



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 28 050 T2 2005.12.01**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 991 402 B1**

(51) Int Cl.7: **A61K 9/10**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 28 050.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/09129**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 918 953.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/050017**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.05.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **12.11.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.04.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **08.12.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **01.12.2005**

(30) Unionspriorität:

45875 P	05.05.1997	US
932029	17.09.1997	US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Georgia Tech Research Corp., Atlanta, Ga., US

(72) Erfinder:

**KU, N., David, Atlanta, US; BRADDON, G., Linda,
Alpharetta, US; WOOTTON, M., David, Baltimore,
US**

(74) Vertreter:

Viering, Jentschura & Partner, 80538 München

(54) Bezeichnung: **Ein Verfahren zur Herstellung eines Polyvinylalkohol-Kryogels**

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

Verwandte Anmeldungen

[0001] Diese Anmeldung beansprucht die Priorität der am 5. Mai 1997 angemeldeten provisorischen Anmeldung mit der Seriennr. 60/045,875, die durch Bezugnahme in ihrer Gesamtheit hier aufgenommen wird.

Gegenstand der Erfindung

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen ein Verfahren zur Herstellung von Hydrogel-Biomaterialien für die Verwendung als Gewebersatzstoffe oder Matrices. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Polyvinylalkohol(PVA)-Kryogels für die Verwendung als ein strukturelles Element oder als eine Gewebematrix in vivo.

Beschreibung des Standes der Technik

[0003] Die meisten Gewebe des lebenden Körpers beinhalten einen großen Gewichtsanteil an Wasser. Daher wird bei der Auswahl einer Prothese ein wasserhaltiges Polymer (Hydrogel) im Vergleich zu nicht-wasserhaltigen Polymeren in der biologischen Kompatibilität als besser erachtet. Obwohl Hydrogele Gewebe weniger beschädigen als nichtwasserhaltige Polymere, weisen herkömmliche Hydrogele historisch gesehen einen wesentlichen Mangel auf, in dem sie eine schlechtere mechanische Festigkeit aufweisen. Aus diesem Grund war die Verwendung von Hydrogelen in der Vergangenheit sehr stark eingeschränkt.

[0004] Fachleute haben eine Anzahl von Härtungsmitteln zur Verbesserung der mechanischen Festigkeit vorgeschlagen. Einige Härtungsmittel beinhalten die Behandlung des Hydrogels mit einem quervernetzenden Agens, wie z. B. Formaldehyd, Ethylaldehyd, Glutaraldehyd, Terephthalaldehyd oder Hexamethyldiamin. Leider ist jedoch gut bekannt, dass solche Behandlungen die biologische Kompatibilität des Hydrogel-Biomaterials verringern. Ein Beispiel für ein populäres Hydrogel, das zur Verwendung als Biomaterial vorgeschlagen wurde, ist PVA.

[0005] Viele Literaturstellen beschreiben im Allgemeinen das Verfahren zum Einfrieren und Auftauen von PVA, um ein Hydrogel zu erzeugen: Chu et al., Poly(vinyl alcohol) Cryogel; An Ideal Phantom Material for MR Studies of Arterial Elasticity, Magnetic Resonance in Medicine, V. 37, S. 314–319 (1997); Stauffer et al., Poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by freezing-thawing cyclic processing, Polymer, V. 33, S. 3932–3936 (1992); Lozinsky et al., Study of Cryostructurization of polymer systems, Colloid & Polymer Science, V. 264, S. 19–24 (1986); Wattase,

Thermal and rheological properties of poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by repeated cycles of freezing and thawing, Makromol, Chem., V. 189, S. 871–880 (1988).

[0006] Weitere Literaturstellen, die PVA-Kryogele und Verfahren für ihre Herstellung beschreiben sind: Ariga et al., 'Immobilization of microorganisms with PVA hardened by iterative freezing and thawing', JOURNAL OF FERMENTATION TECHNOLOGY, Vol. 65, Nr. 6, S. 651–658 (1987); Stewart et al., 'Protein release from PVA gels prepared by freezing and thawing techniques', PROC. INT. SYMP. CONTROLLED RELEASE BIOACT. MATER (1999); Peppas et al., 'Ultrapure poly(vinyl alcohol) hydrogels with mucoadhesive drug delivery characteristics', EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, Vol. 43, S. 51–58 (1997); Peppas et al., 'Reinforced uncrosslinked poly(vinyl alcohol) gels produced by cyclic freezing-thawing processes: a short review', JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, Vol. 16, S. 305–310 (1991).

[0007] Ein andere derartige Literaturstelle ist das U.S. Patent Nr. 4,734,097, das für Tanabe et al. am 29. März 1988 („Tanabe“) erteilt wurde. Tanabe schlägt die Erzeugung eines geformten Hydrogels vor, das durch Gießen einer wässrigen Lösung, die nicht weniger als 6 Gew.-% eines Polyvinylalkohols, das einen Hydrolysegrad von nicht weniger als 97 mol-Prozent und einen durchschnittlichen Polymerisationsgrad von nicht weniger als 1.100 aufweist, in eine gewünschte Form eines Gefäßes oder einer Form, Gefrierformen einer wässrigen Lösung bei einer Temperatur von weniger als minus 5°C, dann teilweises dehydratisieren des sich daraus ergebenden geformten Produktes, ohne es bis zu einem Dehydratationsprozentsatz von weniger als 5 Gew.-% aufzutauen, und falls erforderlich, Eintauchen des teilweise hydratisierten geformten Teils in Wasser, um einen Wassergehalt im Bereich von 45 bis 95 Gew.-% zu erzielen, erhalten wird.

[0008] Der Nachteil bei Tanabe et al. ist, dass es notwendigerweise einen Schritt zur Dehydratisierung bei der Herstellung des PVA-Hydrogels erfordert. Es gibt zahlreiche Nachteile, die mit dem Dehydratisierungsschritt verbunden sind. Zuerst kommt es durch den Dehydratisierungsschritt zu zusätzlichem Zeit- und Kapitalaufwand im Zusammenhang mit der Ausrüstung, die den Dehydratisierungsschritt bewerkstelligen muss. Zusätzlich kann die Dehydratisierung biologische Agenzien, die im Hydrogel enthalten sind, denaturieren.

[0009] Mit den vorgenannten Nachteilen des Standes der Technik im Kopf, ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von PVA-Hydrogel bereitzustellen, dass dessen mechanische Festigkeit genau kontrolliert und das jeden

Dehydratisierungsschritt vor der Implantation eliminiert.

