Edelstahlreaktionskessel gegeben, der mit einem Glasdeckel und einem mechanischen Rührer ausgerüstet ist. Die Reaktionspartner wurden bei 85°C geschmolzen und das System mit Vakuum evakuiert. Das System wurde mit trockenem Stickstoff gespült und die Schmelze unter Rühren bei 30 Upm auf 160°C erwärmt. Es wurden regelmäßig Proben der Präpolymer-schmelze genommen und unter Verwendung von GPC auf den Monomergehalt analysiert. Sobald der Monomergehalt der Schmelze vernachlässigbar war, wurde Glykolid (322,5 g, 2,780 mol) unter schnellem Rühren zugegeben. Die Rührergeschwindigkeit wurde auf 30 Upm vermindert, nachdem der Inhalt gut vermischt war. Die Schmelze wurde auf 180°C erwärmt. Bei Verfestigung des Polymers wurde das Rühren eingestellt. Das Polymer wurde nach dem Verfestigen 2 Stunden lang auf 180°C erwärmt. Das erhaltene Polymer wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, in flüssigem Stickstoff abgeschreckt, isoliert und unter Vakuum getrocknet. Das

Polymer wurde isoliert, zerkleinert, erneut getrocknet und extrudiert, wie es in Beispiel 5 beschrieben ist. Das Extrudat wurde durch NMR und IR auf seine Identität und durch DSC (mit initialem Erwärmungsthermogramm) auf thermische Umwandlung ($T_m = 208^\circ\text{C}$, $\Delta H = 28,0 \text{ J/g}$) und Lösungsviskosität in Hexafluorisopropylalkohol ($\eta = 0,92 \text{ dL/g}$) geprüft.

Beispiel 5:

Zerkleinerung und Extrusion von Polymeren der Beispiele 1 bis 4

[0044] Das Polymer wurde mit flüssigem Stickstoff abgeschreckt und mechanisch zerkleinert. Das zerkleinerte Polymer wurde unter Vakuum bei 25°C zwei Stunden lang, bei 40°C zwei Stunden lang und bei 80°C vier Stunden lang getrocknet. Das Polymer wurde bei 225°C bis 235°C unter Verwendung eines 1/2 Zoll Extruders, der mit einer 0,094 Zoll Düse ausgerüstet ist, extrudiert. Die erhaltenen Filamente wurden mit Wasser gekühlt. Der mittlere Filamentdurchmesser betrug 2,4 mm. Das Filament wurde bei 40°C und 80°C unter Vakuum acht bzw. vier Stunden lang getrocknet.

Beispiel 6:

Formpressen von Polymeren aus den Beispielen 3 und 4 in eine Abdichtung für ein punktiertes Blutgefäß und seine Verpackung

[0045] Das Formpressverfahren beinhaltet Beaufschlagen des Polymers mit einer erhöhten Temperatur zwischen zwei Formhälften. Wenn die Temperatur der Formhälften die Polymerschmelztemperatur übersteigt, wird die Form mit Druck beaufschlagt und das Material kann in einen vordefinierten Hohlraum in der Form einströmen. Die Form wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, bevor sie geöffnet und das frisch geformte Polymer entnommen wird.

[0046] Der volle Formungszyklus kann beschrieben werden als: (1) Trocknen – typisch: Temperatur 80°C für 2 Stunden, (2) Vorwärmen, Temperaturanstieg – typisch: Druck 5.000 N, Temperatur von Raumtemperatur auf 200°C , (3) Formen, konstante Temperatur unter Hochdruck – typisch: Druck 50.000 N, Temperatur 200°C , (4) Abkühlen, Temperaturabnahme unter Hochdruck – typisch: Druck 50.000 N, Temperatur von 200°C herunter auf 50°C , (5) Formöffnung, (6) Tempern – typisch: Temperatur 80°C für 2 Stunden und (7) Verpacken – typischerweise wird das Teil aus der Form entnommen und unter Vakuum unter einer Schutzgasumgebung verpackt.

Beispiel 7:

Synthese von 13,3/17,7/2 (molarem) ϵ -Caprolacton/Trimethylencarbonat/Glykolid-Copolymer als triaxialer Initiator und Umsetzung mit 67 relativen Molanteilen Glykolid

[0047] Glykolid (10,4 g, 0,090 mol), TMC (76,5 g, 0,750 mol), ϵ -Caprolacton (68,4 g, 0,600 mol), Trimethylolpropan (1,995 g, 0,01487 mol) und Zinnoctatkatalysator (0,2 M in Toluol, 637 μL , 0,1274 mmol) wurden unter trockenen Stickstoffbedingungen in einen 1,0 Liter Edelstahlreaktionskessel gegeben, der mit einem Glasdeckel und einem mechanischen Rührer ausgerüstet ist. Die Reaktionspartner wurden bei 85°C geschmolzen und das System mit Vakuum evakuiert. Das System wurde mit trockenem Stickstoff gespült und die Schmelze unter Rühren bei 30 Upm auf 160°C erwärmt. Es wurden regelmäßig Proben der Präpolymerschmelze genommen und unter Verwendung von GPC auf den Monomergehalt analysiert. Sobald der Monomergehalt in der Schmelze als vernachlässigbar ermittelt war, wurde Glykolid (344,5 g, 2,970 mol) unter schnellem Rühren hinzugegeben. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 30 Upm verringert, nachdem der Inhalt gut vermischt war. Die Schmelze wurde auf 180°C erwärmt. Bei Verfestigung des Polymers wurde das Rühren eingestellt. Das Polymer wurde nach Verfestigung 2 Stunden lang auf 180°C erwärmt. Das erhaltene Polymer wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit flüssigem Stickstoff abgeschreckt, isoliert und unter Vakuum getrocknet. Das Polymer wurde charakterisiert durch NMR und IR (auf Identität), DSC thermische Umwandlung ($T_m = 215,7$) und Lösungsviskosität in Hexafluorisopropylalkohol ($\eta = 0,95 \text{ dL/g}$).