[0010] Andere Ziele, Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden beim Lesen der folgenden Beschreibung deutlich werden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0011] Allgemein gesagt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Polyvinylalkohol („PVA“)-Kryogel-Gewebeersatzstoffkonstruktes und ein Verfahren zur Herstellung des Konstruktes.

[0012] Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines nicht dehydratisierten PVA-Kryogel-Konstruktes, das in eine Vielzahl von Formen geformt werden kann und das einen großen Bereich von mechanischen Festigkeiten für zahlreiche Anwendungen beibehalten kann. Das PVA-Kryogel kann ein PVA-Polymerausgangsmaterial in Form eines trockenen Pulvers umfassen, wobei der Polymerisationsgrad des PVA's in einem Bereich von etwa 500 bis 3.500 liegen kann. Der Gewebeersatzstoff entsprechend der vorliegenden Erfindung kann etwa 2 bis etwa 40 Gewichtsteile PVA und etwa 98 bis etwa 60 Gewichtsteile Wasser enthalten. Zusätzlich kann das Hydrogel einen isotonen Salzlösungsersatzstoff für Wasser enthalten, um osmotische Ungleichgewichte zwischen dem Gewebeersatzstoff und dem umgebenden Gewebe vorzubeugen. Der Ersatzstoff kann ebenso eine Vielzahl von bioaktiven Agenzien beinhalten, die beinhalten, jedoch nicht beschränkt sind auf Heparin, Wachstumsfaktoren, Collagen-quervernetzende Inhibitoren, wie z. B. β -Aminopropionitril (β APN), Matrix-Inhibitoren, Antikörper, Cytokine, Integrine, Thrombine, Thrombin-Inhibitoren, Proteasen, Antikoaganzien und Glycosaminoglycane.

[0013] Das Verfahren entsprechend der vorliegenden Erfindung schließt das Vermengen von Wasser mit dem PVA-Kristall ein, um ein nicht dehydratisiertes PVA-Hydrogel zu erhalten, wodurch der Dehydratisierungsschritt vor der Implantation beseitigt wird. Insbesondere schließt die vorliegende Erfindung das Einfrieren und Auftauen des PVA/Wasser-Gemisches ein, um zwischen den PVA-Polymermolekülen ein ineinandergreifendes Geflecht zu erzeugen, um das PVA-Kryogel zu erzeugen. Der Gefrier- und Auftau-Schritt kann mindestens zweimal durchgeführt werden, wobei sich die mechanische Festigkeit des PVA-Kryogels beim Durchführen des Gefrier- und Auftauschrittes jedes Mal erhöht. Das Verfahren beinhaltet die Schritte des Gießens des PVA/Wasser-Gemisches in eine Form, das Einfrieren des Gemisches und das Auftauen des Gemisches, um ein nicht dehydratisiertes Konstrukt zu erhalten. Das Verfahren beinhaltet ebenso den Schritt des Entferns

des Konstruktes aus der Form, das Eintauchen des Konstruktes in Wasser, das Einfrieren des Konstruktes, während es in Wasser eingetaucht ist, und das Auftauen des Konstruktes während es im Wasser eingetaucht ist, um die mechanische Festigkeit des Konstruktes zu erhöhen. Das Verfahren kann ebenso die Schritte des Zugebens von bioaktiven Agenzien zum Hydrogel beinhalten.

[0014] Da es so gefertigt werden kann, dass es neben anderen physikalischen Eigenschaften mechanisch beständig ist oder verschiedene Festigkeitsniveaus besitzen kann, kann es für die Verwendung in vielen Anwendungen angepasst werden. Das Kryogel weist auch einen hohen Wassergehalt auf, der wünschenswerte Eigenschaften in zahlreichen Anwendungen bereitstellt. Zum Beispiel ist das Kryogel-Gewebeersatzstoffkonstrukt besonders nützlich bei chirurgischen und anderen medizinischen Anwendungen als ein künstliches Material zum Ersetzen und Rekonstruieren von Weichgeweben im Menschen und anderen Säugetieren. Weichgewebe-Körperteile, die durch das Kryogel ersetzt oder rekonstruiert werden können, beinhalten, sind jedoch nicht beschränkt auf Gefäßimplantate, Herzklappen, Ösophagusgewebe, Haut, Hornhautgewebe, Knorpel, Meniskus und Sehne. Darüber hinaus kann das Kryogel auch als ein Knorpelersatzstoff für anatomische Strukturen dienen, die beinhalten, jedoch nicht beschränkt sind auf Ohr oder Nase. Das Kryogel kann auch als ein Gewebeexpander dienen. Zusätzlich kann das Kryogel für eine implantierbare Arzneimittelzuführungsvorrichtung geeignet sein. Bei dieser Anwendung hängt die Arzneimittelzuführungsrate zum Gewebe von der Porengröße des Kryogels und dem Grad der intermolekularen Verflechtung als Ergebnis der Gefrier/Auftau-Vorrichtung ab. Die Arzneimittelzulieferungsrate erhöht sich mit der Anzahl der Poren und verringert sich mit zunehmendem Grad der intermolekularen Verflechtung infolge einer zunehmenden Anzahl von Gefrier/Auftau-Zyklen.

[0015] Das Kryogel ist besonders geeignet für Gefäßimplantate und Herzklappenersatzstoffe, da das Kryogel thromboseresistent ist und aufgrund der besonderen mechanischen und physiologischen Anforderungen von Gefäßimplantaten, wenn sie in den Körper implantiert sind. Das Kryogel kann ebenso für Kontaktlinsen, als eine Abdeckung für Wunden, wie z. B. Verbrennungen und Abschürfungen, und bei anderen Anwendungen, bei denen ein mechanisch gestärktes Material bevorzugt wird, verwendet werden.

[0016] Andere Ziele, Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden beim Lesen der folgenden Beschreibung ersichtlich werden, wenn diese in Verbindung mit den beiliegenden Beispielen betrachtet wird.

[0017] Im Folgenden wird im Detail Bezug genom-

men auf die Beschreibung der Erfindung. Während die Erfindung im Zusammenhang mit bestimmten Beispielen beschrieben wird, ist es nicht beabsichtigt, sie auf die Ausführungsform oder offenbarten Ausführungsformen darin zu begrenzen.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0018] Das Verfahren entsprechend der vorliegenden Erfindung erzeugt das Kryogel in einem zweistufigen Verfahren. In der ersten Stufe wird ein Gemisch aus Polyvinylalkohol und Wasser in einer Form angeordnet und wiederholt in Zyklen eingefroren und aufgetaut, bis ein geeignetes Kryogel erhalten wird. In einer zweiten Stufe wird das Kryogel aus der Form entfernt, in Wasser gelegt und durchläuft mindestens einen anderen Gefrier-Auftau-Zyklus, bis die gewünschten mechanischen Eigenschaften erzielt worden sind. In der ersten Stufe werden eine Reihe von sequentiellen Schritten angewandt, die umfassen: (i) das Mischen von Wasser mit Polyvinylalkohol, um ein Polyvinylalkohol/Wasser-Gemisch zu erhalten; (ii) das Einfrieren des Gemisches; (iii) das Auftauen des Gemisches; und (iv) nach Bedarf das Wiederholen der Gefrier- und Auftau-Schritte bis ein Polyvinylalkohol-Kryogel mit den gewünschten physikalischen Eigenschaften erhalten wird.

[0019] Für die Erfindung verwendbarer Polyvinylalkohol wird üblicherweise als trockenes Pulver oder Kristall erhalten und kann basierend auf zahlreichen Faktoren, die das Molekulargewicht, den Polymerisationsgrad und den Verseifungsgrad (oder Hydrolyse) beinhalten, variieren. Das Molekulargewicht des Polyvinylalkohols kann variieren und kann abhängig von der besonderen Anwendung, die für das Kryogel vorgesehen ist, ausgewählt werden. Im Allgemeinen steigert die Erhöhung des Molekulargewichts des Polyvinylalkohols die Bruchfestigkeit und Zugsteifigkeit und verbessert dadurch die Eigenschaften von Konstrukten, wie z. B. Gefäßimplantaten, bei denen eine erhöhte Festigkeit wünschenswert ist. Bei anderen Anwendungen, wie zum Beispiel Knorpel, kann ein Polyvinylalkohol mit niedrigem Molekulargewicht eingesetzt werden, da eine geringe Bruchfestigkeit und geringe Zugsteifigkeit wünschenswert sind. Polyvinylalkohol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 11.000 bis 500.000 wird für die Ausführung der Erfindung bevorzugt. Polyvinylalkohol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 85.000 bis 186.000 wird noch mehr für die Ausführung der Erfindung bevorzugt, besonders bei der Erzeugung von Gefäßimplantaten, und Polyvinylalkohol mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von etwa 124.000 bis 186.000 wird besonders bevorzugt.

[0020] Der durchschnittliche Polymerisationsgrad für bevorzugte Polyvinylalkohole liegt im Allgemeinen

bei etwa 500 bis 3.500 und Polyvinylalkohol mit einem Polymerisationsgrad von etwa 2.700 bis 3.500 wird besonders bevorzugt. Ein bevorzugter Polyvinylalkohol hat im Allgemeinen einen Verseifungsgrad (oder Hydrolyse) von mehr als 80%, ein bevorzugter Polyvinylalkohol ist zu mehr als etwa 97% verseift (oder hydrolysiert) und noch bevorzugter Polyvinylalkohol ist zu mehr als 99% verseift (oder hydrolysiert). Hochmolekularer Polyvinylalkohol in kristalliner Form, der von Aldrich Chemical Company erhältlich ist, ist ein gutes Beispiel für einen Polyvinylalkohol, der für die Durchführung der vorliegenden Erfindung geeignet ist.

[0021] Das Wasser, das mit dem Polyvinylalkohol vermischt wird, ist bevorzugt deionisiert und ultrafiltriert, um das Potenzial für Kontamination des Polyvinylalkohols zu minimieren. Das Gemisch wird bevorzugt durch Vermengen von etwa 2 bis etwa 40 Gewichtsteilen Polyvinylalkohol mit etwa 98 bis 60 Gewichtsteilen Wasser hergestellt. Die Konzentration des Polyvinylalkohols trägt zur Steifigkeit des Kryogels bei und kann daher abhängig von der Steifigkeit des Materials, das man zu erhalten wünscht, ausgewählt werden. Eine noch bevorzugtere Mischung wird durch Vermengen von etwa 10 bis etwa 20 Teilen Polyvinylalkohol mit etwa 80 bis etwa 90 Gewichtsteilen Wasser erhalten und eine besonders bevorzugte Mischung wird durch Vermengen von etwa 15 Teilen Polyvinylalkohol mit etwa 85 Gewichtsteilen Wasser erhalten. Eine isotone Salzlösung (0,9 Gewichtsprozent NaCl, 99,1% Wasser) oder einer isoton gepufferten Salzlösung können anstelle des Wassers eingesetzt werden, um ein osmotisches Ungleichgewicht zwischen dem Material und den umgebenden Geweben vorzubeugen, wenn das Kryogel als ein Ersatzstoff für Weichgewebe verwendet wird.

[0022] Nachdem der Polyvinylalkohol und das Wasser vermischt worden sind, ist es häufig notwendig, das Gemisch zu verarbeiten, um sicherzustellen, dass der Polyvinylalkohol angemessen solubilisiert wird. Geeignete Solubilisierungsverfahren sind im Stand der Technik allgemein bekannt und beinhalten zum Beispiel das Erhitzen des Gemisches, das Verändern des pH's des Gemisches, die Zugabe von Lösungsmitteln zur Mischung, das Aussetzen des Gemisches gegenüber einem äußeren Druck oder eine Kombination dieser Verfahren. Ein bevorzugtes Verfahren ist das Erhitzen des Gemisches in einem Autoklaven auf eine Temperatur von 120°C und einem Druck von etwa 17 p. s. i., für etwa 25 Minuten, was im Allgemeinen wirksam zum Solubilisieren des Polyvinylalkohols und zusätzlich zum Sterilisieren des Gemisches vor der weiteren Verarbeitung ist.

[0023] Nachdem das Gemisch hergestellt worden ist, sollten Luftblasen, die in des Gemisches eingeschlossen worden sein könnten, entfernt werden. Man kann die Lösung für einen gewissen Zeitraum

stehen lassen, bevorzugt bei einer erhöhten Temperatur, um es den Luftblasen zu ermöglichen, aus der Lösung aufzusteigen. Das Gemisch kann auch für eine kurze Zeit in einer sterilen Vakuumkammer gestellt werden, um die Blasen aus der Lösung auszutreiben.