Beispiel 8:

Synthese von 13,6/17,0/2,0 (molarem) ϵ -Caprolacton/Trimethylencarbonat/Glykolid-Copolymer als basischer triaxialer Initiator und Umsetzung mit 67,4 relativen Molanteilen Glykolid und Trimethylencarbonat

[0048] Glykolid (3,1 g, 0,0267 mol), TMC (23,0 g, 0,2255 mol), ϵ -Caprolacton (20,5 g, 0,1798 mol), Triethanolamin (0,6775 g, 4,55 mmol) und Zinnoctoatkatalysator (0,2 M in Toluol, 519 μ L, 0,1038 mmol) wurden unter trockenen Stickstoffbedingungen in einen 0,5 Liter Edelstahlreaktionskessel gegeben, der mit einem Glasdeckel und einem mechanischen Rührer ausgerüstet ist. Die Reaktionspartner wurden bei 85°C geschmolzen und das System mit Vakuum evakuiert. Das System wurde mit trockenem Stickstoff gespült und die Schmelze unter Rühren bei 30 Upm auf 160°C erwärmt. Es wurden regelmäßig Proben der Präpolymerschmelze genommen und unter Verwendung von GPC auf den Monomergehalt analysiert. Sobald der Monomergehalt in der Schmelze als vernachlässigbar ermittelt war, wurde Glykolid (103,4 g, 0,8914 mol) unter schnellem Rühren zugegeben. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 30 Upm verringert, nachdem der Inhalt gut vermischt war. Die Schmelze wurde auf 180°C erwärmt. Bei Verfestigung des Polymers wurde das Rühren eingestellt. Das Polymer wurde nach Verfestigung 2 Stunden lang auf 180°C erwärmt. Das erhaltene Polymer wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit flüssigem Stickstoff abgeschreckt, isoliert und unter Vakuum getrocknet. Das Polymer wurde auf Identität und Zusammensetzung (IR bzw. NMR) und thermische Umwandlung durch DSC ($T_m = 220^\circ\text{C}$) und Molekulargewicht durch Lösungviskosimetrie ($\eta = 0,80$ in Hexafluorisopropylalkohol) charakterisiert.

Beispiel 9:

Synthese von 13,6/17,0/2,0 (molarem) ϵ -Caprolacton/Trimethylencarbonat/Glykolid-Copolymer als basischer triaxialer Initiator und Umsetzung mit 67,4 relativen Molanteilen Glykolid

[0049] Die zweistufige Polymerisation wurde wie in Beispiel 8 ausgeführt, mit der Ausnahme, dass 0,6915 g Triethanolamin und 693 μ l Zinnoctoatlösung verwendet wurden. Das fertige Polymer wurde isoliert und charakterisiert wie in Beispiel 8 und es zeigte sich, dass es einen $T_m = 221^\circ\text{C}$ und eine inhärente Viskosität (in HFIP) von 0,82 aufweist.

Beispiel 10:

Synthese von 13,3/17,7/2 (molarem) ϵ -Caprolacton/Trimethylencarbonat/Glykolid-Copolymer als tetraaxialer Initiator und Umsetzung mit 67 relativen Molanteilen Glykolid

[0050] Glykolid (3,1 g, 0,0267 mol), TMC (23,0 g, 0,2255 mol), ϵ -Caprolacton (20,5 g, 0,1796 mol), Pentaerythritol (0,600 g, 0,0044 mol) und Zinnoctoatkatalysator (0,2 M in Toluol, 193 μ l, 0,0386 mmol) wurden unter trockenen Stickstoffbedingungen in einen 0,5 Liter Edelstahlreaktionskessel gegeben, der mit einem Glasdeckel und einem mechanischen Rührer ausgerüstet ist. Die Polymerisationscharge wurde bei 25°C und 40°C unter reduziertem Druck 60 bzw. 30 Minuten lang getrocknet. Die Reaktionspartner wurden dann bei 85°C geschmolzen und das System mit trockenem Stickstoff gespült. Die Schmelze wurde unter Rühren bei 30 Upm auf 160°C erwärmt. Es wurden regelmäßig Proben der Präpolymerschmelze genommen und unter Verwendung von GPC (Gelpermeationschromatographie) auf den Monomergehalt analysiert. Sobald der Monomergehalt in der Schmelze als vernachlässigbar ermittelt war, wurde Glykolid (103,4 g, 0,8914 mol) unter schnellem Rühren, das heißt mehr als 40 Upm zugegeben. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 30 Upm verringert, nachdem der Inhalt gut vermischt war. Die Reaktionspartner wurden auf 180°C erwärmt. Bei Verfestigung des Polymers wurde das Rühren eingestellt. Das Polymer wurde nach Verfestigung 2 Stunden lang auf 180°C erwärmt. Das erhaltene Polymer wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit flüssigem Stickstoff abgeschreckt, isoliert und bei 25°C und dann bei 40°C unter reduziertem Druck getrocknet.