[0024] Einmal zubereitet, kann das Gemisch in eine oder mehrere vorsterilisierte Formen gegossen werden. Wenn notwendig lässt man die Lösung in der Form aufrecht stehen oder setzt sie in einer Vakuumkammer einem Vakuum aus, um die unerwünschten Luftblasen zu entfernen. Die Form und Größe der Form kann ausgewählt werden, um ein Kryogel jeder gewünschten Größe und Form zu erhalten. Zum Beispiel können Gefäßimplantate durch Gießen der Polyvinylalkohol/Wasser-Mixtur in eine ringförmige Form hergestellt werden. Die Größe und Abmessungen der Form können basierend auf der Lage des Implantates im Körper, die durch physiologische Bedingungen mittels normaler Tabellen, die den Gliederumfang, das Aktivitätsniveau und die Historie der Ischämie mit einbeziehen, angepasst werden, ausgewählt werden. Geeignete ringförmige Formen für das Erzeugen von Gefäßimplantaten würden Y-förmige Formen, die zur Herstellung von Implantaten mit Gefäßverzweigungen verwendet werden können, einschließen. Das Kryogel kann auch, nachdem es hergestellt worden ist, durch Schneiden oder anderweitiges Formen des Kryogels in der gewünschten Form verarbeitet werden. Obwohl es nicht notwendig ist, werden Formen bevorzugt verschlossen oder versiegelt, um die Dehydratation zu verhindern und um die Sterilität zu erhalten. Im Allgemeinen ist die Form nicht vollständig mit der Lösung aufgefüllt, um der Expansion während des Einfrierens, die beim Gefrieren von Wasser eintritt, entgegenzukommen.

[0025] Formen für die Ausführung der Erfindung können aus vielen geeigneten Materialien bestehen, die nicht mit der Polyvinylalkohol-Lösung reagieren, die ihre Integrität über den erforderlichen Temperaturbereich beibehalten, und die es dem Kryogel ermöglichen, ohne Beschädigung des Kryogels entfernt zu werden. Geeignete Materialien beinhalten, sind jedoch nicht beschränkt auf natürliche oder synthetische Harze, natürliche oder synthetische Polymere (solche eingeschlossen, die auf Polycarbonaten, Acrylaten und Methacrylaten und Polyvinylalkohol basieren), Glas, Stahl, Aluminium, Messing und Kupfer neben anderen Materialien. Außenformen, die nachgiebig und elastisch sind, ergeben eine vollständigere Gelbildung und bessere physikalische Eigenschaften als Formen, die steif sind. Ein hoher Druck im gefrorenen Polyvinylalkohol verringert die Steifigkeit des sich daraus ergebenden Gels, und nachgiebige Formen verringern den Druck auf den Polyvinylalkohol, während er gefroren ist. Bevorzugte ringförmige Formen werden ausgehend von glatten rostfreien Stahl- oder Polyvinylchloridröhren um ein

rostfreies Stahlmantelrohr herum konstruiert. Bevorzugtere ringförmige Formen werden aus nachgebendem Polyvinylchlorid oder anderen Kunststoffröhren um rostfreie Stahlmantelrohre herum konstruiert.

[0026] Nachdem das Gemisch in die Form gegossen worden ist und die Form versiegelt worden ist, wird sie bei einer Temperatur bevorzugt unter etwa -5°C und noch bevorzugter unter etwa -20°C eingefroren. Das Gemisch sollte bevorzugt für mindestens 2 Stunden einschließlich Erstarrungszeit, bevorzugter für mindestens 4 Stunden und am meisten bevorzugt für etwa 4 bis etwa 16 Stunden eingefroren werden. Im Gegensatz zu den im Stand der Technik genannten Verfahren, ist kein Dehydratationsschritt erforderlich und in einer bevorzugten Ausführungsform wird die Dehydratation aufgrund der Wichtigkeit der Hydratation für das Endprodukt nicht verwendet.

[0027] Nachdem das Gemisch eingefroren worden ist, wird die Temperatur des Gemisches erhöht und das Gemisch aufgetaut. Es wird im Allgemeinen bevorzugt, die Temperatur auf von etwa 5°C bis etwa 55°C anzuheben und die Lösung bei dieser Temperatur für einen Zeitraum von etwa 2 Stunden oder mehr, und noch bevorzugter mindestens 4 Stunden und am meisten bevorzugt von etwa 4 bis etwa 16 Stunden, einschließlich der Zeit für das Auftauen und der Zeit bei dieser Temperatur, aufzutauen. Es ist besonders bevorzugt, die Temperatur auf etwa 22°C zu erhöhen und das Gemisch bei dieser Temperatur für etwa 12 Stunden aufzutauen. Da das Hydrogel bei höheren Temperaturen gelöst wird, sollte die Temperatur im Allgemeinen nicht über etwa 60°C erhöht werden.

[0028] Nachdem das Gemisch einmal unter den vorgenannten Bedingungen eingefroren und aufgetaut worden ist, kann das Verfahren wiederholt werden, obgleich die genauen Verfahrensbedingungen für jeden Gefrier/Auftau-Zyklus nicht wiederholt werden müssen. Im Allgemeinen erhöht die Erhöhung der Anzahl der Gefrier/Auftau-Zyklen die Bruchfestigkeit und Zugsteifigkeit des Kryogels und kann für Anwendungen, wie z. B. Gefäßimplantate, bei denen eine höhere Stärke und Steifigkeit gewünscht wird, implementiert werden. In anderen Anwendungen, wie z. B. Knorpel, können geringere Anzahlen an Gefrier/Auftau-Zyklen angewendet werden, da eine geringere Bruchfestigkeit und geringe Zugsteifigkeit wünschenswert sind. Es wird im Allgemeinen bevorzugt, den Gefrier/Auftau-Zyklus von etwa 0- bis etwa 15-mal, und, besonders in Anwendungen für Gefäßimplantate, noch bevorzugter von etwa 2- bis etwa 5-mal zu wiederholen. Am meisten bevorzugt wird der Gefrier/Auftau-Zyklus zweimal, für insgesamt drei Gefrier/Auftau-Zyklen in der ersten Stufe, wiederholt.

[0029] Nachdem das Material die erste Stufe der Gefrier/Auftau-Behandlung durchlaufen hat, wird es vorsichtig aus der Form entfernt, um eine Beschädi-

gung des Materials zu verhindern, und wird sofort in einem flüssigem Bad, bevorzugt aus deionisierten sterilen Wasser, eingetaucht. Das Material kann entweder im aufgetauten oder im gefrorenen Zustand aus der Form entfernt werden. Zudem kann das Material aus beiden Teilen der gesamten Form entfernt werden. Zum Beispiel kann es angebracht sein, die Mantelrohre innerhalb des Materials zu belassen, wenn eine ringförmige Form verwendet wird, um eine Deformierung des Materials zu verhindern. Das Bad sollte groß genug sein, so dass das Material vollständig in Wasser eingetaucht wird und geöffnet oder geschlossen werden kann, bevorzugt jedoch geschlossen, um die Sterilität beizubehalten.

[0030] Die zweite Stufe schließt eine weitere Gefrier/Auftau-Behandlung des geformten Materials ein. Nachdem das Gemisch in Wasser eingetaucht wird, wird sie in der zweiten Stufe der Verarbeitung wieder einem oder mehreren Gefrier/Auftau-Zyklen ausgesetzt. Wiederum müssen die Bedingungen für jeden Gefrier/Auftau-Zyklus in der zweiten Stufe nicht identisch sein. Das Gemisch sollte bevorzugt von etwa 1 bis etwa 15-mal, noch bevorzugter, besonders für Anwendungen mit Gefäßimplantaten, von 1 bis 3-mal, und am meisten bevorzugt zweimal gefroren und aufgetaut werden, während das Gemisch in Wasser untergetaucht ist. Wie in der ersten Stufe erhöht das Erhöhen der Anzahl der Gefrier/Auftau-Zyklen die Bruchfestigkeit und Zugsteifigkeit, und die Anzahl der Zyklen kann dadurch auf Basis der besonderen Anwendung, die für das Kryogel vorgesehen ist, ausgewählt werden.

[0031] Die Bedingungen unter denen die Gefrier/Auftau-Zyklen der zweiten Stufe durchgeführt werden, sind im Allgemeinen vergleichbar mit den Bedingungen, die bei der Ausführung der ersten Stufe eingehalten wurden. Nachdem das Gemisch die zweite Stufe der Gefrier/Auftau-Zyklen durchlaufen hat, ist es bereit für die Verwendung.

[0032] Das Polyvinylalkohol-Kryogel kann auch ein bioaktives Agens umfassen, um dem Kryogel geeignete physiologische Eigenschaften zu verleihen, um es als Ersatzstoff für Weichgewebe zu verwenden. Das bioaktive Agens kann basierend auf der bestimmten Anwendung, die für den Ersatzstoff geplant ist und die bestimmten physiologischen Eigenschaften, die von dem Ersatzstoff in der involvierten Anwendung erforderlich sind, ausgewählt werden. Viele dieser bioaktive Agenzien würden von dem Kryogel nach der Implantation graduell freigesetzt und dadurch in vivo mit einer kontrollierten graduellen Rate abgegeben. Das Kryogel kann dadurch als Abgabevorrichtung für Arzneimittel dienen. Andere bioaktive Agenzien können in das Kryogel eingebaut werden, um das Zellwachstum und die Proliferation auf der Oberfläche des Materials zu unterstützen. Bioaktive Agenzien, die in den Ersatzstoff eingeschlossen wer-

den können, schließen zum Beispiel Wachstumsfaktoren, Kollagen-Quervernetzungsinhibitoren wie zum Beispiel β -Aminopropionitril (β APN) oder Cis-4-Hydroxyprolin, Matrix-Inhibitoren, Antikörper, Cytokine, Integrine, Thrombine, Thrombin-Inhibitoren, Proteasen, Antikoagulantien und Glycosaminoglycane ein. Heparine sind aufgrund ihrer antikoagulantischen Eigenschaften und ihrer Fähigkeit auf diese Weise eine Thrombose auf der Oberfläche des Kryogels zu inhibieren, besonders geeignete Agenzien für den Einbau in Gefäßimplantate.

[0033] Um Heparin oder andere bioaktive Agenzien in das Kryogel der vorliegenden Erfindung einzubauen, kann jedwede/s vorsterilisiertes Heparin-Pulver, wässriges Heparin oder wässrige Heparinsuspensionen mit der sterilen Ausgangs-Polyvinylalkohol/Wasser-Mixtur vermischt werden. Nachdem das Heparin oder ein anderes bioaktives Agens in die Polyvinylalkohol/Wasser-Mixtur eingebaut worden ist, wird es zusammen mit der Polyvinylalkohol/Wasser-Mixtur gemäß dem hier beschriebenen Verfahren thermisch verarbeitet. Heparin und andere bioaktive Agenzien können auch durch Anordnen des Kryogels in einem Bad, das eine wässrige Lösung des Agens enthält und in dem man das Agens in das Kryogel diffundieren lässt, in das Kryogel eingebaut werden.

[0034] Die Konzentration des Heparins oder eines anderen bioaktiven Agens in des Gemisches kann für die bestimmte involvierte Anwendung ausgewählt werden. Für den Einbau von Heparin in ein Gefäßimplantat werden die Konzentrationen üblicherweise von 1 Einheit/ml bis 1.000.000 Einheiten/ml variieren. Niedrigere Konzentrationen werden eingesetzt, um die Koagulation auf der Oberfläche des Implantates zu inhibieren, und höhere Konzentrationen werden verwendet, wenn eine lokale Infusion von Heparin in das Blut wünschenswert ist, um eine Thrombose stromabwärts des Implantates, wie von Chen et al., Boundary layer infusion of heparin prevents thrombosis and reduces neointimal hyperplasia in venous polytetrafluoroethylene grafts without systemic anticoagulation, J. Vascular Surgery, V. 22, S. 237-247 (1995) beschrieben, zu inhibieren.

[0035] Das Kryogel unterstützt die Proliferation von eukaryotischen Zellkulturen. Gefäßzellen wie zum Beispiel Endothelzellen, Zellen der glatten Muskulatur und Fibroblasten und andere Bindegewebszellen, können dadurch in das Kryogel eingebaut werden. Humane Aortenendothelzellen und humane Dermalfibroblasten sind ebenfalls mit dem Kryogel der vorliegenden Erfindung kompatibel. Durch solche Zelllinien modifizierte Kryogele sind wiederum besonders gut für die Implantation in den menschlichen Körper und für die Verwendung als Ersatzteile für Weichgewebe im menschlichen Körper angepasst. In der Tat sind durch solche Zelllinien modifizierte Ersatzteile besser in der Lage sich zu adaptieren und anzupas-

sen, um physikalische und physiologische Bedingungen im Körper zu verändern und dadurch jeden Fehler des Kryogels, der ansonsten auftreten könnte, vorzubeugen. Durch solche Zelllinien modifizierte Kryogele sind, in der Summe, besonders gut für die Implantation im menschlichen Körper und für die Verwendung als Ersatzteile im menschlichen Körper angepasst. Diese zellulären Linien können in das Kryogel eingebaut werden, nachdem es gemäß eines Standard In-Kultur-Protokolls, das im Allgemeinen im Stand der Technik bekannt ist, hergestellt worden ist. Es ist besonders wirksam humane Aortenendothelzellen und humane Dermalfibroblasten mittels direkten topischen Animpfens und Inkubierens im Zellkulturmedium zu kultivieren.