[0051] Das fertige Polymer wurde isoliert und wie in Beispiel 8 charakterisiert und es zeigte sich, dass es eine $T_m = 219^\circ\text{C}$ und eine inhärente Viskosität (in HFIP) von 0,98 aufweist.

Beispiel 11:

Zerkleinerung und Extrusion von Polymer aus den Beispielen 7 bis 10

[0052] Das Polymer wurde mit flüssigem Stickstoff abgeschreckt und mechanisch zerkleinert. Des zerkleinerte Polymer wurde unter Vakuum bei 25°C zwei Stunden lang, bei 40°C zwei Stunden lang und bei 80°C vier

Stunden getrocknet. Das Polymer wurde unter Verwendung eines 1/2 Zoll Extruders, der mit einer 0,094 Zoll Düse ausgerüstet ist, bei 235°C bis 245°C schmelzextrudiert. Das erhaltene Monofilament wurde in einem Eiswasserbad abgeschreckt, bevor es aufgewickelt wurde. Das Monofilament wurde vor der Orientierung bei 40°C und unter Vakuum vier Stunden lang getrocknet.

Beispiel 12:

Orientierung von schmelzgesponnenen Monofilamenten

[0053] Polymere aus den Beispielen 7 bis 10, die wie in Beispiel 11 beschrieben extrudiert wurden, wurden in einem zweistufigen Verstrecken zu Monofilamentnahtmaterial orientiert. Vor dem Verstrecken von Beispiel 7 wurden die Monofilamente vorgespannt und getempert. Das Verstrecken wurde bei 90-100°C in der ersten Stufe und 100-130°C in der zweiten Stufe durchgeführt. Das Gesamtverstreckverhältnis schwankte zwischen 3,73-fach und 4,6-fach. Eine Anzahl von Monofilamenten wurden bei 70°C 15 Minuten lang relaxiert, um ihren freien Schrumpf zu reduzieren. Die Eigenschaften der orientierten Monofilamente sind in Tabelle I zusammengefasst.

Tabelle I

Verstreckbedingungen und Fasereigenschaften von Polymeren aus den Beispielen 7 bis 9

| Extr. Polym. | Fasernr. | Verstreckverh. | Verstreckemp. (S1/S2) | Tempern vor Verstrecken (min/°C) | Relax. nach Vestr. (%) | freier Schrupf (%) | Durchm. (mil) | Festigk. (Kpsi) | Modul (Kpsi) | Dehng. (%) |
|--------------|----------|----------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------|--------------------|---------------|-----------------|--------------|------------|
| Beisp. 7 | 7F-1 | 3,73X | 95/130 | 35/65 | – | 4,4 | 13,4 | 75 | 444 | 22 |
| 7 | 7F-2 | 3,73X | 95/130 | 35/65 | 2,3 | 1,8 | 15,1 | 53 | 182 | 36 |
| 7 | 7F-3 | 4,14X | 95/120 | 30/65 | – | 4,2 | 10,2 | 66 | 434 | 19 |
| 7 | 7F-4 | 4,14X | 95/120 | 30/65 | 3 | 1,5 | 11,0 | 61 | 257 | 31 |
| 8 | 8F-1 | 4,50X | 100/120 | – | – | 3,1 | 10,2 | 71 | 195 | 26 |
| 9 | 9F-1 | 4,43X | 100/130 | – | – | 2,1 | 10,6 | 72 | 230 | 27 |
| 10 | 10F-1 | 4,60X | 95/120 | – | – | 2,4 | 12,6 | 57 | 158 | 25 |

Beispiel 13:

Sterilisierung von Monofilamentnahtmaterial und Bewertung des Erhalts ihrer Bruchfestigkeit in vitro

[0054] Monofilamentnahtmaterial der in Tabelle 1 beschriebenen Proben 8F-1 und 9F-1 wurden radiochemisch sterilisiert und in Folienverpackungen hermetisch eingesiegelt, die mit trockenem Stickstoffgas vorgefüllt wurden, wobei 5 und 7,5 KGy Gamma-Strahlung verwendet wurden. Der radiochemische Sterilisationsprozess beinhaltet die Verwendung von 200-400 mg Delrin(Polyformaldehyd)-Film als Verpackungseinsatz für kontrollierte radiolytische Freisetzung von Formaldehydgas, wie es zuvor von Correa et al. in [Sixth World Biomaterials Congress, Trans. Soc. Biomat., II, 992 (2000)] beschrieben wurde. Die sterilen Monofilamentnahtmaterialien wurden in einem Phosphatpuffer bei 37°C und pH = 7,4 inkubiert, um ihr Erhaltungsprofil der Bruchfestigkeit als absorbierbares Nahtmaterial zu bestimmen. Unter Verwendung der Bruchfestigkeitsdaten von nicht sterilen Nahtmaterialien (Tabelle 1), wurden die Bruchfestigkeitserhaltungsdaten von sterilen Nahtmaterialien berechnet. Eine Zusammenfassung dieser Daten ist in Tabelle II angegeben. Diese Daten geben an, dass alle Nahtmaterialien nach zwei Wochen in Pufferlösung messbare Festigkeit behielten.