[0036] Neben den weiter oben für das Polyvinylalkohol-Kryogel dargelegten Verwendungen als Ersatzstoff für Weichgewebe, können die Kryogele der vorliegenden Erfindung in jeder Anwendung verwendet werden, in der Polyvinylalkohol-Kryogele im Allgemeinen geeignet sind, einschließlich als MR (Magnetresonanz) Phantom für die Qualitätskontrolle, als Ultraschall- oder Hochfrequenz-Wärmetherapieübertragungspad, als Ersatz für einen Eisbeutel, als Grundlage für ein Gebiss und in anderen medizinischen Anwendungen.

[0037] Auch wenn die folgenden Beispiele spezifische Parameter für die Herstellung eines PVA-Hydrogels entsprechend der vorliegenden Erfindung darstellen, wird der Durchschnittsfachmann verstehen, dass mechanische Eigenschaften des PVA-Hydrogels durch einen der vier Faktoren beeinflusst werden können. Diese Faktoren schließen ein: (1) Gewichtsprozent der entsprechenden Bestandteile innerhalb des Hydrogels (z. B. PVA-Polymer und Wasser); (2) das Molekulargewicht des PVA-Ausgangsmaterials; (3) die Anzahl der Gefrier/Auftau-Zyklen; und (4) die Dauer des Gefrier-Zyklus. Es ist ebenso wichtig festzuhalten, dass der Gefrier/Auftau-Zyklus ein ineinandergreifendes Geflecht oder Verknüpfung zwischen Molekülen des PVA's begünstigt, um die mechanische Festigkeit zu erzeugen. Das unterscheidet es von einer herkömmlichen Verknüpfung, die durch die oben genannten Querverknüpfungszustände gebracht wird, die unausweichlich ein toxisches Agens in das Biomaterial einbringen, wodurch die biologische Kompatibilität der Materialien, die diese Querverknüpfungszustände verwenden, verringert wird.

Beispiel 1

[0038] Eine Polyvinylalkohol-Lösung mit 15% Gewichtsanteil wurde durch Vermengen von 17,6 g an Polyvinylalkohol-Polymer (124.000–186.000 durchschnittliches Molekulargewicht), 99 + % Verseifung, erhältlich von Aldrich Chemical Company, in 100 ml deionisierten sterilen Wasser zubereitet. Das Ge-

misch wurde in einem locker verschlossenen Behälter angeordnet, bei 120°C und 17 p. s. i. in einem Autoklaven für etwa 25 Minuten erhitzt und sterilisiert. Der Behälter wurde dann versiegelt, aus dem Autoklaven entfernt und unter einem sterilen Abzug angeordnet. Um eine homogene Lösung zu gewährleisten, wurde das Gemisch dann gerührt. Das Gemisch wurde in sterile Spritzen gegossen, wobei darauf geachtet wurde, keine Luftblasen zu erzeugen. Die Polyvinylalkohol-Lösung wurde dann aufwärts in ringförmige Formen aus rostfreiem Stahl mit rostfreien Mantelrohren injiziert. Das Außenrohr des Rings wies einen Innendurchmesser von 8 mm auf, der ein Mantelrohr mit einem Durchmesser von 5 mm umgab. Die Zeit in der die Lösung der Luft ausgesetzt war, wurde minimiert, um die Verdunstung von Wasser zu verhindern. Die Form wurde entworfen, um ein Polyvinylalkohol-Kryogel mit einer Wanddicke von ca. 1,5 mm, einer Länge von 10 cm, mit einem Innendurchmesser von 5 mm, zu erzeugen. Die Form wurde an beiden Enden mittels O-Ringen und Gummikappen versiegelt. Der Luftraum, der etwa 8% des Volumens der Form erreicht, wurde ganz beibehalten, um die Expansion zu ermöglichen, während die wässrige Lösung gefriert.

[0039] Das Rohr wurde dann (3) Zyklen des Einfrierens und Auftauens ausgesetzt. In jedem Zyklus wurde die Röhre durch aufrechte Anordnung in einen auf etwa -20°C eingestellten handelsüblichen Gefrierschrank gefroren und es ihr ermöglicht, für etwa 12 Stunden an der Luft abzukühlen. Die Röhre wurde dann durch Entfernen der Röhre aus dem Gefrierschrank und aufrechtes Aufstellen bei Raumtemperaturen aufgetaut. Man ließ die Röhre für etwa 12 Stunden auftauen, bevor sie für einen weiteren Zyklus in den Gefrierschrank zurückgebracht wurde.

[0040] Nachdem das Gemisch dreimal eingefroren und aufgetaut worden ist, wurde es aus der Röhre entfernt (unter einem sterilen Abzug) und in einem 50 ml Zentrifugenröhrchen, das 35 ml deionisiertes steriles Wasser enthält, eingetaucht. Man erhielt ein durchsichtiges bis klares, gummiartiges, dünnes Material, das im wesentlichen nicht in der Lage war, seine Form außerhalb des Wassers oder einer anderen Flüssigkeit beizubehalten. Das Material wurde vorsichtig mit Pinzetten angefasst und so schnell wie möglich in Wasser eingetaucht. Durch Stehenlassen des Mantelrohres wurde der Innendurchmesser des Materials in Position gehalten. Der Behälter wurde dann versiegelt und in einem Gefrierschrank bei etwa -20°C angeordnet. Das Gemisch wurde im Gefrierschrank für etwa 12 Stunden belassen und dann entfernt und bei Raumtemperatur für etwa 12 Stunden stehen gelassen. Der Gefrier- und Auftauprozess wurde einmal wiederholt.