Tabelle II

Zugeigenschaften und Erhalt der Bruchfestigkeit (BSR) in vitro bei radiochemisch sterilisierten Monofilamentnahtmaterialien

| Nahtmaterialnr. | 9F-1 | | 8F-1 | |
|-----------------------------------|------|-----|------|-----|
| Sterilisationsdosis | 5 | 7,5 | 5 | 7,5 |
| (KGy) | | | | |
| Zugeigenschaften nach Bestrahlung | | | | |
| • Zugfestigkeit (Kpsi) | 66 | 68 | 67 | 65 |
| • Modul (Kpsi) | 266 | 254 | 269 | 263 |
| • Dehnung (Kpsi) | 30 | 35 | 31 | 30 |
| BSR, % nach | | | | |
| • Woche 1 | 70 | 57 | 82 | 72 |
| • Woche 2 | 24 | 22 | 18 | 17 |

[0055] Wie oben angegeben, gibt es eine Reihe von unterschiedlichen Anwendungen für das Copolymer. Unten werden zwei spezifische Anwendungen, nämlich eine Vorrichtung zum Abdichten punktierter Blutgefäße und ein Stent, eingehender beschrieben.

[0056] [Fig. 1](#) zeigt eine Abdichtung zum Verschließen einer Wunde in einer Wand eines Gefäßes gemäß einer ersten Ausführungsform der Erfindung. Die Abdichtung umfasst drei separate Teile, nämlich ein erstes Abdichtungselement **2**, ein längliches Element **4** und ein zweites Abdichtungselement **6**. Das erste Abdichtungselement **2** ist am distalen Ende des länglichen Elements **4** angebracht. In dieser ersten Ausführungsform der Abdichtung umfasst das erste Abdichtungselement zwei durchgehende Öffnungen **8**, **10** ([Fig. 2](#)), durch die ein Multifilamentnahtmaterialfaden **12** geführt wird, so dass ein Paar Nahtmaterialfäden gebildet werden, die das längliche Element **4** darstellen.

[0057] Das zweite Abdichtungselement **6** ist mit einer Öffnung **14** ([Fig. 3](#)) versehen, die an das längliche Element **4** angepasst ist, d. h. die Öffnung **14** ist größer als die Dicke des proximalen Teils des länglichen Elements **4**. Mit einer derartigen Struktur ist das zweite Abdichtungselement **6** auf und entlang des länglichen Elements **4** auffädelfähig ([Fig. 1](#)). Der distalste Teil des länglichen Elements **4** weist eine konstante Dicke auf, die etwas größer ist als die Öffnung **14** des zweiten Abdichtungselements **6** und bildet den distalen Arretierungsteil **16**.

[0058] Dies ermöglicht eine reibschlüssige Verbindung zwischen dem Inneren der Öffnung **14** des zweiten Abdichtungselements **6** und dem distalen Arretierungsteil **16** des länglichen Elements **4**, was die Abdichtung entlang dem distalen Arretierungsteil **16** ([Fig. 4](#)) unendlich variabel arretierbar macht.

[0059] Der multifilamentale Nahtmaterialfaden **12** ist bevorzugt aus einem resorbierbaren Material, wie einem Glykolid/Lactid-Polymer. Das erste Abdichtungselement **2** und das zweite Abdichtungselement **6** sind aus dem flexiblen, resorbierbaren Copolymer gemäß der Ansprüche 1-9 gebildet.

[0060] Die Wahl zur Verwendung eines Nahtmaterialfadens für das längliche Element **4** ist für die Sicherheit der Abdichtung sehr von Bedeutung. Es wurden Tests unternommen, bei denen das selbe Material, z. B. ein Polymer, sowohl im länglichen Element **4** wie im zweiten Abdichtungselement **6** verwendet wurden. Da Polymer eine sehr glänzende Oberfläche ergibt, ist es schwierig, eine starke reibschlüssige Verbindung zwischen dem länglichen Element **4** und dem Abdichtungselement **6** zu erzielen. Die Verwendung eines Nahtmaterialfadens **12** für das längliche Element **4** ergibt eine sicherere Abdichtung, da der Nahtmaterialfaden eine Anzahl umlaufender Fasern umfasst, was auf diese Weise dem Faden eine raue Oberfläche mit einer hohen reibschlüssigen Abdichtfähigkeit bei einer glänzenden Oberfläche in der Öffnung **14** des zweiten Abdichtungselements **6** verleiht.

[0061] Der Nahtmaterialfaden macht die Abdichtung auch noch auf andere Weise sicherer. Der Nahtmaterialfaden ist einstückerig ausgebildet und weist eine sehr hohe Zugfestigkeit auf. Er bildet einen kontinuierlichen Faden von der inneren Abdichtung durch die äußere Abdichtung und zu einem Handgriff des Einsatzwerk-

zeugs, wobei er durch die erste Öffnung **8** eingefädelt und durch die zweite Öffnung **10** wieder ausgefädelt ist und dadurch die Abdichtung sicher zusammenhält.

[0062] Wenn ein erstes Abdichtungselement und ein längliches Element einstückig gegossen werden, gibt es beim Gießprozess oft Probleme, dass Luftbläschen im Gussstück auftreten und dementsprechend die Abdichtung eine schlechte strukturelle Festigkeit erhält. Die Aufgabe ist, den Nahtmaterialfaden **12** im distalen Arretierungsteil **16** dicker auszubilden.

[0063] In der ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein hohler Kern des Nahtmaterialfadens **12** in einem Bereich des distalen Arretierungsteils **16** des länglichen Elements **4**, aber auch in dem Bereich, in dem er durch das erste Abdichtungselement **2** gefädelt wird, mit einem länglichen Kern **18** (**Fig. 5**) gefüllt. (Siehe nochmals **Fig. 1**). Der längliche Kern **18** ist bevorzugt aus dem resorbierbaren Copolymer gemäß der Ansprüche 1-9 gebildet. Dies gibt dem Nahtmaterialfaden **12** eine Verdickung im distalen Arretierungsteil **16**.

[0064] In einer zweiten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, in **Fig. 6** gezeigt, ist der Nahtmaterialfaden **12** in einem Bereich, der vom Eingang der ersten Öffnung **8** des ersten Abdichtungselements **2** durch das erste Abdichtungselement **2**, an der anderen Seite hinaus und durch die zweite Öffnung **10** des ersten Abdichtungselements **2** erneut hinein, zum Ausgang der zweiten Öffnung **10** reicht, ungefüllt gelassen.

[0065] In einer dritten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, in **Fig. 7** gezeigt, erstreckt sich die Verdickung des ersten Nahtmaterials, der beiden Nahtmaterialien, die ein Paar Nahtmaterialien bilden, über den distalen Arretierungsteil **16** in den proximalen Teil des länglichen Elements **4**. Dies gibt dem Nahtmaterialfaden **12** eine kontinuierlichere Zunahme der Dicke, was das Einfädeln des zweiten Abdichtungselements **6** vom proximalen Teil auf den distalen Arretierungsteil **16** vereinfacht.

[0066] In einer vierten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Nahtmaterial **12**, anstelle einer Füllung, im Bereich des distalen Arretierungsteils dicker gewoben.

[0067] In einer fünften Ausführungsform der vorliegenden Erfindung (**Fig. 8** und **Fig. 9**) ist das zweite Abdichtungselement in zwei Teile unterteilt, wobei ein erster Teil **41** eine Platte ist und mit einer Öffnung versehen ist, die ungefähr gleich oder etwas größer ist als die Dicke des distalen Arretierungsteils **16**. Dieser erste Teil **41** ist auf und entlang dem länglichen Element **4** auffädelfähig (**Fig. 8**), über den distalen Arretierungsteil, bis er mit der Außenseite der Gefäßwand in Kontakt kommt. Die Platte des ersten Teils **41** ist bevorzugt ziemlich dünn, was sie flexibel und leicht an die Gefäßwand anpassungsfähig macht. Der zweite Teil **42** ist mit einer Öffnung versehen, die etwas kleiner ist als die Dicke des distalen Arretierungsteils **16**. Dieser zweite Teil **42** ist auf und entlang dem länglichen Element **4** auffädelfähig (**Fig. 8**), über den distalen Arretierungsteil, bis er mit dem ersten Teil **41** in Kontakt kommt. Der zweite Teil **42** ermöglicht reibschlüssige Verbindung zwischen dem Inneren der Öffnung des zweiten Teils **42** und dem distalen Teil **16** (**Fig. 9**). Der zweite Teil **42** ist bevorzugt dicker als der erste Teil **41**, was ihm eine große Oberfläche in seiner Öffnung für die reibschlüssige Verbindung verleiht. Andererseits ist der Durchmesser des zweiten Teils **42** bevorzugt kleiner als der erste Teil **41**.

[0068] In einer sechsten Ausführungsform ist der längliche Teil **4** kein Nahtmaterialfaden, sondern ein anderes Material, z. B. ein resorbierbares Polymer. Der distale Arretierungsteil **16** ist mit einem hohlen, strumpfförmigen Nahtmaterialfaden überzogen, so dass eine geeignete reibschlüssige Verbindung zwischen dem überzogenen distalen Arretierungsteil und dem Inneren der Öffnung des zweiten Abdichtungselements erreicht werden kann.

[0069] Wie oben erwähnt, können die erfindungsgemäßen Copolymere in einen expandierbaren rohrförmigen Mantel, eine Hülle oder Abdeckung mit hoher Komplianz umgewandelt werden, die eng außen an einen expandierbaren metallischen oder polymeren Stent angelegt wird, so dass unter konzentrischer irreversibler Expansion an der gewünschten Stelle einer behandelte biologischen Leitungsbahn, wie einem Blutgefäß oder einer Urethra, beide Komponenten gleichzeitig expandieren und der Mantel eine Barriere zwischen der Innenwand der Leitungsbahn und der Außenwand des Stents ausbildet. In einem anderen Aspekt dieser Erfindung werden die erfindungsgemäßen Copolymere als dehnbare Matrix einer faserverstärkten Abdeckung, einer Hülle oder eines Mantels für einen Stent verwendet, wobei die Faserverstärkung in Form eines spiralförmig gewundenen Garns (mit oder ohne Texturierung) als Gewebe-, Maschenware- oder Flechtkonstruktion vorliegt. **Fig. 10** zeigt schematisch einen radial expandierbaren spiralförmig gewundenen Metallstent aus dem Stand der Technik, der bei der vorliegenden Erfindung anwendbar ist.

[0070] **Fig. 11** ist eine Längsansicht eines Stents gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegen-

den Erfindung, wobei der Metallstent **100** mit dem erfindungsgemäßen Copolymer **101** vollständig bedeckt ist. [Fig. 12](#) ist eine Querschnittsansicht des in [Fig. 11](#) gezeigten Stents. [Fig. 13](#) ist eine Längsansicht eines Stents gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, wobei die Außenfläche mit dem erfindungsgemäßen Copolymer **101** bedeckt ist. Die Größe eines Stents hängt natürlich von der beabsichtigten Anwendung ab, d. h. den Dimensionen des Gefäßes, in das er eingesetzt werden soll. Typische Abmessungen von koronaren Stents können einen Außendurchmesser vor dem Einsetzen von 1,6 mm und einen expandierten Außendurchmesser von 3,0 mm bis 4,5 mm aufweisen. Die Länge liegt bevorzugt bei 15 mm oder 28 mm.

[0071] Obwohl die vorliegende Erfindung in Verbindung mit bevorzugten Ausführungsformen beschrieben wurde, versteht es sich, dass Modifikationen und Variationen verwendet werden können, ohne von den Prinzipien und dem Rahmen der Erfindung abzuweichen, wie es für die Fachleute leicht verständlich ist. Dementsprechend können solche Modifikationen im Rahmen der folgenden Ansprüche praktisch ausgeführt werden. Darüber hinaus offenbaren die Anmelder hiermit alle Unterbereiche aller hier offenbarten Bereiche. Diese Unterbereiche sind ebenfalls zur Ausführung der vorliegenden Erfindung geeignet.

Patentansprüche

1. Gefäßprothese, umfassend ein absorbierbares, kristallines, monozentrisches, polyaxiales Copolymer, umfassend:

ein Zentralatom, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenstoff und Stickstoff, und mindestens drei Achsen, die am Zentralatom beginnen und von diesem nach außen verlaufen, wobei jede Achse Folgendes umfasst:

eine amorphe, flexible Komponente, die dem Zentralatom benachbart ist und bei diesem beginnt, wobei die amorphe Komponente Wiederholungseinheiten umfasst, die von mindestens einem cyclischen Monomer stammen, ausgewählt aus der Gruppe, die im Wesentlichen aus Carbonaten und Lactonen besteht, und mindestens 30, vorzugsweise 65 Gew.-% einer steifen, kristallisierbaren Komponente, die sich von der amorphen, flexiblen Komponente nach außen erstreckt, wobei die kristallisierbare Komponente größtenteils aus von Glykolid oder L-Lactid stammenden Sequenzen hergestellt ist,

wobei Glycerin, Trimethylolethan, Trimethylolpropan oder Pentaerythritol als Initiator zur Herstellung des Copolymers verwendet wird, wenn das Zentralatom Kohlenstoff ist, und wobei vorzugsweise eine oder mehrere medizinisch-chirurgisch geeignete Substanzen in das Copolymer eingebracht werden.

2. Gefäßprothese nach Anspruch 1, wobei die eine oder die mehreren medizinisch-chirurgisch geeigneten Substanzen in der Lage sind, die Plättchenadhäsion an die Oberfläche von Gefäßprothesen zu minimieren oder zu verhindern.

3. Gefäßprothese nach Anspruch 1, wobei die eine oder die mehreren medizinisch-chirurgisch geeigneten Substanzen in der Lage sind, Vorgänge, die zu einer Hyperplasie synthetischer Gefäßprothesen führen, zu blockieren.

4. Gefäßprothese nach Anspruch 1, wobei die eine oder die mehreren medizinisch-chirurgisch geeigneten Substanzen in der Lage sind, zur Endothelialisierung synthetischer Gefäßprothesen beizutragen.

5. Gefäßprothese nach Anspruch 1, wobei die eine oder die mehreren medizinisch-chirurgisch geeigneten Substanzen in der Lage sind, die Wanderung glatter Muskelzellen in das Lumen synthetischer Gefäßprothesen zu verhindern.

6. Gefäßprothese nach einem der Ansprüche 1-5, wobei Triethanolamin als Initiator bei der Herstellung des Copolymers verwendet wird, wenn das Zentralatom Stickstoff ist.

7. Gefäßprothese nach einem der Ansprüche 1-6, wobei die amorphe Komponente Wiederholungseinheiten umfasst, die von ϵ -Caprolacton stammen.

8. Gefäßprothese nach einem der Ansprüche 1-6, wobei die amorphe Komponente Wiederholungseinheiten umfasst, die von Trimethylencarbonat stammen.

9. Gefäßprothese nach Anspruch 7, wobei die amorphe Komponente ferner Wiederholungseinheiten umfasst, die von Trimethylencarbonat stammen.

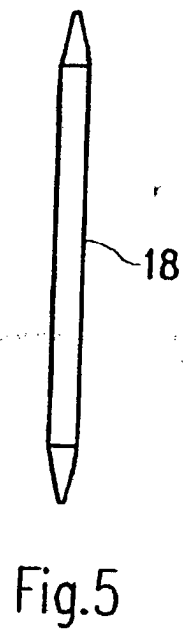
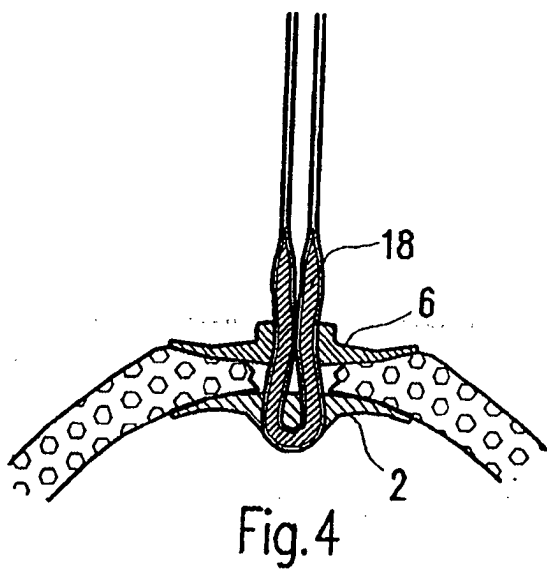
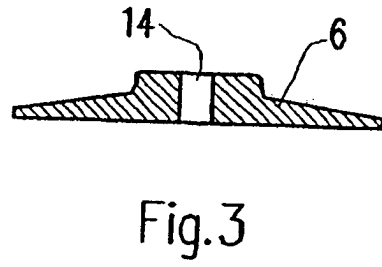
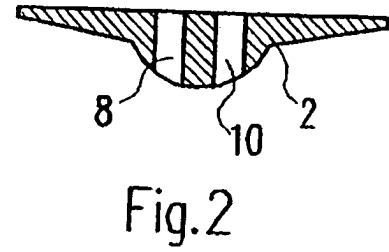
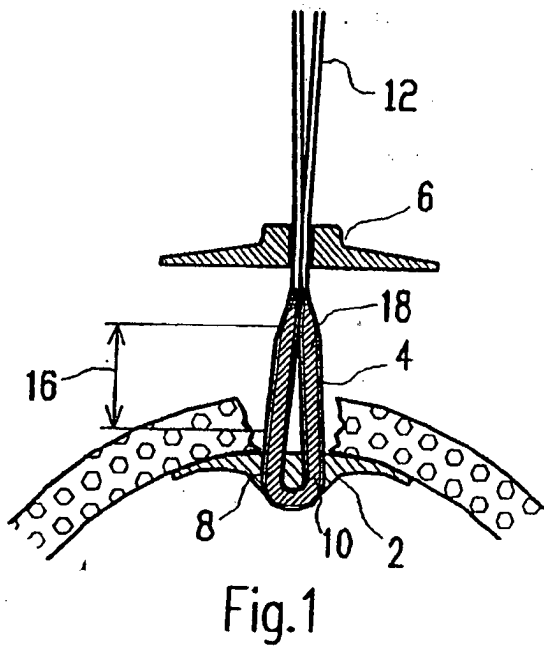
10. Gefäßprothese nach einem der Ansprüche 7-9, wobei die amorphe Komponente ferner Wiederholungseinheiten umfasst, die von Glykolid stammen.

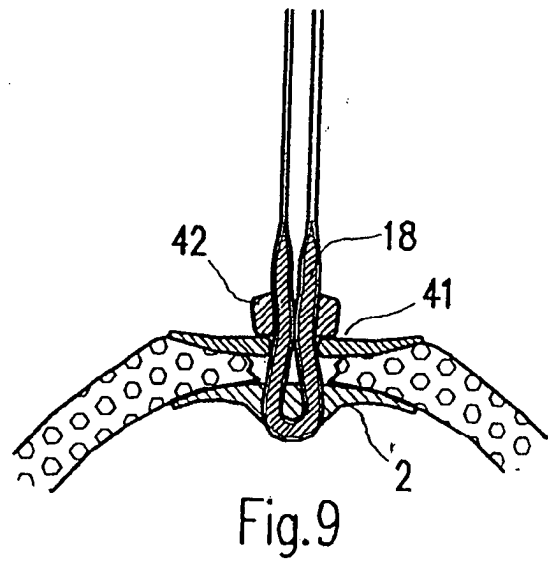
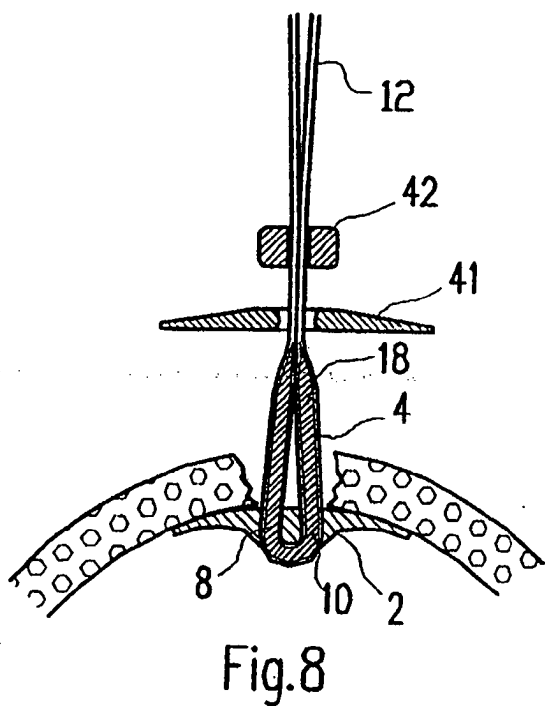
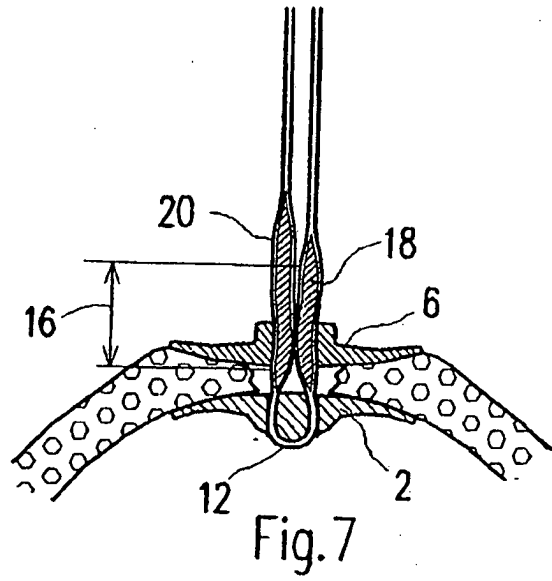
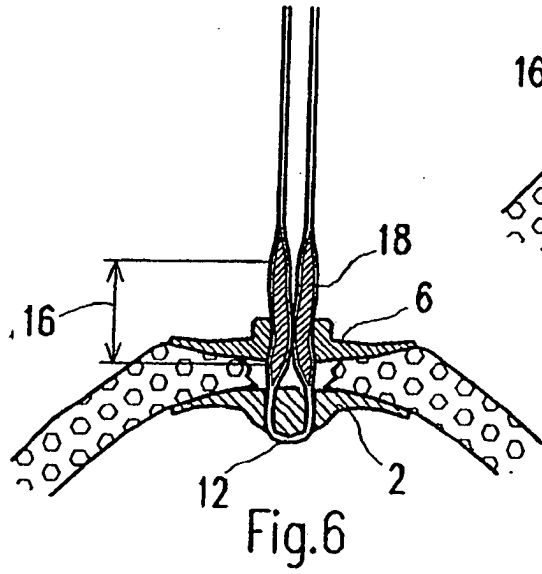
11. Gefäßprothese nach einem der Ansprüche 1-10, wobei die kristallisierbare Komponente Wiederholungseinheiten umfasst, die von Glykolid stammen.

12. Gefäßprothese nach Anspruch 11, wobei die kristallisierbare Komponente ferner Wiederholungseinheiten umfasst, die von einem zweiten Comonomer stammen, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Trimethylencarbonat, ϵ -Caprolacton, l-Lactid, p-Dioxanon und 1,5-Dioxepan-2-on besteht.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen





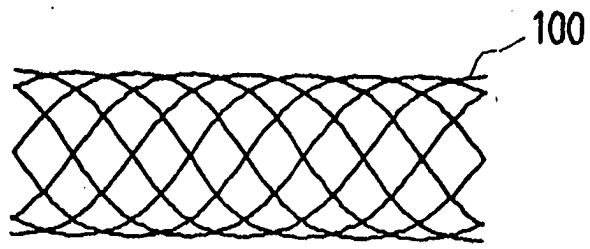


Fig.10

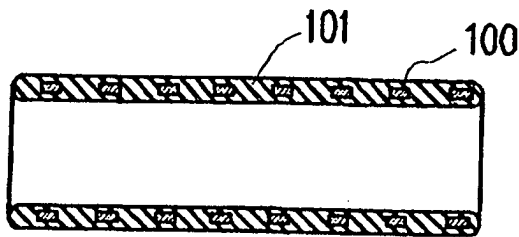


Fig.11

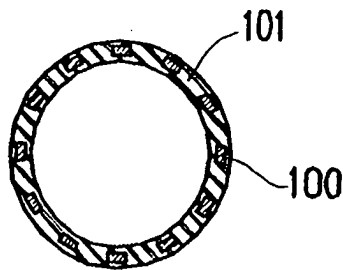


Fig.12

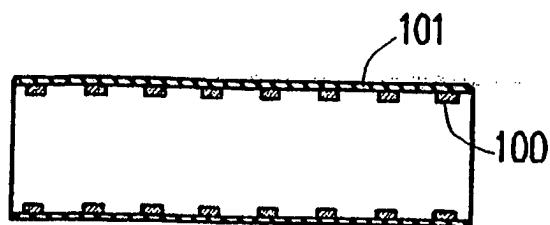


Fig.13