[0041] Das erhaltene Material war opak, elastisch und nicht klebrig, mit mechanischen Eigenschaften,

die dem von nativem Arterienewebe sehr ähnlich sind. Das Material wurde entsprechend dem Standard der Association of the Advancement of Medical Instrumentation und den American National Standards Institute, veröffentlicht in Cardiovascular implants – Vascular Prosthesis, ANSI/AAMI VP20-1994, Abschnitt 8.3.3.3 (Druckluft-Berstdruck) und Abschnitt 8.8 (Wundfaden-Retentionsstärke), auf mechanische Festigkeit getestet. Das Material wies einen Berstdruck von etwa 540 mm Hg auf. Besonders ein 6-0 Wundfaden wurde 2 mm vom Rand des Implantates angeordnet und bei einer Rate von 150 mm/Minute gezogen bis es durch das Implantat gezogen war. Die durchschnittliche Höchststandsprüfkraft für das Material beim Wundfadentest lag bei etwa 289 g, was mehr ist als die Prüfkräfte, von denen in der Literatur für menschliche Arterien und Venen berichtet wird. Am Ende wurde das Zugelastizitätsmodul des Materials gemessen, dass bei ca. $4,0 \times 10^5$ Pa lag.

Beispiel 2

[0042] Eine Polyvinylalkohol-Lösung mit 30% Gewichtsanteil wurde durch Vermengen von Polyvinylalkohol-Polymer (124.000–168.000 Av. MW), 99 + % Verseifung, in deionisiertem sterilen Wasser zubereitet. Wie in Beispiel 1 wurde das Gemisch in einem locker verschlossenen Behälter angeordnet, erhitzt, versiegelt, aus dem Autoklaven entfernt, unter einem sterilen Abzug angeordnet, gerührt, um eine homogene Lösung zu gewährleisten, in sterile Spritzen gegossen und in die Formen gemäß dem Verfahren aus Beispiel 1 injiziert. In diesem Beispiel wurde die Röhre dann jedoch (10) Zyklen des Einfrierens und Auftauens ausgesetzt. Die Gefrier/Auftau-Zyklen waren vergleichbar mit denen aus Beispiel 1, mit der Ausnahme, dass man die Probe für etwa 24 Stunden für jeden Gefrier/Auftau-Zyklus abkühlen ließ. Man ließ die Röhre für etwa 12 Stunden auftauen, bevor man sie für einen weiteren Zyklus in den Gefrierschrank zurückstellte. Das sich daraus ergebene PVA-Biomaterial war steif und stark, mit einem Berstdruck von ca. 1078 mm Hg.

Beispiel 3

[0043] Eine Polyvinylalkohol-Lösung mit 15% Gewichtsanteil wurde durch Vermengen von Polyvinylalkohol-Polymer (124.000–186.000 Av. MW), 99 + % Verseifung, in deionisiertem sterilen Wasser auf eine Art und Weise, die, mit Ausnahme der folgenden Unterschiede, im wesentlichen mit Beispiel 1 identisch ist, zubereitet. Wie in Beispiel 1 wurde das Gemisch in einem locker verschlossenen Container angeordnet, erhitzt, versiegelt, aus dem Autoklaven entfernt, unter einem sterilen Abzug angeordnet, gerührt, um eine homogene Lösung zu gewährleisten, in sterile Spritzen gegossen und gemäß dem Verfahren aus Beispiel 1 in die Formen injiziert. In diesem Beispiel

wurde die Röhre dann jedoch (5) Zyklen des Einfrierens und Auftauens ausgesetzt. Die Gefrier/Auftau-Zyklen waren denen aus Beispiel 1 darin ähnlich, dass man jede Probe für etwa 12 Stunden für jeden Gefrier/Auftau-Zyklus abkühlen ließ. Das sich daraus ergebene PVA-Biomaterial war weich mit einem Berstdruck von ca. 98 mm Hg.

[0044] Wie durch die oben dargestellten Beispiele verdeutlicht, kann das PVA-Kryogel so hergestellt werden, dass es mechanisch gestärkt ist oder neben anderen physikalischen Eigenschaften verschiedenartige Stärkeniveaus besitzt, abhängig von dem Gewichtsanteil des PVA-Ausgangsmaterials in Bezug auf andere Beimengungen in der Lösung, Gefrierzeit, die Anzahl der Gefrier/Auftau-Zyklen und die Gefrier-temperatur. Wie weiter oben diskutiert weist das Endprodukt Kryogel ebenso einen hohen Wassergehalt auf, der wünschenswerte Eigenschaften in zahlreichen Anwendungen bereitstellt und der die Denaturierung von Additiven verhindert.

[0045] Das Kryogelgewebe-Ersatzstoffkonstrukt ist besonders in chirurgischen und anderen medizinischen Anwendungen als ein künstliches Material zum Ersetzen und Rekonstruieren von Weichgeweben in Menschen oder anderen Säugetieren verwendbar. Körperteile aus Weichgewebe, die durch das Kryogel ersetzt oder rekonstruiert werden können, schließen ein, sind jedoch nicht begrenzt auf Gefäßimplantate, Herzklappen, Ösophagusgewebe, Haut, Hornhautgewebe, Knorpel, Meniskus und Sehnen. Darüber hinaus kann das Kryogel auch als ein Knorpelersatzstoff für anatomische Strukturen, die einschließen, jedoch nicht begrenzt sind auf ein Ohr oder eine Nase, dienen.

[0046] Das durch das Verfahren der Erfindung hergestellte Kryogel kann auch als ein Gewebeexpander dienen. Zusätzlich kann das Kryogel für eine implantierbare Arzneimittelabgabevorrichtung geeignet sein. In dieser Anwendung wird die Rate der Arzneimittelabgabe an das Gewebe von der Porengröße und dem Grad der intermolekularen Verflechtung infolge der Gefrier/Auftau-Zyklen abhängen. Die Arzneimittelabgaberate erhöht sich mit der Anzahl der Poren und verringert sich mit zunehmenden Grad an intermolekularer Verflechtung von einer zunehmenden Anzahl an Gefrier/Auftau-Zyklen.

[0047] Das Kryogel ist besonders geeignet für Gefäßimplantate und Herzklappenersatzstoffe, da das Kryogel thromboseresistent ist und aufgrund der besonderen mechanischen und physiologischen Anforderungen an Gefäßimplantate, wenn diese in den Körper implantiert werden. Das Kryogel kann ebenso für Kontaktlinsen, als eine Abdeckung für Wunden, wie zum Beispiel Verbrennungen und Abschürfungen, und in anderen Anwendungen, in denen ein mechanisch gestärktes Material bevorzugt wird, verwenden

det werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines nicht dehydratisierten PVA-Konstruktes, das die Schritte umfasst: Giessen eines wässrigen PVA-Polymergemischs in eine Form; Gefrieren und Auftauen des PVA-Polymergemischs in der Form mindestens einmal, um ein ineinandergreifendes Geflecht zwischen PVA-Polymermolekülen zu erzeugen, um das PVA-Kryogel zu erzeugen; Entfernen, zumindest teilweise, des PVA-Kryogels aus der Form;

Eintauchen des PVA-Kryogels in Wasser; und Gefrieren und Auftauen des PVA-Kryogels mindestens einmal, während es in Wasser eingetaucht ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wässrige PVA-Polymergemisch durch Mischen von PVA mit isoton gepufferter Salzlösung erhalten wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wässrige PVA-Polymergemisch ein PVA-Polymerausgangsmaterial umfasst, das ein Molekulargewicht besitzt, das im Bereich von etwa 11.000 bis etwa 500.000 liegt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wässrige PVA-Polymergemisch biokompatibel ist und ein PVA-Polymerausgangsmaterial in Form eines trockenen Pulvers umfasst.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wässrige PVA-Polymergemisch ein PVA-Polymerausgangsmaterial in Form eines trockenen Pulvers umfasst und wobei der Polymerisationsgrad des PVA-Ausgangsmaterials des Weiteren im Bereich von etwa 500 bis etwa 3.500 liegt.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wässrige PVA-Polymergemisch ein PVA-Polymerausgangsmaterial in Form eines trockenen Pulvers mit einem Hydrolysegrad von mehr als etwa 80 Prozent, vorzugsweise von mehr als etwa 99 Prozent, umfasst.

7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wässrige PVA-Polymergemisch etwa 2 bis etwa 40 Gewichtsanteile PVA und etwa 60 bis etwa 98 Gewichtsanteile Wasser umfasst.

8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wässrige PVA-Polymergemisch etwa 10 bis etwa 20 Gewichtsanteile PVA und etwa 80 bis etwa 90 Gewichtsanteile Wasser umfasst.

9. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das wässrige PVA-Polymergemisch eine isotone Salzlösung umfasst, um osmotische Ungleichgewichte zwischen

Gewebeersatz und umgebendem Gewebe zu verhindern.

10. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die isotonische Salzlösung etwa 0,9 Prozent NaCl und etwa 99,1 Prozent Wasser umfasst.

11. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das nicht dehydratisierte PVA-Konstrukt eine nicht dehydratisierte biokompatible Arzneimittelabgabevorrichtung umfasst, wobei die Zahl der Poren und der Grad der intermolekularen Verflechtung variiert werden kann, um die Arzneimittelfreisetzungsrates aus der Vorrichtung zu variieren.

12. Verfahren zur Herstellung einer nicht dehydratisierten biokompatiblen Arzneimittelabgabevorrichtung, wobei die Zahl der Poren und der Grad der intermolekularen Verflechtung variiert werden kann, um die Arzneimittelfreisetzungsrates aus der Abgabevorrichtung zu variieren, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

Herstellen eines wässrigen PVA Polymergemisches, das ein Arzneimittel enthält;

Giessen des PVA Polymergemisches in eine Form, Gefrieren und Auftauen des PVA Polymergemisches in der Form mindestens einmal, um ein ineinandergreifendes Geflecht zwischen PVA-Polymermolekülen zu erzeugen, um das PVA-Kryogel zu erzeugen, Entfernen, zumindest teilweise, des PVA-Kryogels aus der Form;

Eintauchen des PVA-Kryogels in Wasser; und Gefrieren und Auftauen des PVA-Kryogels mindestens einmal, während es in Wasser eingetaucht ist.

13. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das nicht dehydratisierte PVA-Konstrukt eine nicht dehydratisierte biokompatible Arzneimittelabgabevorrichtung umfasst, wobei die Zahl der Poren und der Grad der intermolekularen Verflechtung variiert werden kann, um die Arzneimittelfreisetzungsrates aus der Abgabevorrichtung zu regulieren.

14. Verfahren zur Herstellung eines nicht dehydratisierten biokompatiblen Konstruktes, das Zellwachstum und Proliferation auf der Oberfläche des Konstruktes fördert, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

Herstellen eines wässrigen PVA Polymergemisches, das ein bioaktives Agens zur Förderung von Zellwachstum und Proliferation enthält;

Giessen des PVA Polymergemischs in eine Form; Gefrieren und Auftauen des PVA Polymergemisches in der Form mindestens einmal, um ein ineinandergreifendes Geflecht zwischen PVA-Polymermolekülen zu erzeugen, um das PVA-Kryogel zu erzeugen; Entfernen, zumindest teilweise, des PVA-Kryogels aus der Form;

Eintauchen des PVA-Kryogels in Wasser; und Gefrieren und Auftauen des PVA-Kryogels mindes-

tens einmal, während es in Wasser eingetaucht ist.

15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei das wässrige PVA-Polymergemisch durch Mischen von PVA mit isoton gepufferter Salzlösung erhalten wird.

16. Verfahren nach Anspruch 14, wobei das bioaktive Agens zur Unterstützung von Zellwachstum und Proliferation aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Wachstumsfaktoren, Kollagenquervernetzungsinhibitoren, Matrixinhibitoren, Cytokinen, Integrinen und Glykosaminoglykanen besteht.

17. Verfahren zur Herstellung eines nicht dehydratisierten biokompatiblen Konstruktes, das eukaryotische Zellen enthält, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

Herstellen einer wässrigen Lösung, die das bioaktive Agens und das PVA Polymergemisch enthält;
Giessen des PVA Polymergemischs in eine Form;
Gefrieren und Auftauen des PVA Polymergemisches in der Form mindestens einmal, um ein ineinandergreifendes Geflecht zwischen PVA-Polymermolekülen zu erzeugen, um das PVA-Kryogel zu erzeugen, Entfernen, zumindest teilweise, des PVA-Kryogels aus der Form,
Eintauchen des PVA-Kryogels in eine Lösung, die eukaryotische Zellen enthält, um die Diffusion der Zellen in das PVA Kryogel zu fördern; und
Gefrieren und Auftauen des PVA-Kryogels mindestens einmal, während es in Wasser eingetaucht ist.

18. Verfahren nach Anspruch 1, das darüber hinaus die Schritte umfasst:
Einführen des PVA Kryogels in ein Bad, welches ein bioaktives Agens enthält.

19. Verfahren nach Anspruch 1, das darüber hinaus den Schritt umfasst:
Mischen von PVA und Wasser, Erhitzen des Gemischs in einem Autoklaven auf eine Temperatur über dem normalen Siedepunkt von Wasser, bevor das Gemisch in eine Form gegossen wird, wobei die Form eine nachgebende und elastische Form ist.

20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Gemisch von PVA und Wasser innerhalb des Autoklaven auf einen Druck oberhalb des normalen Atmosphärendruckes unter Druck gesetzt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen