

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
04. August 2022 (04.08.2022)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2022/162166 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C08G 18/24 (2006.01) *C08G 18/10* (2006.01)
C08G 18/48 (2006.01) *A61F 2/00* (2006.01)
C08G 18/73 (2006.01) *C08L 75/02* (2006.01)
C08G 18/32 (2006.01) *A61F 2/06* (2013.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2022/052088

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Januar 2022 (28.01.2022)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
21153995.2 28. Januar 2021 (28.01.2021) EP

(71) Anmelder: **MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN**
[AT/AT]; Spitalgasse 23, 1090 Wien (AT). **TECH-**

NISCHE UNIVERSITÄT WIEN [AT/AT]; Karlsplatz 13, 1040 Wien (AT). **LUDWIG BOLTZMANN GESELLSCHAFT - ÖSTERREICHISCHE VEREINIGUNG ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG** [AT/AT]; Nußdorfer Straße 64, 1090 Wien (AT).

(72) **Erfinder: BAUDIS, Stefan**; Kirchenplatz 6/7/6, 1230 Wien (AT). **BERGMEISTER, Helga**; Landstrasser Hauptstrasse 146/9/6, 1030 Wien (AT). **EHRMANN, Katharina**; Zimmermannplatz 4/19, 1090 Wien (AT). **GRASL, Christian**; Ragwurzgasse 10/6 (AT). **LISKA, Robert**; Mühlratzstraße 26, 2123 Schleinbach (AT). **PODESSER, Bruno**; Brachellgasse 19, 1220 Wien (AT). **SCHIMA, Heinrich**; Körnergasse 7/9, Wien 1020 (AT).

(74) **Anwalt: ELLMEYER, Wolfgang**; Mariahilferstraße 50, 1070 Wien (AT).

(54) **Title:** PROCESS FOR PRODUCING VASCULAR PROSTHESES

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON GEFÄSSPROTHESEN

AA
Beispiel 2

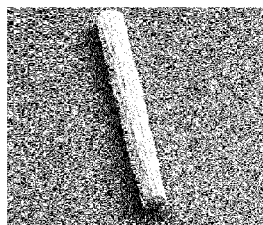


Fig. 2a
(außen)
BB

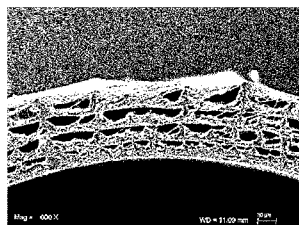


Fig. 2b
(Querschnitt)
CC

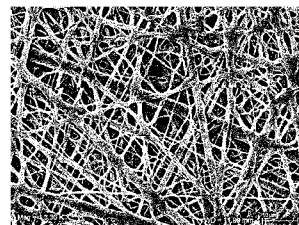
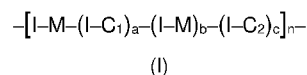


Fig. 2c
(innen)
DD

Figur 2



AA Example 2
BB (Outside)
CC (Cross-section)
DD (Inside)

(57) **Abstract:** The invention relates to the use, in an electrospinning process for producing vascular prostheses, of a thermoplastic poly(urethane-urea) polyadduct, having sterically hindered urea groups, of the formula (I) in which I, M, C₁ and C₂ each represent divalent radicals that are each bonded to one another via a urethane or urea moiety, of which I each independently represents a divalent radical derived from a diisocyanate and having 1 to 20 carbon atoms; M each independently represents a divalent radical, derived from a macrodiol, of an aliphatic polyether, polyester or polycarbonate having a number-average molecular weight $M_n \geq 500$; C₁ each independently represents a divalent radical which is derived from a diamine or amino alcohol each having at least one



WO 2022/162166 A1

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

sterically hindered secondary amino group and which has 1 to 30 carbon atoms; C₂ each independently represents a divalent radical which is derived from a diol, diamine or amino alcohol and has 1 to 20 carbon atoms; where at least one of the radicals I, M, C₁ and C₂ comprises one or more ester moieties; and a, b and c each independently represents an integer from 0 to 10 and n is a number ≥ 3 that represents the number of blocks in the polyadduct; with the proviso that, in each case within the same block, $a + c \geq 1$ and, in all blocks together, at least one $a \geq 1$ and at least one $c \geq 1$.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung eines thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukts mit sterisch gehinderten Harnstoffgruppen der Formel (I) in einem Elektrosplein-Verfahren zur Herstellung von Gefäßprothesen (I) worin I, M, C₁ und C₂ jeweils für zweiwertige Reste stehen, die jeweils über eine Urethan- oder eine Harnstoffgruppierung miteinander verbunden sind, wovon I jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diisocyanat abgeleiteten Rest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen steht; M jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Makrodiol abgeleiteten Rest eines aliphatischen Polyethers, Polyesters oder Polycarbonats mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht $M_n \geq 500$ steht; C₁ jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diamin oder Aminoalkohol mit jeweils zumindest einer sterisch gehinderten sekundären Aminogruppe abgeleiteten Rest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen steht; C₂ jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diol, Diamin oder Aminoalkohol ohne sterisch gehinderte sekundäre Aminogruppen abgeleiteten Rest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen steht; wobei zumindest einer der Reste I, M, C₁ und C₂ eine oder mehrere Estergruppierungen umfasst; und a, b und c jeweils unabhängig für eine ganze Zahl von 0 bis 10 stehen und n eine Zahl ≥ 3 ist, die für die Anzahl der Blöcke des Polyaddukts steht; mit der Maßgabe, dass jeweils innerhalb desselben Blocks $a + c \geq 1$ ist und in allen Blöcken zusammen zumindest ein $a \geq 1$ ist und zumindest ein $c \geq 1$ ist.

Verfahren zur Herstellung von Gefäßprothesen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Gefäßprothesen aus thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Addukten durch Elektrospinnen.

5

STAND DER TECHNIK

Weltweit sind viele Patienten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen betroffen. Der Verschluss von Gefäßen mit mittlerem und kleinem Durchmesser ist die häufigste pathologische Ursache von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Trotz bedeutender Fortschritte bei interventionellen Revaskularisierungsverfahren ist die chirurgische Therapie zur Behandlung von verschlossenen Blutgefäßen häufig indiziert. Aufgrund der vorteilhaften biomechanischen Eigenschaften und der geringen Thrombogenität sind autologe Blutgefäße das bevorzugte Ersatzmaterial für die Rekonstruktion von Blutgefäßen mit kleinem Durchmesser. Bei vielen Patienten scheitert dieser Therapieansatz jedoch aufgrund unzureichender Gefäßqualität des autologen Transplantates. Prothetische Gefäßprothesen für den kleinkalibrigen Gefäßersatz, die in ihrer Langzeitleistung dem autologen Blutgefäß gleichwertig sind, stehen derzeit nicht zur Verfügung. Synthetische Implantate weisen unzureichende biomechanische Eigenschaften auf und begünstigen die Entstehung von Thromben.

20

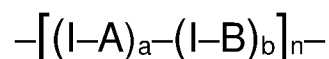
Biologisch abbaubare Gefäßprothesen, die nach der Implantation *in situ* durch den Wirt mit gefäßspezifischen Wirtszellen vitalisiert werden, sind ein neuer viel versprechender Therapieansatz. Das Ziel dieser Anwendung ist nach dem vollständigen Abbau des synthetischen Konstruktes letztendlich die Formation eines neuen, funktionellen Blutgefäßes. Wesentlich für den Anwendungserfolg ist aber eine Abstimmung von biologischer Aktivität des Empfängers und den Eigenschaften der Prothese, damit Abbau und Neuersatz durch körpereigenes Gewebe synchronisiert verlaufen.

Kleinlumige Gefäßprothesen, die aus thermoplastischen Polyether- und Polycarbonat-Urethanen mittels Elektrospinnen hergestellt wurden, lieferten bei Tests in präklinischen Studien sehr gute Ergebnisse; siehe etwa Baudis S., Ligon S. C., Seidler K., Weigel G., Grasl C., Bergmeister H., Schima H., Liska R., "Hard-block degradable thermoplastic urethane-elastomers for electrospun vascular prostheses", J. Polym.

30

Sci. A1 50, 1272-1280 (2012); Seidler K., Ehrmann K., Steinbauer P., Rohatschek A., Andriotis O. G., Dworak C., Koch T., Bergmeister H., Grasl C., Schima H., Thurner P.J., Liska R., Baudis S., "A structural reconsideration: Linear aliphatic or alicyclic hard segments for biodegradable thermoplastic polyurethanes?", J. Polym. Sci. A1 56, 2214-2224 (2018); sowie Ehrmann K., Potzmann P., Dworak C., Bergmeister H., Eilenberg M., Grasl C., Koch T., Schima H., Liska R., Baudis S., "Hard Block Degradable Polycarbonate Urethanes: Promising Biomaterials for Electrospun Vascular Prostheses", Biomacromolecules 21(2), 376-387 (2020)). In diesen Dokumenten werden verschiedene biologisch abbaubare thermoplastische Polyurethane ("thermoplastic polyurethanes", TPUs), genauer gesagt Polyether- und Polycarbonat-Urethane, offenbart, die durch Polyaddition aus Diisocyanaten, Makrodiolen und "chain extenders", also Kettenverlängerern, hergestellt werden. Darin dienen die von den Kettenverlängerern und von den Diisocyanaten stammenden Reste als Hartsegmente und jene der Makrodiol- als Weichsegmente. Die im Stand der Technik offenbarten Materialien verfügen dabei durchwegs über gute thermomechanische Eigenschaften, sind bei ihrer Verwendung zur Herstellung von Gefäßprothesen durch Elektrosponnen gut handhabbar und haben zudem bei Verwendung als Implantate in Tierversuchen gute biologische Abbaubarkeit gezeigt. Für eine erfolgreiche klinische Anwendung wären jedoch Implantate mit weiter verbesserten biomechanischen Eigenschaften wünschenswert, um eine sichere Langzeitanwendung zu gewährleisten.

Zu Polymeren, die oftmals über recht gute mechanische Eigenschaften verfügen, zählen auch Polyurethan-Polyharnstoff-Thermoplaste, die üblicherweise mittels Polyaddition von Diolen und Diaminen mit Diisocyanaten hergestellt werden und hierin in der Folge als thermoplastische Poly(urethan-harnstoff)-Addukte oder kurz TPUUs ("thermoplastic polyurethane-ureas") bezeichnet werden. Die Struktur solcher Addukte kann allgemein durch die nachstehende Formel (1) dargestellt werden:

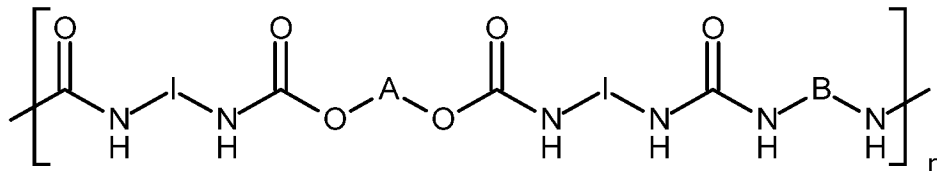


(1)

worin I, A und B jeweils für zweiwertige Reste stehen, die von einem Diisocyanat (I), einem Diol (A) bzw. einem Diamin (B) abgeleitet und jeweils über eine Urethan- oder

eine Harnstoffgruppierung miteinander verbunden sind, a und b für die Anzahl der Wiederholungen der Urethan- bzw. Harnstoff-Einheiten stehen und n für die Anzahl an die beiden umfassenden Blöcken steht. Eine beispielhafte detailliertere Darstellung einer Struktur mit jeweils alternierenden Diol-Einheiten A und Diamin-Einheiten B, d. h.

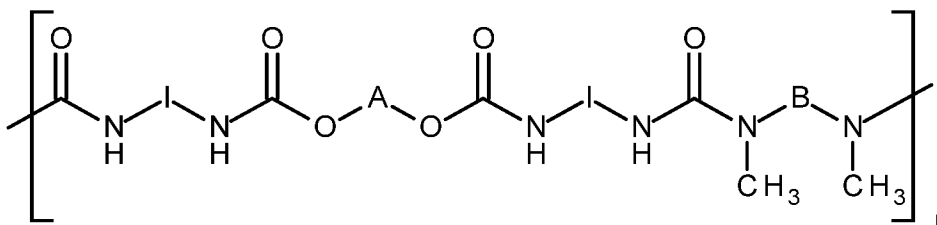
5 mit $a = b = 1$ ist die nachstehende Formel (2):



(2)

Darin wechseln sich zudem je zwei von der Addition eines Diols HO-A-OH an zwei Diisocyanat-Moleküle stammende Urethan-Gruppierungen -NH-CO-O- bzw. -O-CO-NH- mit je zwei von der Addition eines Diamins H₂N-B-NH₂ an zwei Diisocyanate stammenden Harnstoff-Gruppierungen -NH-CO-NH- ab. Stehen a und b jeweils für Zahlen > 1, so wechseln sich innerhalb eines Blocks Polyurethan- mit Polyharnstoff-Segmenten ab.

15 Etwas komplexer ist die Darstellung bei Verwendung von sekundären Diaminen zur Ausbildung der Harnstoff-Einheiten, da in diesen Fällen neben dem Rest B auch die beiden weiteren, an die Stickstoffatome gebundenen Reste zu erfassen sind. Beispielsweise würde ein N,N'-Dimethyl-Derivat des obigen Diamins eine Struktur gemäß nachstehender Formel (3) ergeben:

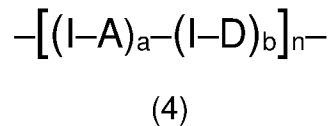


20

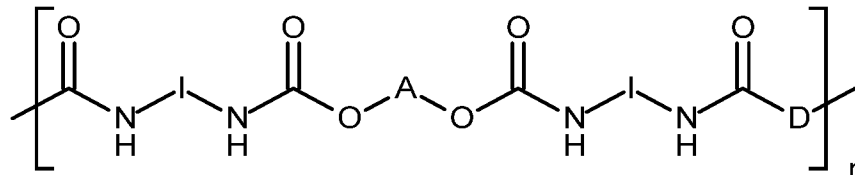
(3)

In vereinfachter Schreibweise könnte die allgemeine Struktur angegeben werden, indem der durch Entfernung der beiden N-gebundenen Wasserstoffatome des Diamins

erhaltene zweiwertige Rest $-NCH_3-B-NCH_3-$ als Rest D bezeichnet wird, wie in Formel (4) dargestellt:



- 5 Eine Kombination beider Darstellungsarten ergibt in diesem Fall eine Struktur der folgenden Formel (5):



(5)

- 10 worin die beiden Stickstoffatome des Rests D jeweils eine N-methylierte Harnstoff-Gruppierung vervollständigen.

Die mechanischen Eigenschaften von TPUUs lassen sich durch geeignete Auswahl der Monomere in relativ weiten Bereichen steuern, z. B. durch Vorsehen eines geeigneten Verhältnisses zwischen Hart- und Weichsegmenten innerhalb der Polymerketten. So wird beispielsweise in der EP 452.775 A2 die Herstellung von TPUUs mit erhöhter Wärmebeständigkeit unter Verwendung von 4,4'-Diisocyanatodicyclohexylmethan und gegebenenfalls methyliertem Piperazin zur Herstellung von Polyharnstoff-Hartsegmenten offenbart, die mit aus Makrodiolen hergestellten Polyurethan-Weichsegmenten kombiniert werden.

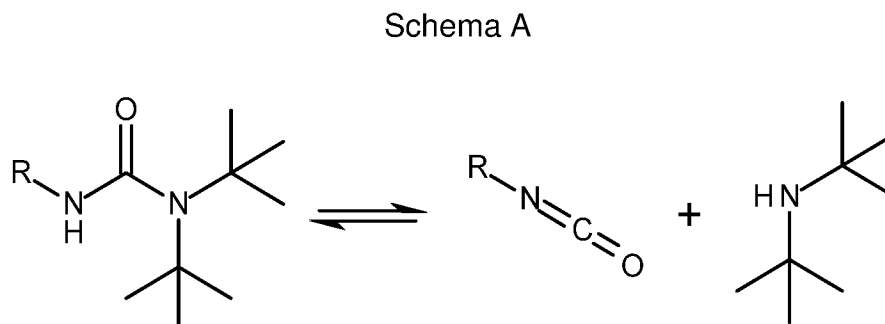
20

Weiters ist bereits seit Jahrzehnten bekannt, dass in sterisch gehinderten Harnstoffmolekülen die Stabilität der Bindung zwischen mit zumindest einem voluminösen Rest substituierten Stickstoffatomen und der Carbonylgruppe instabil ist. So wurde bereits 1974 die Dissoziation von Harnstoffmolekülen mit verschiedenen sperrigen Substituenten beschrieben, darunter diverse Kombinationen aus Isopropyl-, sec-Butyl, tert-Butyl-, 3-Pentyl-, Cyclohexyl- und Isooctyl-Substituenten an demselben Stickstoffatom sowie eine zyklische Variante unter Verwendung von Tetramethylpiperidin (Stowell,

25

J. C., Padegimas, S. J., "Urea dissociation. Measure of steric hindrance in secondary amines", J. Org. Chem. 39(16), 2448-2449 (1974)).

Die dabei auftretende Gleichgewichtsreaktion kann am Beispiel einer doppelten Substitution mit tert-Butyl wie im folgenden Schema A dargestellt werden:



Dieses Schema veranschaulicht, dass die instabile Bindung zwischen der Carbonylgruppe und dem sterisch gehinderten Stickstoffatom des sekundären Amins unter bestimmten Bedingungen unter Ausbildung eines Isocyanats und des freien sekundären Amins reversibel gespalten wird, d. h. es bildet sich auch wieder der ursprüngliche Harnstoff zurück, wobei die Lage des Gleichgewichts maßgeblich von der Auswahl der beiden Substituenten am sterisch gehinderten Stickstoffatom abhängt.

Sterisch gehinderte Harnstoffgruppen wurden in der Folge unter anderem zur Maskierung von Isocyanaten verwendet; siehe beispielsweise Hutchby, M., Houlden, C. E., Ford, J. G., Tyler, S. N. G., Gagné, M. R., Lloyd-Jones, G. C., Booker-Milburn, K. I., "Hindered ureas as masked isocyanates: facile carbamoylation of nucleophiles under neutral conditions", Angew. Chem. Int. Ed. 48(46), 8721-8724 (2009)). Die erstmalige Nutzung dieser Reaktion in Makromolekülen für die Entwicklung "dynamischer" Materialien wird in Ying, H., Zhang, Y., Cheng, J., "Dynamic urea bond for the design of reversible and self-healing polymers", Nat. Commun. 5, 3218 (2014), beschrieben. Dabei wurden für molekulare Kinetikstudien 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyldicarbonsäureamid und 1-tert-Butyl-1-isopropyl-, 1-tert-Butyl-1-ethyl-, 1,1-Diisopropyl- und 1,1-Diethylharnstoff eingesetzt. Weiters wurden ein einfaches Polyharnstoff-Molekül aus 1,3-Bis(isocyanatomethyl)cyclohexan und N,N'-Di-tert-butylethylendiamin sowie

vernetzte Polyurethan-Harnstoff-Polymere aus Triethanolamin, Hexamethylendiisocyanat, Tetraethylenglykol und vier verschiedenen, sterisch gehinderten Diaminen hergestellt und untersucht, wobei sog. "selbstheilende Effekte" des vernetzten Polymermaterials festgestellt werden konnten, die jedoch stets mit einer Abnahme der Zugfestigkeit durch die Selbstheilung einhergingen.

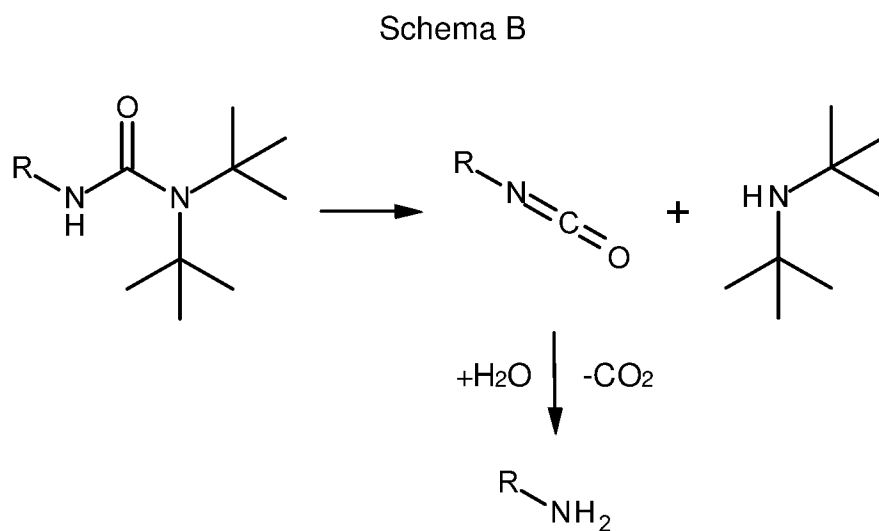
In der Folge wurden zahlreiche weitere Experimente mit entsprechenden "selbstheilenden" Polymeren durchgeführt. So verwendeten etwa Zhang et al. verschiedene Ethanolamine, nämlich 2-tert-Butylaminoethanol, 2-Isopropylaminoethanol und N-Butylaminoethanol, zur Herstellung von sog. "recyclbaren" Poly(urethan-harnstoff)-Duroplasten (Zhang, Y., Ying, H., Hart, K. R., Wu, Y., Hsu, A. J., Coppola, A. M., Kim, T. A., Yang, K., Sottos, N. R., White, S. R., Cheng, J., "Malleable and recyclable poly(urea-urethane) thermosets bearing hindered urea bonds", *Adv. Mater.* 28(35), 7646-7651 (2016)). Die recycelten Polymermaterialien erreichten dabei jedoch bestenfalls die ursprünglichen Zugfestigkeitswerte. Weiters beschrieben Zhang et al. erneut die Verwendung von Ethanolaminen als Kettenverlängerer für dynamische Poly(alkylharnstoff-urethan)-Netzwerke mit verbessertem Spannungsabbau (Zhang, L., Rowan, S. J., "Effect of sterics and degree of cross-linking on the mechanical properties of dynamic poly(alkylurea-urethane) networks", *Macromolecules* 50(13), 5051-5060 (2017)). Bruce und Lewis untersuchten Glasübergangstemperaturen von selbstheilenden Poly(urethan-harnstoffen) zur Herstellung von weniger weichen Materialien, die denselben Selbstheilungsmechanismus aufweisen (Bruce, A. C., Lewis, C. L., "Influence of glass transition temperature on mechanical and self-healing behavior of polymers bearing hindered urea bonds", *SPE ANTEC*, Anaheim, 2017; Anaheim, 2017), und zwei weitere Artikel betreffen die Verwendung von sterisch gehinderten Diaminen (v. a. N,N'-Di-tert-butylethylendiamin) als Kettenverlängerer zur Herstellung von reprozessierbaren Poly(urethan-harnstoff)-Duroplasten mit Formgedächtnis (Fang, Z., Zheng, N., Zhao, Q., Xie, T., "Healable, reconfigurable, reprocessable thermoset shape memory polymer with highly tunable topological rearrangement kinetics", *ACS Appl. Mater. Interfaces* 9(27), 22077-22082 (2017); Wang, Y., Pan, Y., Zheng, Z., Ding, X., "Reconfigurable and reprocessable thermoset shape memory polymer with synergetic triple dynamic covalent bonds", *Macromol. Rapid Commun.* 39(10), 1800128 (2018)).

Auch in der Patentliteratur finden sich entsprechende Offenbarungen zu solchen "selbstheilenden" Polymeren, vor allem auch von den obigen Autoren als Erfinder; siehe beispielsweise WO 2014/144539 A2, WO 2016/069582 A1, WO 2016/126103 A1 und WO 2016/126756 A1.

5

Das bei der in Schema A dargestellten Reaktion entstehende Isocyanat erfährt jedoch in wässrigem Milieu eine Hydrolyse zur entsprechenden Carbaminsäure, die anschließend zu spontaner Decarboxylierung neigt, wie dies nachstehend in Schema B dargestellt ist:

10



Dabei entstehen die beiden freien Amine, die ursprünglich das Harnstoff-Molekül gebildet hatten. Eine solche In-situ-Entstehung von Isocyanaten aus sterisch gehinderten Harnstoffmolekülen und anschließende Hydrolyse der Isocyanate in wässrigem Medium ermöglicht unter anderem die Hydrolyse von Polyharnstoffen.

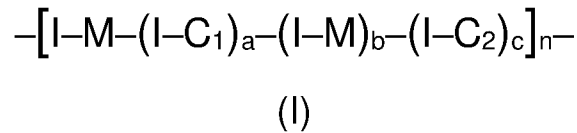
Für Makromoleküle wurde diese Reaktionsabfolge erstmalig von Ying et al. offenbart (Ying, H., Cheng, J., "Hydrolyzable polyureas bearing hindered urea bonds", J. Am. Chem. Soc. 136(49), 16974-16977 (2014)), wobei Polyharnstoffe sowie vernetzte Poly(urethan-harnstoff)-Organogele in DMF gelöst und anschließend mit Wasser hydrolysiert wurden, und in weiterführenden Arbeiten wurde die Biokompatibilität von Hydrogelen, die sterisch gehinderte Urethangruppen zur Hydrolyse enthielten, belegt (siehe

Ying, H., Yen, J., Wang, R., Lai, Y., Hsu, J.-L.-A., Hu, Y., Cheng, J., "Degradable and biocompatible hydrogels bearing a hindered urea bond", *Biomater. Sci.* 5(12), 2398-2402 (2017)). Später untersuchten Cai et al. die Hydrolyse eines in THF mit 5 Vol.-% Wasser gelösten Polyharnstoffs und wiesen dabei die pH-Unabhängigkeit der Hydrolysereaktion nach (Cai, K., Ying, H., Cheng, J., "Dynamic Ureas with fast and pH-independent hydrolytic kinetics", *Chem. Eur. J.* 24(29), 7345-7348 (2018); sowie WO 2017/155958 A1), und kürzlich offenbarten Chen et al. die Verwendung von Polyharnstoffen mit sterisch gehinderten Harnstoffgruppen zur Wirkstofffreisetzung (Chen, M., Feng, X., Xu, W., Wang, Y., Yang, Y., Jiang, Z., Ding, J., "PEGylated polyurea bearing hindered urea bond for drug delivery", *Molecules* 24(8), 1538 (2019)), wobei mehrere PEGylierte Polyharnstoffe in Lösung in DMSO zur Ausbildung von Micellen rund um einen Anti-Tumor-Wirkstoff (Paclitaxel) eingesetzt wurden, eine Lösung dieser Micellen in PBS angefertigt und in Tumoren von Versuchstieren injiziert wurde, wo durch Hydrolyse der Polyharnstoff-Moleküle der Wirkstoff freigesetzt wurde.

15

Bei all diesen publizierten Versuchen zur "Selbstheilung" bzw. "Nachbehandlung" von Polyharnstoffen und Poly(urethan-harnstoffen), von denen die überwiegende Mehrzahl nur die reversible Reaktion gemäß Schema A und nur wenige auch die anschließende Hydrolysereaktion zum Gegenstand haben, konnten zwar in seltenen Fällen Teilverbesserungen einzelner mechanischer Eigenschaften erzielt werden, wie z.B. die oben erwähnten Poly(urethan-harnstoffe) (PUUs) mit verbessertem Spannungsabbau gemäß Zhang et al., zumeist wurden jedoch modifizierte Polymere erhalten, die schlechtere Eigenschaften als davor oder bestenfalls gleich gute aufwiesen. Zudem wurden noch niemals speziell thermoplastische Polyharnstoffe, Polyurethane oder Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukte (TPUUs) unter diesem Aspekt untersucht, und folglich wurde auch in keinem einzigen Fall über modifizierte Polymere mit Eigenschaften berichtet, die sich für die eingangs erwähnten thermomechanischen Verarbeitungsprozesse besser eignen würden als das jeweilige Ausgangsmaterial.

30 In der noch unveröffentlichten europäischen Patentanmeldung EP 20183957 einer der Anmelderrinnen werden neuartige TPUU-Polyaddukte mit sterisch gehinderten Harnstoffgruppen der nachstehenden Formel (I) beschrieben:



worin I, M, C₁ und C₂ jeweils für zweiwertige Reste stehen, die jeweils über eine Urethan- oder eine Harnstoffgruppierung miteinander verbunden sind, wovon

5 I jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diisocyanat abgeleiteten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Rest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen steht;

M jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Makrodiol abgeleiteten Rest eines aliphatischen Polyethers, Polyesters oder Polycarbonats mit einem zahlen-
10 mittleren Molekulargewicht $M_n \geq 500$ steht;

C₁ jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diamin oder Aminoalkohol mit jeweils zumindest einer sterisch gehinderten sekundären Aminogruppe durch Entfernung je eines N-gebundenen Wasserstoffatoms des Diamins oder eines N-gebundenen und des O-gebundenen Wasserstoffatoms des Aminoalkohols abge-
15 leiteten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder alicyclischen Rest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen steht;

C₂ jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diol, Diamin oder Aminoalkohol ohne sterisch gehinderte Aminogruppen abgeleiteten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Rest mit 1 bis 20 Koh-
20 lenstoffatomen steht;

wobei in den Resten von I, C₁ und C₂ bei Vorliegen von mehr als vier Kohlenstoffatomen gegebenenfalls zumindest eines davon durch ein aus Sauerstoff und Stickstoff ausgewähltes Heteroatom ersetzt ist;

wobei zumindest einer der Reste I, M, C₁ und C₂ eine oder mehrere Estergrup-
25 pierungen umfasst; und

a, b und c jeweils unabhängig für eine ganze Zahl von 0 bis 10 stehen und n eine Zahl ≥ 3 ist, die für die Anzahl der Blöcke des Polyaddukts steht;

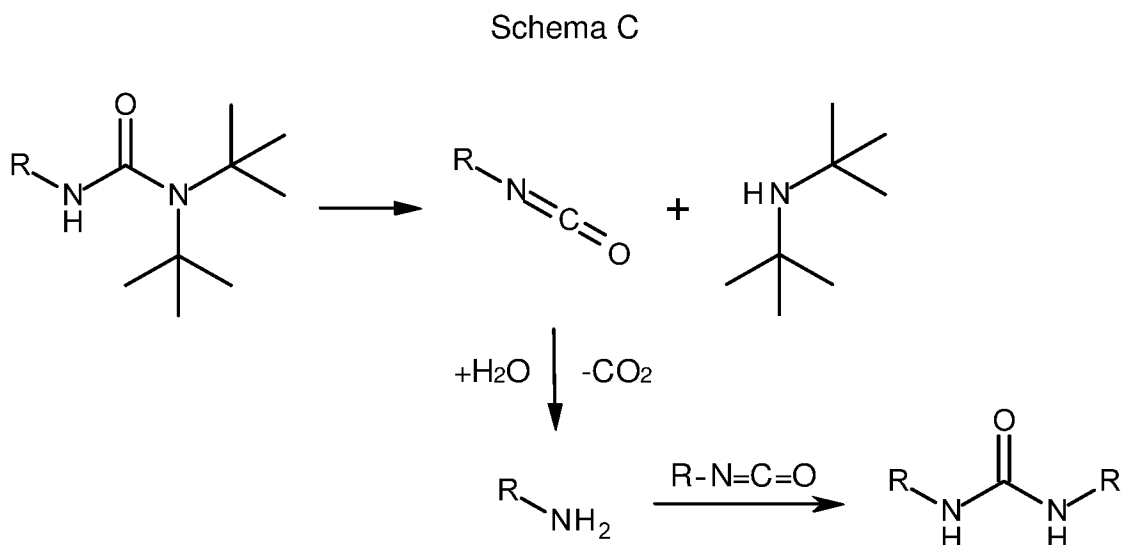
mit der Maßgabe, dass jeweils innerhalb desselben Blocks $a + c \geq 1$ ist und in allen Blöcken zusammen zumindest ein $a \geq 1$ ist und zumindest ein $c \geq 1$ ist.

30

Für solche thermoplastische Poly(urethan-harnstoff)- (TPUU-) Polyaddukte mit sterisch gehinderten Harnstoffgruppen wurde herausgefunden, dass diese Makromoleküle nicht nur in Lösung oder als Hydrogel, wie dies aus dem Stand der Technik bekannt war, sondern auch im festen Zustand bei Kontakt mit Wasser oder in wässriger Umgebung die in Schema B dargestellte Reaktion zeigen – und das sogar nach Verarbeitung des Materials zu festen Erzeugnissen, wie z.B. durch Lösungsgießen, Folienziehen oder dergleichen.

Dabei wird das durch die Öffnung der labilen Harnstoffbindung gebildete Isocyanat bei Verwendung dieser TPUUs in festem Zustand nicht wie in Schema B vollständig zum freien Amin hydrolysiert, sondern ein Teil des Isocyanats reagiert mit einem Teil des durch die Hydrolyse entstandenen freienamins unter Ausbildung einer neuen, nicht sterisch gehinderten Harnstoffgruppierung, woraus stabile Polymerketten mit verbesserten thermomechanischen Eigenschaften resultieren. Das Auftreten dieser – als "Rekombinationsreaktion" bezeichneten – Reaktion eines decarboxylierten Isocyanats mit einem noch nicht decarboxylierten wird darin auf die verringerte Reaktionsgeschwindigkeit der Hydrolysereaktion der Polymerketten in der festen Phase zurückgeführt. In Schema C ist eine solche Reaktionsabfolge – analog zu Schema B – für eine endständige, sterisch gehinderte Harnstoffgruppe dargestellt:

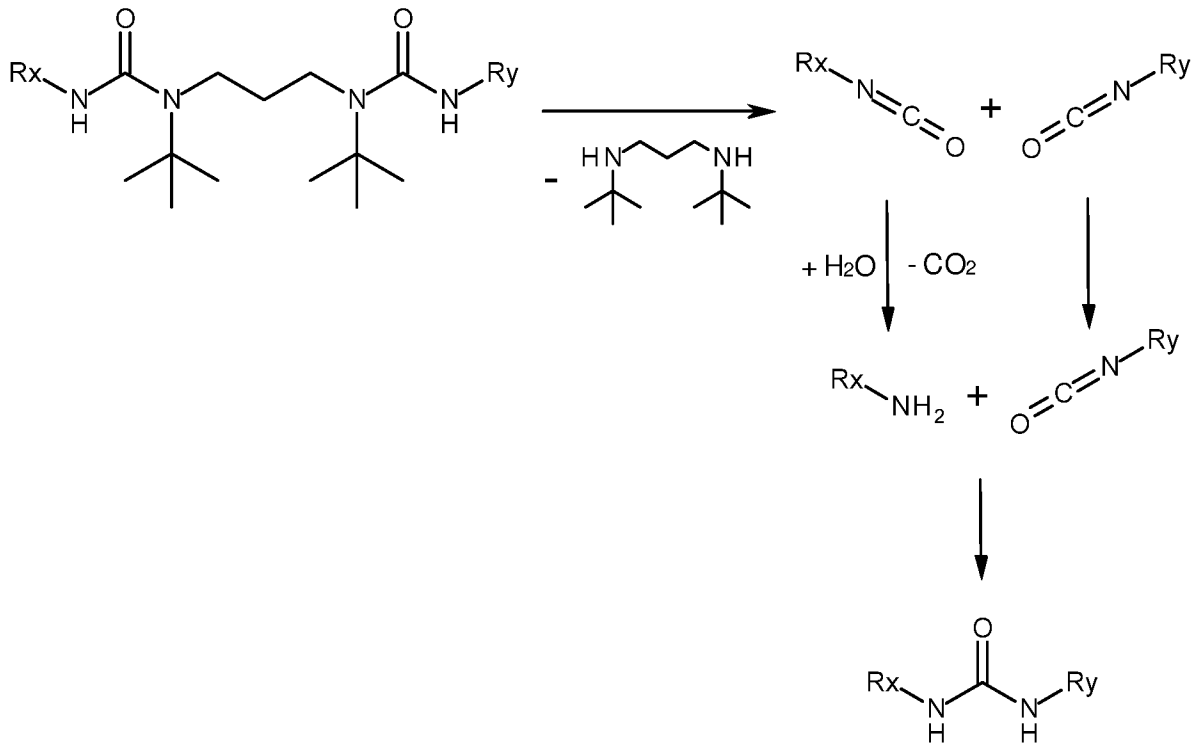
20



Und in Schema D für zwei Harnstoffgruppierungen inmitten einer TPUU-Polymerkette, die von demselben, beidseitig sterisch gehinderten sekundären Diamin, im vorliegenden Fall von N,N'-Di-tert-butylpropylendiamin, herrühren:

5

Schema D

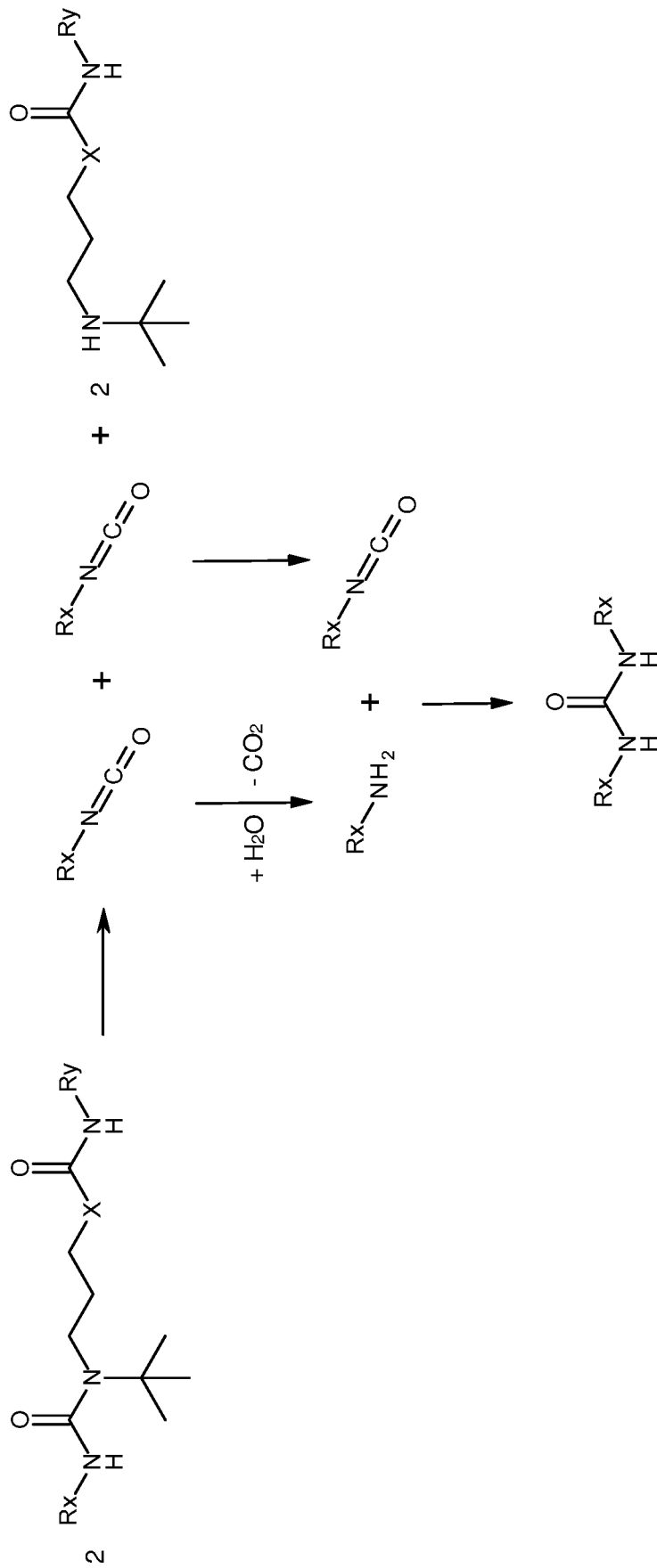


10

Auf diese Weise bildet sich bei Kontakt des TPUUs mit Wasser ein neues TPUU-Polymer, das formal aus der Eliminierung eines beidseitig sterisch gehinderten Diamins und einer Carbonylgruppe aus der Hauptkette des Polymers resultiert.

Die Reaktion von TPUUs, die Reste von nur einseitig sterisch gehinderte Diaminen oder Aminoalkoholen enthalten, ist im umseitigen Schema E dargestellt, worin X für O (von einem Aminoalkohol stammend) oder NH (von einem Diamin stammend) steht:

Schema E

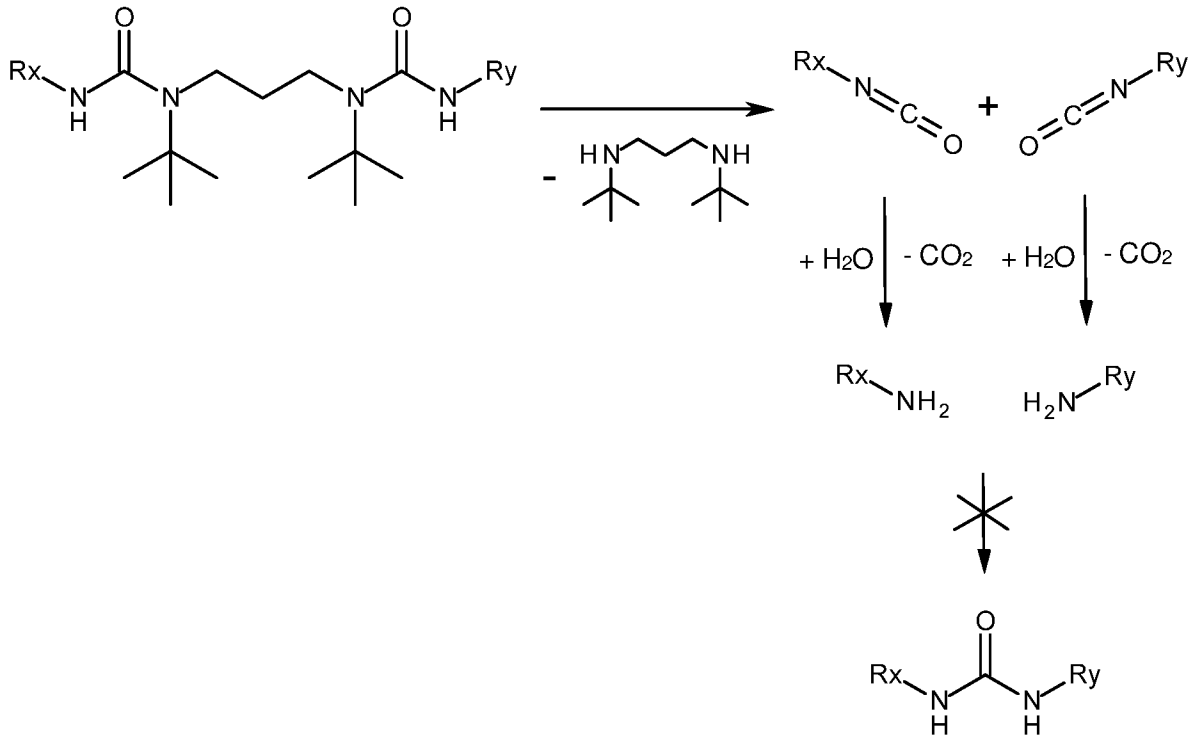


Durch Bindungsöffnung jeweils einer sterisch gehinderten Harnstoffgruppierung zweier TPUU-Polymerketten entstehen zwei polymere Isocyanate $Rx-N=C=O$, von denen eines in Gegenwart von Wasser die Hydrolyse und Decarboxylierung zum freien Amin $Rx-NH_2$ erfährt, das jedoch in der Folge an das zweite, noch nicht decarboxylierte Isocyanat addiert und dadurch unter Verdoppelung der Kettenlänge des Rests $Rx-NH$ ein neues, stabiles TPUU-Polymer bildet. Weiters entstehen zwei, gegenüber dem Ausgangsmolekül um die Länge von Rx verkürzte neue TPUU-Polymere mit endständigen, sterisch gehinderten sekundären Aminogruppen, die zwar gegebenenfalls mit einem der Isocyanate die zuvor bekannte, "selbsteilende" Rückreaktion zum instabilen Ausgangspolymer eingehen, allerdings nicht in der Lage sind, mit Isocyanaten stabile Harnstoffbindungen auszubilden.

Auf diese Weise bilden sich aus den TPUUs der Formel (I) in festem Zustand in wässrigem Milieu jeweils neue Polymere, die je nach der Lage der sich öffnenden instabilen Bindung(en) innerhalb der Hauptketten größere Kettenlängen (Schema C), im Wesentlichen dieselben Kettenlängen (Schema D) oder sowohl größere als auch kürzere Kettenlängen (Schema E) als die Ausgangsmoleküle aufweisen können, die jedoch in allen Fällen nach der Reaktion mit Wasser ausschließlich stabile, nicht sterisch gehinderte Harnstoffbindungen umfassen.

Aus den zuvor erwähnten wässrigen Lösungen von Polyharnstoffen entstehen hingegen ausschließlich kürzere Moleküle, da die Hydrolyse und anschließende Decarboxylierung der durch die Öffnung instabiler, sterisch gehinderter Harnstoffbindungen gebildeten Isocyanate in Lösung viel rascher abläuft, so dass diese nicht ausreichend lange stabil sind, um eine Reaktion mit einem freien Amin einzugehen. Die in Schema D dargestellte Reaktion von TPUUs in festem Zustand bei Kontakt mit Wasser, die zu einem beidseitig sterisch gehinderten, freien sekundären Diamin sowie einer "rekombinierten" und nur um die Länge des Diamins und einer Carbonylgruppe verkürzten Polyharnstoffkette führt, würde in Lösung neben dem freigesetzten sterisch gehinderten Diamin lediglich zwei polymere freie Amine ergeben, zwischen denen freilich keine Reaktion erfolgen kann, wie im nachfolgenden Schema F dargestellt:

Schema F



5 Dabei entstehen zwei neue Polymere, deren Molekulargewichte, je nach Position des vom sterisch gehinderten sekundären Diamin stammenden Rests innerhalb der ursprünglichen Polymerkette, geringer sind als jenes des Ausgangspolymers und das mitunter deutlich, bis hin zu einer etwa 50%igen Reduktion. Auch aus diesem Grund wurden in nahezu allen einschlägigen Dokumenten des älteren Standes der Technik, die über das Verhalten von "selbstheilenden" Polyharnstoffen in wässriger Lösung berichten, bestenfalls gleichbleibende, zumeist aber verschlechterte thermomechanische

10 Eigenschaften der entstandenen kürzeren Polymere festgestellt.

Darüber hinaus weisen die gemäß obigem Schema D aus TPUUs der Formel (I) in festem Zustand bei Kontakt mit Wasser (oder einem wässrigen Milieu) erhaltenen neuen Polymere Rx-NH-CO-NH-Ry jedoch – unter der Annahme, dass in der Polymerkette nur ein sterisch gehindert

15 kette nur ein sterisch gehindert Diamin enthalten war – praktisch dasselbe Molekulargewicht wie vor der Behandlung mit Wasser auf und enthalten auch eine neue Harnstoffgruppierung, deren beiden Wasserstoffatome nicht durch voluminöse Reste abgeschirmt sind und daher zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu Harnstoff- oder

20

Urethangruppierungen einer weiteren, benachbarten Polymerkette in der Lage sind. Diese Wasserstoffbrücken werden als Hauptgrund für die Verbesserung der thermo-
mechanischen Eigenschaften angesehen, da dieser Effekt selbst dann auftritt, wenn
eine Vielzahl von sterisch gehinderten Harnstoffgruppierungen innerhalb der Ketten
5 der TPUUs der Formel (I) enthalten ist, so dass durch die "Rekombinationsreaktionen"
durchwegs neue Ketten mit (mitunter sogar deutlich) niedrigerem Molekulargewicht
entstehen.

TPUUs der Formel (I) weisen bei Verarbeitung zu festen Produkten bereits nach weni-
10 gen Stunden der Lagerung der Produkte in Wasser bessere Dehnbarkeits- und Zug-
festigkeitswerte sowie höhere Schmelzpunkte als unmittelbar nach der Verarbeitung
auf. Gleichzeitig war die Löslichkeit vor der Wasserbehandlung höher, woraus eine
einfachere Verarbeitbarkeit der Ausgangspolymere resultiert.

15 Aufgrund der Gegenwart von Estergruppierungen in den Ketten dieser TPUUs sind
sowohl die Ausgangspolymere als auch deren durch "Rekombination" gebildeten
Reaktionsprodukte in einem geeigneten wässrigen Milieu, wie z.B. unter physiologi-
schen Bedingungen, durchwegs spaltbar, was den Vorteil der biologischen Abbaubar-
keit mit sich bringt.

20 Die in Formel (I) enthaltenen Komponenten stehen als Abkürzungen, wie in der Poly-
urethan- und Polyharnstoff-Chemie üblich, für Isocyanat "I", Makrodiol "M", sowie zwei
unterschiedliche Arten von Amino- bzw. OH-Gruppen enthaltenden "Chain Extendern",
also "Kettenverlängerern", "C₁" und "C₂", die als Hartsegmente zur Verknüpfung von
25 Isocyanat- und Makrodiol-Bausteinen über entsprechende Urethan- und/oder Harn-
stoffbindungen dienen. Von diesen beiden Kettenverlängerern dient, wie oben definiert,
C₁ als ein- oder beidseitig sterisch gehindertes Diamin oder als Aminoalkohol mit ste-
risch gehinderter sekundärer Aminogruppe zur Ausbildung der instabilen und in wäss-
riger Umgebung spaltbaren Harnstoffbindungen. Und C₂ dient als weiteres Hartseg-
30 ment einerseits zur zusätzlichen Verknüpfung von Makrodiol-Bausteinen und somit zur
Steuerung der Kettenlänge zwischen den von C₁ gebildeten sterisch gehinderten
Harnstoffgruppierungen, mitunter aber zusätzlich auch zur Förderung der biologischen

Abbaubarkeit, wenn als Monomerbausteine zur Einführung von C₂ in die TPUU-Kette Diamine, Diole bzw. Aminoalkohole ausgewählt werden, die eine unter physiologischen Bedingungen spaltbare Estergruppierung enthalten. Dies ist insbesondere vorteilhaft, wenn als Makrodiol ein Polyether ohne spaltbare Carboxylat- oder Carbonat-Estergruppierungen gewählt wird.

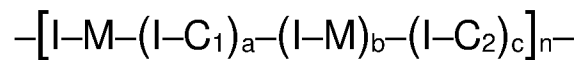
Vor diesem Hintergrund war das Ziel der vorliegenden Erfindung die Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Herstellung von Gefäßprothesen mit gegenüber jenen der zuvor genannten TPUs verbesserten biomechanischen Eigenschaften.

10

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

Dieses Ziel erreicht die vorliegende Erfindung im ersten Aspekt durch Bereitstellung der Verwendung eines thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukts mit sterisch gehinderten Harnstoffgruppen der Formel (I) in einem Elektrosplein-Verfahren zur Herstellung von Gefäßprothesen:

15



(I)

worin, wie oben beschrieben,

I, M, C₁ und C₂ jeweils für zweiwertige Reste stehen, die jeweils über eine Urethan- oder eine Harnstoffgruppierung miteinander verbunden sind, wovon

20

I jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diisocyanat abgeleiteten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Rest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen steht;

M jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Makrodiol abgeleiteten Rest eines aliphatischen Polyethers, Polyesters oder Polycarbonats mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht $M_n \geq 500$ steht;

25

C₁ jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diamin oder Aminoalkohol mit jeweils zumindest einer sterisch gehinderten sekundären Aminogruppe durch Entfernung je eines N-gebundenen Wasserstoffatoms des Diamins oder eines N-gebundenen und des O-gebundenen Wasserstoffatoms des Aminoalkohols abge-

30

leiteten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder alicyclischen Rest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen steht;

C₂ jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diol, Diamin oder Aminoalkohol ohne sterisch gehinderte sekundäre Aminogruppen abgeleiteten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Rest mit
5 1 bis 20 Kohlenstoffatomen steht;

wobei in den Resten von I, C₁ und C₂ bei Vorliegen von mehr als vier Kohlenstoffatomen gegebenenfalls zumindest eines davon durch ein aus Sauerstoff und Stickstoff ausgewähltes Heteroatom ersetzt ist;

10 wobei zumindest einer der Reste I, M, C₁ und C₂ eine oder mehrere Estergruppierungen umfasst; und

a, b und c jeweils unabhängig für eine ganze Zahl von 0 bis 10 stehen und n eine Zahl ≥ 3 ist, die für die Anzahl der Blöcke des Polyaddukts steht;

15 mit der Maßgabe, dass jeweils innerhalb desselben Blocks $a + c \geq 1$ ist und in allen Blöcken zusammen zumindest ein $a \geq 1$ ist und zumindest ein $c \geq 1$ ist.

Diese thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukte der Formel (I) mit sterisch gehinderten Harnstoffgruppen stellen eine neue Generation von Biomaterialien dar, da sie aufgrund der oben erwähnten, bei Kontakt mit Wasser oder in wässriger
20 Umgebung, z.B. bei Kontakt mit Blut, erfolgenden Ausbildung neuer Polymerketten gemäß den Schemata C bis E über "selbstverstärkende" Eigenschaften verfügen. Unter Verwendung eines solchen Materials ist es gemäß vorliegender Erfindung möglich, durch Elektrosponnen Gefäßprothesen herzustellen, deren biomechanischen Eigenschaften jenen der Implantate aus den eingangs zitierten, bekannten Materialien
25 überlegen sind.

Analog zu EP 20183957 ist auch in bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung in dem TPUU der Formel (I) zumindest ein Teil der Estergruppierungen unter physiologischen Bedingungen spaltbar, sind die Reste I, M, C₁ und C₂ sowie etwaige
30 Spaltprodukte davon biokompatibel und physiologisch unbedenklich und wird durch das Elektrosponnen-Verfahren eine temporäre Gefäßprothese hergestellt, die im Körper

des Empfängers allmählich biologisch abgebaut und durch ein körpereigenes Gefäß ersetzt wird.

In weiteren bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verwendung gilt

5 für die TPUUs der Formel (I), dass

a und c jeweils unabhängig ≤ 5 oder ≤ 3 sind; und/oder

a und c jeweils unabhängig ≥ 1 sind; und/oder

$b \geq 1$ ist; und/oder

$b = c$ oder $b = a$ oder $b + 1 = a + c$ ist; und/oder

10 $n \geq 5$ oder $n \geq 10$ oder $n \geq 50$ ist.

Dabei bewirken relativ niedrige Werte für a und c einen vergleichsweise hohen Anteil an den von Makrodiolen stammenden Einheiten M, d. h. an Weichsegmenten, in den TPUUs, was für niedrige Schmelzpunkte der Polymere und hohe Flexibilität auch bei

15 relativ niedrigen Temperaturen sowie für eine nicht übermäßig hohe Anzahl an instabilen Harnstoffbindungen im gesamten Polymer sorgt, um bei der Reaktion der Gefäßprothesen im Körper des Patienten keine allzu kurzkettigen Reaktionsprodukte zu erhalten, um die thermomechanischen Eigenschaften der Gefäßprothese nicht zu beeinträchtigen.

20

Sind sowohl a als auch c jeweils ≥ 1 , sind in jedem Block sowohl zumindest eine von C₁ gebildete, sterisch gehinderte Harnstoffgruppe als auch ein weiterer Kettenverlängerer C₂, der vorzugsweise eine spaltbare Estergruppierung umfasst, enthalten, was die biologische Abbaubarkeit erhöht.

25

In TPUUs der Formel (I) mit $b \geq 1$, was vorzugsweise für den Fall, dass a und c jeweils unabhängig ≥ 1 sind, gilt, sind die beiden Kettenverlängerer-Einheiten C₁ und C₂ durch zumindest eine Makrodiol-Einheit voneinander getrennt. Dies verbessert die Steuerbarkeit des Abstands zwischen diesen beiden Einheiten und ermöglicht in besonders

30 bevorzugten Ausführungsformen, einen relativ großen Abstand zwischen sterisch gehinderten Harnstoffgruppierungen in C₁ und spaltbaren Estergruppierungen in C₂ vorzusehen, damit es bei den nach der Implantation der Prothese auftretenden Rekombi-

nationsreaktionen der freien Amine mit nicht decarboxylierten Isocyanatgruppierungen nicht auch zu einer verfrühten Spaltung von Estergruppierungen durch Angriff der freien Amine kommt.

- 5 Ausführungsformen, in denen $b = c$ oder $b = a$ oder $b + 1 = a + c$ ist, bieten vor allem Vorteile bei der Herstellung der TPUUs der Formel (I). So kann beispielsweise in den beiden ersten Fällen ein Oligomer oder Präpolymer mit alternierenden, mittels Diisocyanaten verknüpften Kettenverlängerer-Einheiten C_1 oder C_2 und Makrodiol-Einheiten M durch Vermischen des entsprechenden sterisch gehinderten Diamins oder
- 10 Aminoalkohols (für C_1) oder nicht sterisch gehinderten Diamins oder Aminoalkohols oder Diols (für C_2) mit einer äquimolaren Mengen an Makrodiol mit einem geringfügigen molaren Überschuss an Diisocyanat hergestellt werden, bevor das Reaktionsprodukt mit den jeweils gewünschten molaren Mengen des anderen Kettenverlängerers und an Diisocyanat umgesetzt wird. Und im Fall von $b + 1 = a + c$ können einerseits
- 15 zwei solcher Oligomere oder Präpolymere, die jeweils einen Kettenverlängerer mit Makrodiol-Einheiten alternierend enthalten, auf einfache Weise getrennt voneinander hergestellt und anschließend über Diisocyanat miteinander verbunden werden. Und andererseits können in besonders bevorzugten Ausführungsformen, in denen a , b und c jeweils 1 sind, äquimolare Mengen an die beiden Kettenverlängerer C_1 und C_2 bereit-
- 20 stellenden Monomerbausteinen mit der doppelten Menge an Makrodiol und der vierfachen Menge an Diisocyanat (oder vorzugsweise einem geringen Überschuss an Diisocyanat) umgesetzt werden, d. h. in einem Verhältnis $C_1 : C_2 : M : I$ von $1 : 1 : 2 : 4$ (oder vorzugsweise > 4 , z. B. 4,02 oder 4,03), was die Synthese vereinfacht.
- 25 Aus dieser Option der Polymerisationsreaktionsführung folgt jedoch für den Fachmann auch, dass die Reihenfolge der Komponenten innerhalb eines Blocks, insbesondere jene der Komponenten C_1 und C_2 , nicht auf die in Formel (I) explizit dargestellte beschränkt ist. Das bedeutet, dass bei Werten für a und c von jeweils > 1 , selbst wenn $a = c$ ist, sich die beiden, jeweils einen der Kettenverlängerer enthaltenden Bausteine
- 30 $(I-C_1)$ und $(I-C_2)$ innerhalb eines Blocks nicht zwingend abwechseln müssen, sondern auch statistisch verteilt sein können.

Die Anzahl der Blöcke n der TPUUs der Formel (I) – und damit deren zahlenmittleres Molekulargewicht – ist nicht speziell eingeschränkt und kann in Abhängigkeit von den gewünschten thermomechanischen oder sonstigen physikalischen Eigenschaften frei gewählt werden. Wie dem Fachmann wohlbekannt ist, hängt die Kettenlänge von Polyaddukten vor allem von der Stöchiometrie der Monomer- oder Präpolymerbausteine während der Polyadditionsreaktionen ab. Vorzugsweise ist die Anzahl der Blöcke $n \geq 5$, noch bevorzugter ≥ 10 und insbesondere ≥ 20 , ≥ 50 oder ≥ 100 , was die Verarbeitbarkeit durch Elektrosinnen erhöht.

10 In weiteren Ausführungsformen der Erfindung sind in den TPUUs der Formel (I):

die Reste I vorzugsweise jeweils unabhängig von einem Diisocyanat aus der aus den folgenden bestehenden Gruppe abgeleitet: 1,6-Hexamethylendiisocyanat, 4,4'-Diisocyanatodicyclohexylmethan, Isophorondiisocyanat, 1,3-Bis(isocyanatomethyl)cyclohexan, Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat, L-Lysinethylesterdiisocyanat, obwohl die Diisocyanate nicht speziell eingeschränkt sind, solange die daraus resultierenden Einheiten I jeweils 1 bis 30 Kohlenstoffatome aufweisen; und/oder

15 die Reste M vorzugsweise jeweils unabhängig von einem Polyether, Polyester oder Polycarbonat aus der aus den folgenden bestehenden Gruppe abgeleitet: Polytetrahydrofuran, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Polycaprolacton, Polylactid, Polyglykolid, Poly(lactid-co-glykolid), Polyhexamethylencarbonat, wengleich auch die Makrodiole, abgesehen von einem zahlenmittleren Molekulargewicht $M_n \geq 500$ der Einheiten M, um für geeignete Molekulargewichte sowie Thermoplastizität der TPUUs der Formel (I) zu sorgen, nicht speziell eingeschränkt sind.

25 Auch die zur Einführung der zweiwertigen Reste mit jeweils zumindest einer sterisch gehinderten sekundären Aminogruppe eingesetzten Diamine oder Aminoalkohole sind nicht speziell eingeschränkt, solange sie zusätzlich zu den beiden Stickstoffatomen oder dem Stickstoff- und dem Sauerstoffatom ausschließlich gesättigte oder ungesättigte, aliphatische oder alicyclische Reste mit insgesamt 1 bis 30 Kohlenstoffatomen aufweisen. Damit ist hierin die Gesamtheit der Kohlenstoffatome aller Reste gemeint, die an das oder die Stickstoffatome des Aminoalkohols oder Diamins mit jeweils (zumindest) einer sterisch gehinderten sekundären Aminogruppe gebunden sind, d. h.

30

sowohl die beiden Aminogruppen bzw. die Amino- und die Hydroxylgruppe verbindenden zweiwertigen Rests R_1 als auch des Substituenten R_2 am Stickstoffatom der sekundären Aminogruppe(n), wie in den nachstehenden Formeln (II) (Diamin) und (III) (Aminoalkohol) dargestellt ist:



5

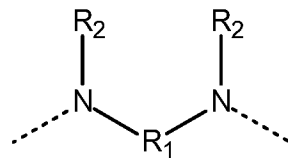
(II)

(III)

worin die gestrichelten Linien jeweils die Bindung an die Carbonylgruppe einer die Reste I, M, C_1 und C_2 verbindenden Urethan- oder Harnstoffgruppierung anzeigen und zumindest einer der Reste R_1 und R_2 ein sperriger Rest ist, der eine sterische Hinderung der Harnstoffgruppierung innerhalb des TPUUs, deren Teil das jeweilige Stickstoffatom ist, bewirkt. Im Falle von Diaminen mit nur einer sekundären Aminogruppe ist einer der Reste R_2 in Formel (II) Wasserstoff, und im Falle von Diaminen mit zwei sterisch gehinderten sekundären Aminogruppen ist in Formel (II) entweder zumindest der Rest R_1 (und gegebenenfalls auch einer oder beide der Reste R_2) ein sperriger Rest, oder beide Reste R_2 (und gegebenenfalls auch der Rest R_1) sind sperrige Reste.

15

In bevorzugten Ausführungsformen sind in den TPUUs der Formel (I) die Reste C_1 jeweils unabhängig von einem Diamin abgeleitet und aus Resten der nachstehenden Formel (II) ausgewählt:



20

(II)

worin R_1 aus zweiwertigen, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder alicyclischen Resten mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ausgewählt ist; und

die R_2 jeweils unabhängig aus Wasserstoff sowie einwertigen, sperrigen, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder alicyclischen Resten mit 1 bis 10 Kohlen-

25

stoffatomen ausgewählt sind, mit der Maßgabe, dass nicht beide R₂ gleichzeitig Wasserstoff sind;

noch bevorzugter aus Resten der obigen Formel (II), worin

5 R₁ aus zweiwertigen, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder alicyclischen Resten mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ausgewählt ist; und/oder

die R₂ jeweils unabhängig aus einwertigen, sperrigen, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder alicyclischen Resten mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ausgewählt sind;

besonders bevorzugt aus Resten der Formel (II), worin

10 R₁ aus C₁-C₁₀-Alkylen- und C₄-C₁₀-Cycloalkylenresten ausgewählt ist; und/oder

die R₂ jeweils unabhängig aus 1,1-Dimethyl-substituierten, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₆-Alkylresten und 1-Methyl-substituierten C₃-C₆-Cycloalkylresten ausgewählt sind;

und insbesondere aus Resten der Formel (II), worin

15 R₁ aus C₂-C₆-Alkylen- und C₅-C₆-Cycloalkylenresten ausgewählt ist; und/oder

die R₂ jeweils unabhängig aus Isopropyl, tert-Butyl, 1,1-Dimethylpropyl und 1-Methylcyclohexyl ausgewählt sind.

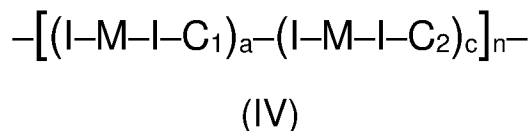
20 Diese bevorzugten Auswahloptionen aus diesen physiologisch unbedenklichen, relativ kurzkettigen Resten beidseitig sterisch gehinderter sekundärer Diamine bewirken, dass im Vergleich zu den höhermolekularen Weichsegmenten M kurzkettige Hartsegmente C₁ in den TPUUs der Formel (I) enthalten sind, was deren Thermoplastizität fördert und in der Folge auch die Wahrscheinlichkeit der "Rekombinationsreaktion" gemäß obigem Schema D während des Kontakts der daraus elektrogesponnenen Ge-

25 fäßprothesen mit Wasser erhöht.

Weiters umfasst in bevorzugten Ausführungsformen zumindest einer der Reste C₂ der TPUUs eine oder mehrere Estergruppierungen, die besonders bevorzugt jeweils unabhängig von einem Diol aus der aus den folgenden bestehenden Gruppe abgeleitet sind: Bis(hydroxyethyl)terephthalat, Bis(hydroxypropyl)carbonat, 2-Hydroxyethylactat

30 und 2-Hydroxyethylglykolat, da diese relativ kurzkettig und physiologisch unbedenklich sind.

Besonders bevorzugt ist in den TPUUs der Formel (I) $b + 1 = a + c$, so dass das Polyaddukt der nachstehenden Formel (IV) entspricht:



5 worin

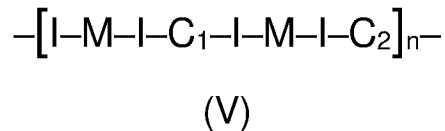
 a und c jeweils unabhängig aus 1 bis 3 ausgewählt sind oder

 a und c jeweils 1 sind; und

$n \geq 5$ oder $n \geq 10$ oder $n \geq 20$ ist.

10 Dadurch ist vor allem das Polyadditionsverfahren zur Herstellung der TPUUs gut steuerbar, wobei vorzugsweise zunächst das gewünschte Makrodiol (oder auch mehrere verschiedene) in Lösung in einem geeigneten wasserfreien organischen Lösungsmittel mit etwas mehr als der doppelten molaren Menge an Diisocyanat umgesetzt wird, um
 15 beidseitig Isocyanat-terminierte Präpolymere oder Zwischenprodukte mit der Kettenstruktur I-M-I zu erhalten, wonach die beiden, die Kettenverlängerer C_1 und C_2 einführenden Reaktanten nacheinander in molaren Mengen zugesetzt werden, deren Summe der molaren Menge des Makrodiols entspricht.

 Aufgrund der geringeren Reaktivität der sterisch gehinderten Amine und der Instabilität
 20 der von ihnen gebildeten Harnstoffbindungen, vor allem in Lösung, wird im Polyadditionsverfahren die Kettenverlängerer-Gruppierung C_1 vorzugsweise als letzter Baustein in die TPUUs eingeführt. Somit wird das Isocyanat-terminierte Präpolymere mit der Kettenstruktur I-M-I vorzugsweise zunächst mit dem C_2 enthaltenden Diol, Diamin oder Aminoalkohol ohne sterisch gehinderte sekundäre Aminogruppen umgesetzt,
 25 was beispielsweise bei Reaktion der in Bezug auf die Makrodiol-Einheiten M halben molaren Menge an Kettenverlängerer Isocyanat-terminierte Zwischenprodukte mit der Kettenstruktur I-M-I- C_2 -I-M-I ergibt. Diese werden anschließend mit dem C_1 enthaltenden Kettenverlängerer-Reagens, d. h. dem sterisch gehinderte Aminogruppen enthaltenden Diamin oder Aminoalkohol, umgesetzt, was bei äquimolaren Mengen der beiden
 30 Kettenverlängerer ein TPUU-Polymer mit Blöcken einer Struktur der Formel (V) ergibt:



d. h. TPUUs der Formel (I), worin $a = b = c = 1$ ist. Der Wert von n , d. h. die Anzahl an Blöcken, und damit die Kettenlänge und das Molekulargewicht der TPUUs hängen dabei neben der Reinheit der Monomere, wie zuvor erwähnt, vor allem von deren Stöchiometrie sowie von der Reaktionsführung und dabei vor allem von der Reihenfolge des Zusatzes der verschiedenen Monomer- oder Präpolymer-Komponenten ab. Vorzugsweise ist $n \geq 5$, noch bevorzugter ≥ 10 , noch bevorzugter ≥ 20 .

In weiteren bevorzugten Ausführungsformen ist die vorliegende Erfindung dadurch gekennzeichnet, dass in dem Elektrosplein-Verfahren eine Lösung des TPUU in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, besonders bevorzugt eine Lösung in Hexafluorisopropanol, in einer Elektrospleinvorrichtung, die einen Hochspannungsgenerator, eine Spritzenpumpe, eine Spritze mit stumpfem Ende als Elektrode, einen geerdeten, elektrisch leitenden rotierenden Stahldorn als Kollektorelektrode und gegebenenfalls eine Hilfselektrode umfasst, mittels der Spritze in das zwischen den Elektroden aufgebaute elektrische Feld injiziert und die sich dabei bildenden Polymerfasern als Endlos-Nanofasern auf dem rotierenden Dorn zu einer als Gefäßprothese geeigneten Röhre aufgewickelt werden. Eine solche Verfahrensführung hat sich bereits in der Vergangenheit bei der Herstellung von Gefäßprothesen bewährt.

In besonders bevorzugten Ausführungsformen wird eine Lösung eines Gemischs aus dem TPUU der Formel (I) und zumindest einem weiteren Polymer eingesetzt und werden beim Elektrosplein aus dem Gemisch bestehende Röhren hergestellt. Es hat sich bei den Experimenten der Erfinder nämlich herausgestellt, dass bei der Herstellung von Prothesen, die aus dem TPUU der Formel (I) alleine bestehen, die Faserbildung weniger gut funktioniert und dass die Porosität des Materials geringer ist. Aus letzterem Grund ist die Zugänglichkeit der aufgewickelten Fasern für wässrige Medien wie Blut eingeschränkt, was die biologische Abbaubarkeit der Prothese verringert. Das zumindest eine weitere Polymer wird dabei vorzugsweise in einem Anteil von zumindest 10 Gew.-%, zumindest 15 Gew.-%, zumindest 20 Gew.-%, zumindest 25 Gew.-%

%, zumindest 30 Gew.-% oder gegebenenfalls auch zumindest 50 Gew.-%, des Gemischs eingesetzt, um die obigen Eigenschaften des Gemischs zu verbessern.

5 Weiters wird gemäß vorliegender Erfindung vorzugsweise ein Gemisch aus dem TPUU der Formel (I) und einem TPU eingesetzt, noch bevorzugter einem biologisch abbaubaren TPU, das sich in der Vergangenheit bereits als für die Herstellung von Gefäßprothesen geeignet erwiesen hat, wobei gemäß vorliegender Erfindung insbesondere ein Polyetherurethan, wie z.B. ein Polyaddukt aus Polytetrahydrofuran, Bis-(hydroxyethyl)terephthalat und Hexamethylendiisocyanat, als TPU im Gemisch mit
10 dem TPUU der Formel (I), z.B. ein Gemisch aus jeweils 50 Gew.-% TPUU und TPU, eingesetzt wird.

In einem zweiten Aspekt stellt die vorliegende Erfindung auch die durch das erfindungsgemäße Elektrosplein-Verfahren des ersten Aspekts unter Verwendung von TPUUs
15 der Formel (I) erhältlichen Gefäßprothesen bereit, die sich durch gute Verarbeitbarkeit und biologische Abbaubarkeit auszeichnen, wie die späteren Beispiele belegen.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von illustrativen, nichteinschrän-
20 kenden Ausführungsbeispielen und unter Bezugnahme auf die beiliegenden Zeichnungen näher beschrieben, die Folgendes zeigen:

In Fig. 1 sind zwei Mikroskopaufnahmen (Fig. 1a und 1b) der Prothese aus Beispiel
25 1A der vorliegenden Erfindung dargestellt.

Fig. 2 zeigt ein Foto (Fig. 2a) sowie zwei Mikroskopaufnahmen (Fig. 2b und 2c) der
Prothese aus Beispiel 2A der vorliegenden Erfindung.

Die Fig. 3 bis 5 sind grafische Darstellungen der Ergebnisse von Zugfestigkeitstests
30 mit den Prothesen aus Vergleichsbeispiel 1 und den Beispielen 1 bis 5.

Die Fig. 6 bis 8 sind grafische Darstellungen der Ergebnisse von Tests zur biologischen Abbaubarkeit des in den Prothesen aus Beispiel 1A enthaltenen TPUU.

Die Fig. 9 und 10 zeigen die Ergebnisse von Tests der Zytotoxizität des TPUU aus Beispiel 1A für HUVECs bzw. Makrophagenzellen (Fig. 8a und 8b) bzw. des zu dessen Herstellung eingesetzten Monomers TBEDA für HUVECs (Fig. 9).

Die Fig. 11a und 11b sind Mikroskopaufnahmen während Tests bezüglich der Adhäsion und Proliferation von EPCs auf der Prothese aus Beispiel 1A.

10

Und die Fig. 12A-H und Fig. 13I-N sind Fotografien verschiedener Stadien von Biokompatibilitätstests mit der Gefäßprothese aus Beispiel 2A in vivo.

BEISPIELE

Als repräsentative Beispiele für besonders bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung wurden ein TPUU, Gemische aus dem TPUU und einem TPU sowie das TPU alleine mittels Elektrospinnen zu Röhren aus Endlosfasern verarbeitet, die in der Folge Tests auf ihre Eignung als Gefäßprothesen unterzogen wurden. Davor wurde zunächst das Polymer unter Anwendung der zuvor dargelegten bevorzugten Reaktionsführung hergestellt, d. h. durch aufeinanderfolgende Reaktion der einzelnen Komponenten unter anfänglicher Herstellung von beidseitig Isocyanat-terminierten Präpolymeren bzw. Zwischenprodukten mit der Kettenstruktur I-M-I, die nacheinander mit den beiden, die Kettenverlängerer C₂ und danach C₁ einführenden Reaktanten umgesetzt wurden. Das TPU aus Synthesebeispiel 14 entspricht dabei "TPU4" der in Baudis et al. (2012; s.o.) offenbarten thermoplastischen Polyetherurethane und wurde aus Polytetrahydrofuran, Bis(hydroxyethyl)terephthalat und Hexamethylendiisocyanat hergestellt.

20

25

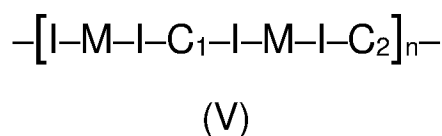
Synthesebeispiel 1

Unter Anwendung der Standard-Schlenktechnik mit Argon als Inertgas wurde zunächst vorgetrocknetes Polytetrahydrofuran (pTHF) (M_n ≈ 1 kDa, 6,059 g, 6,1 mmol, 1,00 Äqu., 19 ppm H₂O) als Makrodiol in einen Reaktionskolben eingewogen und eine weitere

30

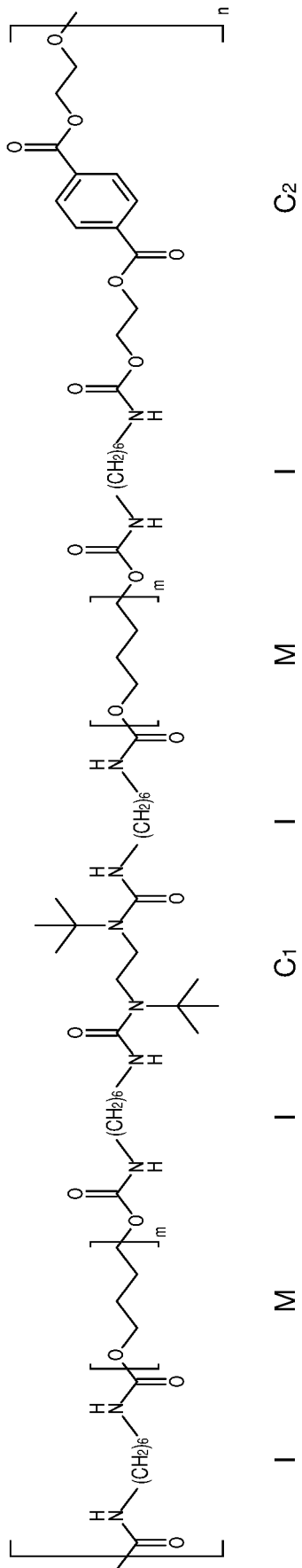
Stunde lang bei 60 °C im Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurden 5 ml abs. Dimethylformamid (DMF) und danach Hexamethylendiisocyanat (HMDI) (2,111 g, 12,6 mmol, 2,07 Äqu.) in 5 ml abs. DMF zu dem trockenen, geschmolzenen pTHF zugesetzt. Nach der Zugabe von 2 Tropfen (ca. 0,04 ml) Zinn(II)-2-ethylhexanoat als Katalysator wurde das Reaktionsgemisch unter Argon-Schutzatmosphäre 3 h lang bei 60 °C magnetisch gerührt. Anschließend wurde Bis(hydroxyethyl)terephthalat (BHET) (0,770 g, 3,03 mmol, 0,5 Äqu.) als Diol zur Einführung von C₂ in Form einer Lösung in 5 ml abs. DMF zugesetzt. Nach weiteren 3 h Rühren bei 60 °C wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, wonach N,N'-Di-tert-butylethyldiamin (TBEDA) (0,522 g, 3,03 mmol, 0,5 Äqu.) als beidseitig sterisch gehindert sekundäres Diamin zur Einführung von C₁ zugesetzt wurde. Nach jeder Zugabe wurden die Transfer-Gefäße bzw. -Spritzen jeweils mit 5 ml abs. DMF gespült. Die Reaktionslösung wurde über Nacht weitergerührt. Zur Gewinnung und Reinigung des hergestellten TPUU wurde das Reaktionsgemisch mit DMF verdünnt und zum zehnfachen Volumen an Diethylether zugetropft und dabei als farbloser Niederschlag ausgefällt, der anschließend getrocknet und mittels GPC und NMR charakterisiert wurde.

Durch diese Umsetzung der Reaktanten im Verhältnis C₁ : C₂ : M : I = 1 : 1 : 2 : 4 (bzw. 4,14) wurde ein TPUU der obigen Formel (IV) erhalten, worin a = b = c = 1 ist, d. h. ein TPUU der Formel (V):



Der Wert für n wurde aus dem mittels Gelpermeationschromatographie (GPC) bestimmten gewichtsmittleren Molekulargewicht (M_w) und der Molmasse der Blöcke berechnet. Für M_w des erhaltenen TPUU wurden rund 65,6 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,1 kDa, woraus ein Wert für n von rund 21 folgt.

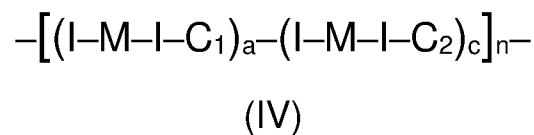
Die genaue Struktur dieses TPUU der Formel (V) ist umseitig dargestellt. Der durchschnittliche Wert für m der von PolyTHF mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht M_n von etwa 1 kDa stammenden Einheiten M beträgt darin rund 14. Unterhalb sind weiters die den Einheiten C₁, C₂, M und I entsprechenden Abschnitte angegeben.



Synthesebeispiel 2

Zur Herstellung einer weiteren Ausführungsform eines TPUU der Formel (I) wurde Synthesebeispiel 1 im Wesentlichen wiederholt, wobei jedoch das Molverhältnis zwischen den nacheinander in die Polymerketten eingebauten Kettenverlängerer-Einheiten C₂ und C₁ von 1:1 auf 3:1 geändert wurde. Das heißt, es wurden zunächst statt 0,5 Äquivalenten Bis(hydroxyethyl)terephthalat 0,75 Äquivalente und danach statt 0,5 Äquivalenten N,N'-Di-tert-butylethylendiamin nur 0,25 Äquivalente umgesetzt.

Durch die Umsetzung der vier Reaktanten im Verhältnis C₁ : C₂ : M : I = 0,5 : 1,5 : 2 : 4 (bzw. 4,14) wurde ein TPUU der Formel (IV) erhalten:



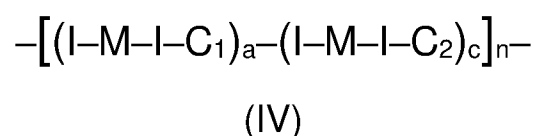
worin a = 1 ist und c = 3 ist. Die vier jeweils einen der beiden Kettenverlängerer enthaltenden Abschnitte sind dabei innerhalb eines Blocks statistisch verteilt.

Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 62,8 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 6,3 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 10 folgt.

Synthesebeispiel 3

Zur Herstellung einer weiteren Ausführungsform eines TPUU der Formel (I) wurde Synthesebeispiel 2 im Wesentlichen wiederholt, wobei in diesem Fall das Molverhältnis zwischen C₂ und C₁ umgekehrt wurde. Das heißt, es wurden zunächst statt 0,5 Äquivalenten Bis(hydroxyethyl)terephthalat nur 0,25 Äquivalente und danach statt 0,5 Äquivalenten N,N'-Di-tert-butylethylendiamin 0,75 Äquivalente umgesetzt.

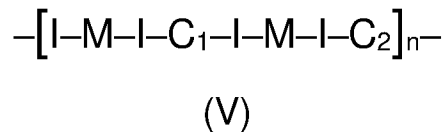
Durch die Umsetzung der vier Reaktanten im Verhältnis C₁ : C₂ : M : I = 1,5 : 0,5 : 2 : 4 (bzw. 4,14) wurde ein TPUU der Formel (IV) erhalten:



worin $a = 3$ ist und $c = 1$ ist und die vier die Kettenverlängerer enthaltenden Abschnitte innerhalb eines Blocks wiederum statistisch verteilt sind.

Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC 74,4 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 6,1 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 12 folgt.

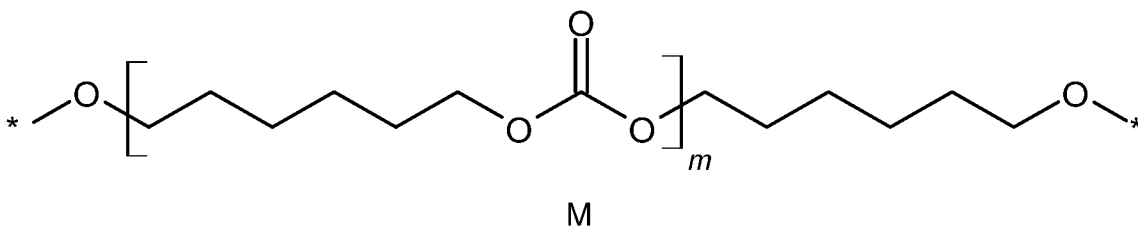
In den folgenden Synthesebeispielen 4 bis 13 wurden durch erneute Umsetzung der Reaktanten im Verhältnis $C_1 : C_2 : M : I = 1 : 1 : 2 : 4$ analog zum obigen Beispiel 1 – allerdings unter Variation der Komponenten – weitere bevorzugte TPUUs der obigen Formel (IV) erhalten, worin $a = b = c = 1$ ist, d. h. TPUUs der Formel (V):



15 Synthesebeispiel 4

Synthesebeispiel_1 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von Polytetrahydrofuran (pTHF) ($M_n \approx 1$ kDa) als Makrodiol ein Poly(hexamethylencarbonat)diol (pHMC) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht M_n von rund 1,2 kDa in abs. DMF mit HMDI, BHET und schließlich TBEDA als beidseitig sterisch gehindertem sekundärem Diamin umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als flockiger, farbloser Niederschlag erhalten, abfiltriert und getrocknet wurde.

Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-\left[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2 \right]_n-$, worin jedoch der von pTHF stammende Makrodiol-Rest durch den entsprechenden von pHMC stammenden Rest M der nachstehenden Formel ersetzt ist, worin der Wert für m rund 9 beträgt.



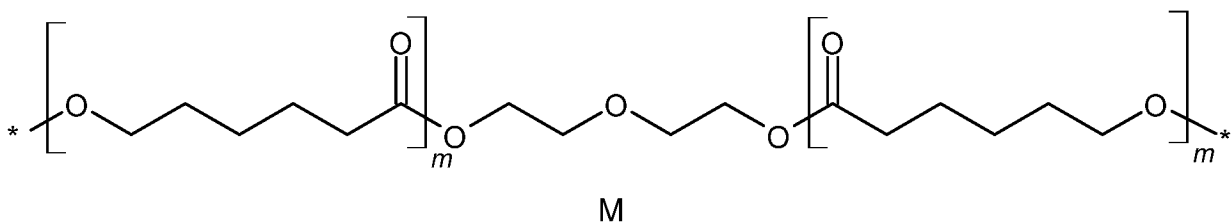
30

Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 128 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,6 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 36 folgt.

5 Synthesebeispiel 5

Synthesebeispiel 1 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von Polytetrahydrofuran (pTHF) als Makrodiol ein Poly(caprolacton)diol, genauer gesagt Poly(caprolacton)diol-540 (pCL540) mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht M_n von etwa 540 Da, mit HMDI, BHET und schließlich TBEDA als beidseitig sterisch gehindertes sekundäres Diamin umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als flockiger farbloser Niederschlag erhalten, abfiltriert und getrocknet wurde.

Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2]_n-$, worin jedoch der von pTHF stammende Makrodiol-Rest durch den entsprechenden von pCL540 stammenden Rest M der nachstehenden Formel ersetzt ist, worin der Wert für m jeweils ≈ 2 beträgt.



20

Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 62,4 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 2,2 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 28 folgt.

25

Synthesebeispiel 6

Synthesebeispiel 5 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von Polytetrahydrofuran (pTHF) als Makrodiol erneut ein Poly(caprolacton)diol, in diesem Falle allerdings Poly(caprolacton)diol-2000 (pCL2000) mit einem zahlenmittleren Molekular-

gewicht M_n von etwa 2,2 kDa mit HMDI, BHET und TBEDA umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als klebriger, farbloser Niederschlag erhalten wurde, der mithilfe einer Spatel aus dem Reaktionsgefäß entfernt und getrocknet wurde.

5

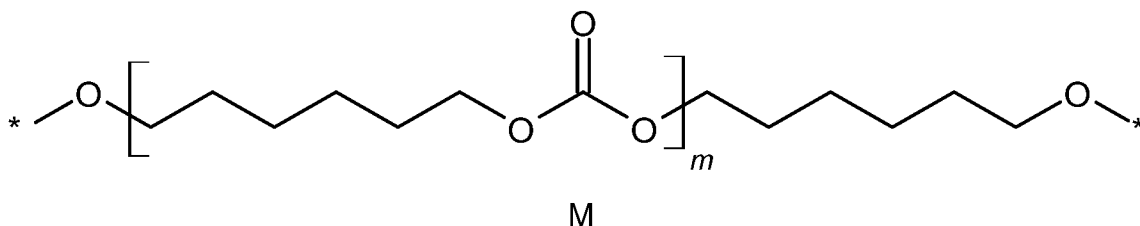
Die Struktur dieses TPUU entspricht jener des TPUU aus Synthesebeispiel 5, allerdings mit entsprechend höheren Werten für den Polymerisationsgrad m des von pCL2000 stammenden Rests M, nämlich jeweils rund 9.

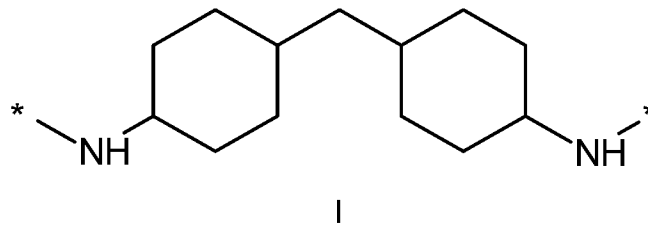
10 Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 56,4 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 5,4 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 10 folgt.

Synthesebeispiel 7

15 Synthesebeispiel 4 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von Hexamethylen-diisocyanat (HMDI) 4,4'-Diisocyanatodicyclohexylmethan (H12MDI) als Diisocyanat mit pHMC, BHET und schließlich TBEDA als beidseitig sterisch gehindertem sekundärem Diamin umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als flockiger, farbloser Niederschlag erhalten, abfiltriert und getrocknet
20 wurde.

Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2]_{n-}$, worin jedoch der von pTHF stammende durch den von pHMC stammenden Rest M ($m = 9$) und der von HMDI stammende durch den von H12MDI stammenden Rest I der nachstehenden
25 Formel ersetzt sind.





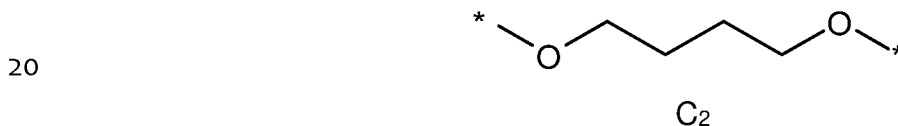
5 Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 46,2 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,5 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 13 folgt.

Synthesebeispiel 8

10 Synthesebeispiel 1 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von Bis(hydroxyethyl)terephthalat (BHET) 1,4-Butandiol (BDO) als Kettenverlängerer zur Einführung von C_2 mit pTHF, HMDI und TBEDA als beidseitig sterisch gehindertem sekundärem Diamin umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als klebriger, farbloser Niederschlag erhalten wurde, der mithilfe einer Spatel aus dem Reaktionsgefäß entfernt und getrocknet wurde.

15

Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2]_n-$, worin jedoch der von BHET stammende Rest durch den entsprechenden von BDO stammenden Rest C_2 der nachstehenden Formel ersetzt ist.



20

25 Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 54,7 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,0 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 18 folgt.

Synthesebeispiel 9

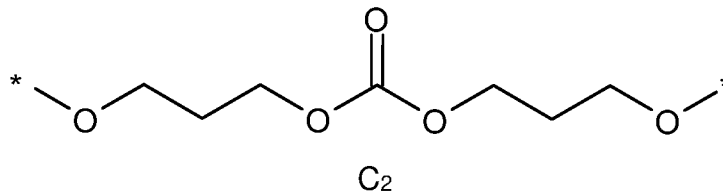
Synthesebeispiel 1 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von BHET Bis(3-hydroxypropyl)carbonat (BHPC) als Kettenverlängerer zur Einführung von C_2 mit

pTHF, HMDI und TBEDA als beidseitig sterisch gehindertes sekundäres Diamin umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als klebriger, farbloser Niederschlag erhalten wurde, der mithilfe einer Spatel aus dem Reaktionsgefäß entfernt und getrocknet wurde.

5

Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2]_n-$, worin jedoch der von BHET stammende Rest durch den entsprechenden von BHPC stammenden Rest C_2 der nachstehenden Formel ersetzt ist.

10



15

Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 163 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,1 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 53 folgt.

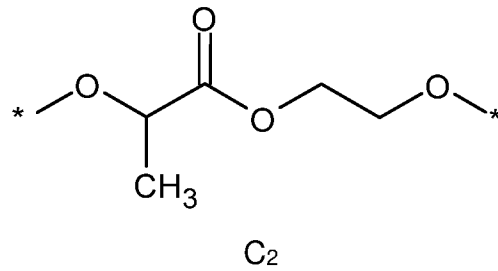
Synthesebeispiel 10

20

Synthesebeispiel 1 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von BHET 2-Hydroxyethylactat (Ethylenglykollactat, EGLA) als Kettenverlängerer zur Einführung von C_2 mit pTHF, HMDI und TBEDA als beidseitig sterisch gehindertes sekundäres Diamin umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als klebriger, farbloser Niederschlag erhalten wurde, der mithilfe einer Spatel aus dem Reaktionsgefäß entfernt und getrocknet wurde.

25

Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2]_n-$, worin jedoch der von BHET stammende Rest durch den entsprechenden von EGLA stammenden Rest C_2 der nachstehenden Formel ersetzt ist.

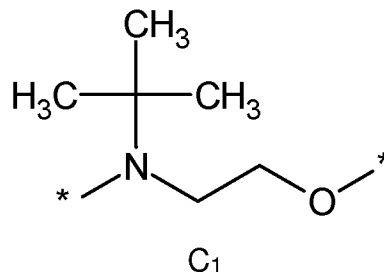


Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 58,9 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,0 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 19 folgt.

Synthesebeispiel 11

Synthesebeispiel 1 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von N,N'-Di-tert-butylethylendiamin (TBEDA) N-tert-Butylaminoethanol (TBAE) als Kettenverlängerer zur Einführung von C₁, d.h. ein Aminoalkohol mit nur einer sterisch gehinderten sekundären Aminogruppe, mit pTHF, HMDI und BHET umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als flockiger, farbloser Niederschlag erhalten wurde, der abfiltriert und getrocknet wurde.

Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2]_n-$, worin der von TBEDA stammende Rest durch den entsprechenden von TBAE stammenden Rest C₁ der nachstehenden Formel ersetzt ist.

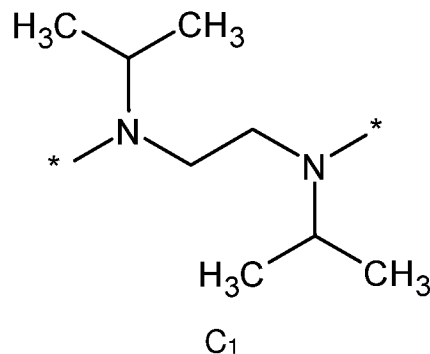


Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 103 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,1 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 33 folgt.

Synthesebeispiel 12

Synthesebeispiel 1 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von N,N'-Di-tert-butylethylendiamin (TBEDA) N,N'-Diisopropylethylendiamin (IPEDA) als Kettenverlängerer zur Einführung von C₁, d.h. ein Diamin mit etwas schwächer sterisch gehinderten sekundären Aminogruppen, mit pTHF, HMDI und BHET umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als flockiger, farbloser Niederschlag erhalten wurde, der abfiltriert und getrocknet wurde.

Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2]_n-$, worin der von TBEDA stammende Rest durch den entsprechenden von IPEDA stammenden Rest C₁ der nachstehenden Formel ersetzt ist.



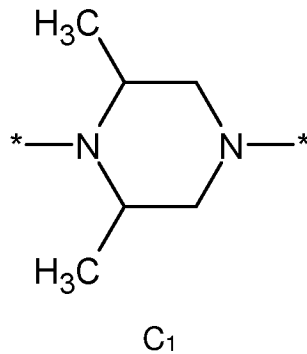
Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 85,3 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,1 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 28 folgt.

Synthesebeispiel 13

Synthesebeispiel 1 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von N,N'-Di-tert-butylethylendiamin (TBEDA) 2,6-Dimethylpiperazin (2,6-DMP) als Kettenverlängerer zur Einführung von C₁, d.h. ein zyklisches Diamin mit nur einer sterisch gehinderten sekundären Aminogruppe (die zweite Aminogruppe ist zwar ebenfalls sekundär, jedoch nicht sterisch gehindert im Sinne der Erfindung, wie die späteren Tests auf selbstverstärkende Eigenschaften für das TPUU aus Synthesebeispiel 16 zeigen), mit pTHF, HMDI und BHET umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das ge-

wünschte Polyaddukt als fester, farbloser Niederschlag erhalten wurde, der abfiltriert und getrocknet wurde.

Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2]_n-$, worin der von TBEDA stammende Rest durch den entsprechenden von 2,6-DMP stammenden Rest C_1 der nachstehenden Formel ersetzt ist.



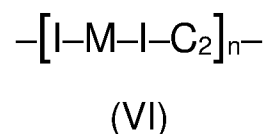
10

Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 153,4 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,1 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 49 folgt.

15 Synthesebeispiel 14

Auf analoge Weise zu Synthesebeispiel 1 wurde ein TPU durch Umsetzung von pTHF ($M_n \approx 1$ kDa), HMDI und BHET hergestellt, wobei jedoch kein sterisch gehindertes sekundäres Diamin zur Einführung von C_1 zugesetzt, sondern eine zur Menge an pTHF äquimolare Menge an BHET eingesetzt wurde. Als Resultat beträgt das Verhältnis der

20 Reste im Polyaddukt $C_2 : M : I = 1 : 1 : 2$, das somit ein thermoplastisches Polyurethan (TPU; ohne Harnstoffgruppierungen) der nachstehenden Formel (VI) darstellt:



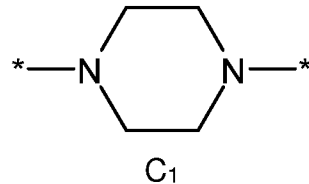
25 Für das M_w des so erhaltenen TPU wurden mittels GPC 46 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 1,6 kDa, woraus ein Wert für n von rund 29 folgt.

Dieses TPU ist zwar aufgrund der spaltbaren Esterbindungen in C₂ unter physiologischen Bedingungen abbaubar, weist aber natürlich keine selbstverstärkenden Eigenschaften auf.

5 Synthesebeispiel 15

Synthesebeispiel 1 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von N,N'-Di-tert-butylethylendiamin (TBEDA) Piperazin (Pip) als Kettenverlängerer zur Einführung von C₁, d.h. ein zyklisches Diamin mit zwei sekundären Aminogruppen, die jedoch nicht sterisch gehindert im Sinne der Erfindung sind, wie in den späteren Tests auf selbstverstärkende Eigenschaften gezeigt wird, mit pTHF, HMDI und BHET umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als fester, farbloser Niederschlag erhalten wurde, der abfiltriert und getrocknet wurde.

Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2]_n-$, worin der von TBEDA stammende Rest durch den entsprechenden von Pip stammenden Rest C₁ der nachstehenden Formel ersetzt ist.



20

Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 325,5 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,1 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 105 folgt.

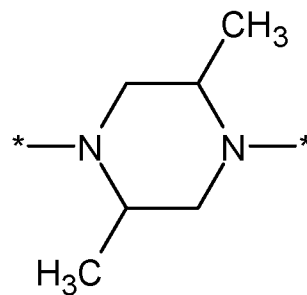
25 Synthesebeispiel 16

Synthesebeispiel 1 wurde im Wesentlichen wiederholt, wobei anstelle von N,N'-Di-tert-butylethylendiamin (TBEDA) 2,5-Dimethylpiperazin (2,5-DMP) als Kettenverlängerer zur Einführung von C₁, d.h. erneut ein zyklisches Diamin mit zwei sekundären Aminogruppen, die beide nicht sterisch gehindert im Sinne der Erfindung sind, wie in den späteren Tests auf selbstverstärkende Eigenschaften gezeigt wird, mit pTHF, HMDI

30

und BHET umgesetzt wurde, wobei durch Fällung mit Diethylether das gewünschte Polyaddukt als fester, farbloser Niederschlag erhalten wurde, der abfiltriert und getrocknet wurde.

- 5 Die Struktur dieses TPUU entspricht somit der oben für das TPUU aus Synthesebeispiel 1 dargestellten Struktur der Formel (V) $-[I-M-I-C_1-I-M-I-C_2]_n-$, worin der von TBEDA stammende Rest durch den entsprechenden von 2,5-DMP stammenden Rest C_1 der nachstehenden Formel ersetzt ist.



10 C_1

Für das M_w des so erhaltenen TPUU wurden mittels GPC rund 51,8 kDa ermittelt, und die Molmasse eines Blocks betrug rund 3,1 kDa, woraus ein Wert für die Anzahl der Blöcke n von rund 17 folgt.

15

Beispiele – Herstellung von Gefäßprothesen durch Elektrosponnen

Beispiel 1A – TPUU

Das in Synthesebeispiel 1 hergestellte TPUU wurde in Hexafluorisopropanol gelöst und unter Einsatz einer Elektrosponnvorrichtung, die einen Hochspannungsgenerator, eine Spritzenpumpe, eine Spritze mit einer 21-G-Nadel mit stumpfem Ende als Auslassdüse, einen geerdeten, elektrisch leitenden rotierenden Stahldorn als Kollektorelektrode oder einen Teflondorn als Kollektor mit einer Hilfselektrode umfasste, zu einer Endlos-Nanofasern verarbeitet, die auf dem rotierenden Dorn zu einer Röhre aufgewickelt wurden. Die Potentialverteilungen zwischen den einzelnen Elektroden waren dabei einzeln einstellbar, und die Potentiale des rotierenden Dorns und der Hilfselektrode wurden so eingestellt, dass eine optimale Faserabscheidungsrate erzielt

20

25

wurde. Der Abstand zwischen der Nadelspitze und dem Dorn betrug 8 cm. Die Elektrospinnvorrichtung wurde als Ganzes in einen Faradayschen Käfig gestellt und in einem Reinraum der Klasse 1000 bei einer Temperatur von 24 °C und 34 % r. L. betrieben, wobei der Zufluss der Polymerlösung in die Spritze an der Spritzenpumpe auf 0,7 ml/h eingestellt und an dem aus der Nadelspitze austretenden Polymer eine Spannung von 12 kV angelegt wurde.

Beispiel 2A – TPUU und TPU 50:50

Eine Lösung eines Gemischs aus jeweils 50 Gew.-% des TPUU aus Synthesebeispiel 1 und des TPU aus Synthesebeispiel 14 in Hexafluorisopropanol wurde auf analoge Weise wie in Beispiel 1A zu elektrogenesponnenen Röhren verarbeitet, wobei jedoch an dem aus der Nadelspitze austretenden Polymergemisch eine Spannung von 8,5 kV angelegt wurde.

Die so auf dem Dorn erhaltenen elektrogenesponnenen Röhren beider Beispiele wiesen einen Innendurchmesser von 1,5 mm und eine Wandstärke von etwa 300 µm auf und wurden zur Entfernung von Restlösungsmittel jeweils 2 h lang im Vakuum bei 40 °C getrocknet.

Beispiele 1B, 2B und 3 bis 5, Vergleichsbeispiel 1

Nach ersten Zugfestigkeitstests mit den beiden elektrogenesponnenen Röhren aus Beispiel 1 und Beispiel 2 wurde eine Reihe von Röhren mit Hexafluorisopropanol-Lösungen des TPUU aus Synthesebeispiel 1, des TPU aus Synthesebeispiel 14 sowie von Gemischen der beiden in verschiedenen Mischungsverhältnissen auf analoge Weise wie in Beispiel 2A elektrogenesponnen. Die Mischungsverhältnisse waren dabei die folgenden.

Beispiel 1B:	100 Gew.-% TPUU
Beispiel 2B:	50 Gew.-% TPUU, 50 Gew.-% TPU
Beispiel 3:	30 Gew.-% TPUU, 70 Gew.-% TPU
Beispiel 4:	10 Gew.-% TPUU, 90 Gew.-% TPU
Beispiel 5:	5 Gew.-% TPUU, 95 Gew.-% TPU
Vergleichsbeispiel 1:	100 Gew.-% TPU

Testung der physikalischen und biomechanischen Eigenschaften

Die in den Beispielen 1 bis 5 und Vergleichsbeispiel 1 erhaltenen trockenen Röhren wurden jeweils zu Ringen mit einer Breite von 2 mm geschnitten auf die folgende Weise auf ihre Eigenschaften untersucht.

5

Faserbildung, Porosität

Zur Oberflächencharakterisierung der Prothesen aus Beispiel 1A und Beispiel 2A wurden die Innen- und Außenflächen mit jeweils Gold-Palladium beschichtet. Die luminale Morphologie wurde mit einem Rasterelektronenmikroskop EVO 10 von Zeiss, Deutschland, bei einer Beschleunigungsspannung von 10 kV mit 3500facher Vergrößerung betrachtet. Die Faserstruktur an der Innen- und der Außenfläche der Gefäßprothese aus Beispiel 1A sind in Fig. 1a bzw. 1b dargestellt, und Fig. 2 zeigt Ansichten der Faserstruktur an der Außen- (Fig. 2a), der Querschnitts- (Fig. 2b) und der Innenfläche (Fig. 2c) der Prothese aus Beispiel 2A.

15

Aus den Fig. 1a und 1b ist zu erkennen, dass in Beispiel 1A bei alleiniger Verwendung des TPUU aus Synthesebeispiel 1 zwar durchaus als Gefäßprothesen geeignete Röhren elektrogesponnen werden konnten, es beim Elektrospinnen aber zu keiner optimalen Faserbildung kam, was sich anhand von relativ geringer Porosität der gesponnenen Röhren zeigt. Beim Elektrospinnen des 50:50-Gemischs aus dem TPUU und einem herkömmlichen TPU in Beispiel 2A wurde hingegen die in Fig. 2a abgebildete Prothese aus einem Faservlies mit gut ausgeprägten einzelnen Fasern und gut definierten Leerstellen dazwischen erhalten, wodurch diese gegenüber jener aus Beispiel 1A eine deutlich verbesserte Porosität aufweist. Letztere erhöht nach späterer Implantation der Prothesen die Zugänglichkeit der einzelnen Fasern für Blut und verbessert somit deren biologische Abbaubarkeit im Zeitverlauf.

25

Zugfestigkeit

A) Prothesen aus Beispiel 1A

Von den 2 mm breiten Ringen aus den in Beispiel 1A erhaltenen Prothesen wurden fünfzehn Stück bis zu 34 d lang bei Raumtemperatur trocken bzw. in physiologische Kochsalzlösung eingelegt gelagert.

30

Nach 1, 2, 7, 14 und 34 d Lagerung wurden mit jeweils drei nass bzw. trocken gelagerten Ringen Zugversuche durchgeführt, indem diese unter Verwendung einer ElectroForce® TestBench von Bose in Umfangsrichtung mit einer Geschwindigkeit von 10 mm/min bis zum maximalen Verfahrweg der Maschine (12 mm) gedehnt wurden. Die Tests wurden in einem Premiere Tissue Floating Bath XH-I 003 bei 37 °C durchgeführt, wobei mittels WinTest-Software Kraft-Dehnungs-Kurven aufgezeichnet und mit einer Analysetabelle auf Matlab-Basis ausgewertet wurden.

Fig. 3 zeigt einen Vergleich der so erhaltenen Ergebnisse für die trocken gelagerten und die wasserbehandelten Ringe. Man erkennt, dass bereits nach nur 1 d die als maximal anwendbare Kraft (in N) angegebene Zugfestigkeit der wasserbehandelten Ringe im Mittel um gut ein Drittel höher war als jene der trocken gelagerten. Dieser Effekt verstärkte sich bei weiterer Lagerung noch weiter, bis nach 7 d die wasserbehandelten Ringe knapp die dreifache Reißfestigkeit der trocken gelagerten aufwiesen. Waren bis dahin noch sämtliche Ringe vor Erreichen des im vorliegenden Fall maximalen Verfahrweges von 12 mm gerissen, so rissen ab Tag 7 die wasserbehandelten Ringe nicht mehr. Bei den späteren Tests nach 14 d bzw. 34 d wurden jeweils im Wesentlichen die gleichen Werte wie nach 7 d festgestellt.

20 *B) Prothesen aus Beispiel 2A*

Auf Basis der oben mit den Prothesen aus Beispiel 1A erzielten Ergebnisse wurden die Ringe aus den in Beispiel 2A erhaltenen Prothesen jeweils 7 d lang bei Raumtemperatur trocken bzw. in physiologische Kochsalzlösung eingelegt gelagert. Anschließend wurde analog zu oben die maximale Zugkraft bis zum Reißen der Ringe unter Verwendung der ElectroForce® TestBench von Bose gemessen. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte plus Standardabweichung in Fig. 4 grafisch dargestellt.

Aus der Grafik ist ersichtlich, dass die trocken gelagerten Ringe im Mittel einer Maximalkraft von 0,98 N, die nass gelagerten jedoch 1,55 N standhielten. Somit wurde auch die Zugfestigkeit des Polymergemischs aus TPUU und TPU durch die 7-tägige Lagerung um rund die Hälfte verbessert, was den selbstverstärkenden Effekt des TPUU der Formel (I) bei Kontakt mit einem wässrigen Milieu auch für dieses Material belegt.

C) Prothesen aus den Beispielen 1B, 2B und 3 bis 5 sowie Vergleichsbeispiel 1

Aufgrund der Tatsache, dass durch Zusatz von 50 Gew.-% des TPU aus Synthesebeispiel 14 ohne selbstverstärkende Wirkung zum TPUU der Formel (I) aus Synthesebeispiel 1 die Zugfestigkeit der Ringe (als Maximalkraft ausgedrückt) aus Beispiel 2A höher war als jene der Ringe aus Beispiel 1A aus dem TPUU alleine, war anzunehmen, dass dies auf unterschiedliche Rahmenbedingungen beim Elektrosplennen zurückzuführen war. Aus diesem Grund wurden in den Beispielen 1B, 2B und 3 bis 5 sowie Vergleichsbeispiel 1 weitere Gefäßprothesen aus den reinen Polymeren (Beispiel 1B und Vergleichsbeispiel 1) und verschiedenen Mischungen der beiden (Beispiele 2B und 3 bis 5) unter Verwendung identischer Spinnparameter hergestellt.

Diese wurden anschließend jeweils 7 d lang bei Raumtemperatur in physiologische Kochsalzlösung eingelegt gelagert und danach wiederum unter Verwendung der ElectroForce® TestBench von Bose auf ihre Zugfestigkeit untersucht, wobei jedoch die in Bezug auf die Fläche der Ringe normierte Kraft in Megapascal (MPa) gemessen wurde. Die Ergebnisse sind in Fig. 5 grafisch dargestellt.

Hier ist zu erkennen, dass die Zugfestigkeit der Gefäßprothese aus Vergleichsbeispiel 1, die ausschließlich aus dem TPU aus Synthesebeispiel 14 ohne selbstverstärkende Wirkung bestand, mit rund 5,2 MPa erwartungsgemäß klar niedriger liegt als jene der Prothese aus Beispiel 1B, die aus dem reinen TPUU der Formel (I) bestand und für die ein um etwa 25 % höherer Wert von rund 6,5 MPa gemessen wurde. Berücksichtigt man die mitunter relativ breiten Standardabweichungen der Mittelwerte (von 4 bis 12 Einzelbestimmungen), waren für die aus den Gemischen der beiden Polymere bestehenden Prothesen aus Beispiel 2B (TPUU:TPU 50:50), Beispiel 3 (30:70) und Beispiel 4 (10:90) ungefähr dieselben Zugfestigkeiten wie für das TPUU alleine festzustellen, wobei die Mittelwerte für diese drei Beispiele tendenziell aber dennoch sogar höher liegen als jener für die Prothese aus Beispiel 2B aus TPUU alleine. Erst bei einem Gewichtsanteil des selbstverstärkenden TPUU der Formel (I) im nur einstelligen Prozentbereich ist für die Prothese aus Beispiel 5 (TPUU:TPU 5:95) eine Abnahme der Zugfestigkeit erkennbar.

Daraus kann gefolgert werden, dass sogar geringe Anteile von selbstverstärkenden TPUUs der Formel (I) in Gemischen mit herkömmlicherweise für diesen Zweck eingesetzten Polymermaterialien sich vorteilhaft auf die Zugfestigkeiten der daraus hergestellten Gefäßprothesen auswirken können. Und das unabhängig davon, ob es sich bei diesen Materialien um TPUs oder andere zur Herstellung von Gefäßprothesen eingesetzte Polymere wie etwa Polyester (z.B. PET), Polyolefine (z.B. ePTFE) oder dergleichen handelt.

Testung der Abbaubarkeit

Das in Synthesebeispiel 1 erhaltene TPUU wurde in einer Konzentration von 10 Gew.-% in abs. DMF gelöst. Diese Lösung wurde in Teflon-Formen mit den Abmessungen 60 x 40 x 2 mm gegossen, und das Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur abdampfen gelassen. Nach 24 h wurde die so erhaltene Folie weitere 3 d lang im Exsikkator unter Vakuum getrocknet, wonach ihre Dicke mittels eines elektronischen Außenmessgeräts K110T von Kroeplin gemessen wurde und jeweils rund 800 µm betrug. Aus dieser Folie wurden jeweils 15 kreisförmige Scheiben mit einem Durchmesser von 5 mm ausgestanzt, deren Gewicht genau bestimmt wurde, das jeweils zwischen 15 und 20 mg betrug.

Anschließend wurde als Simulation physiologischer Bedingungen jeweils eine Scheibe in einem Reagenzglas in 20 ml PBS (1X, pH 7,4) eingelegt, wonach die Reagenzgläser in einem Autoklaven auf 90 °C erhitzt wurden. Nach 7, 14, 25, 35 und 41 d wurden jeweils drei davon entnommen. Die darin enthaltenen Scheiben wurden je dreimal für 15 min in entionisiertes Wasser eingelegt, um die enthaltenen Salze zu entfernen. Anschließend wurden sowohl das Abtropfgewicht als auch – nach Trocknung bis zur Gewichtskonstanz (24 h bei 80 °C und 120 mbar) – das Trockengewicht bestimmt sowie eine Molekulargewichtsbestimmung mittels Gelpermeationschromatographie durchgeführt. Aus den so erhaltenen Werten wurden anhand der nachstehenden Gleichungen 1 bis 3 der Massenverlust, die Molekulargewichtsabnahme und die Quellung der einzelnen Proben berechnet.

Gleichung 1: $m_{eros}(t) = \frac{m_t - m_0}{m_0} \cdot 100$

Gleichung 2: $\% \bar{M}_w(t) = \frac{\bar{M}_w(t)}{\bar{M}_w(0)} \cdot 100$

5 Gleichung 3: $s(t) = \frac{m_t^w - m_t}{m_t} \cdot 100$

$m_{eros}(t)$	Massenverlust nach t Tagen Abbau
t	Abbau-Dauer in d
m_t	Probengewicht nach t Tagen Abbau in mg
10 m_0	Probengewicht vor dem Abbau in mg
$\% \bar{M}_w(t)$	Molekulargewichtsabnahme nach t Tagen Abbau in %
$\bar{M}_w(t)$	Molekulargewicht nach t Tagen Abbau in kDa
$\bar{M}_w(0)$	Molekulargewicht vor dem Abbau in kDa
s(t)	Quellung der Probe nach t Tagen Abbau in %
15 m_t^w	Abtropfgewicht der Probe nach t Tagen Abbau in mg

Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in den Fig. 6 bis 8 grafisch dargestellt.

Daraus lässt sich vor allem ablesen, dass bereits nach 7 d eine Molekulargewichts-
 20 abnahme von rund 3/4 des Ausgangs-Molekulargewichts – bei rund 10%igem Mas-
 senverlust und kaum erhöhter Quellbarkeit – erfolgt war, die bis zum Ende der Abbau-
 studie nach 41 d – genau wie der Massenverlust – allmählich auf rund 90 % angestie-
 gen war. Aus einer Extrapolation der Graphen der Fig. 6 und 7 lässt sich schließen,
 dass der Abbau nach etwa einer weiteren Woche bei 90 °C in PBS, d. h. nach insge-
 25 samt rund 7 Wochen, wohl vollständig gewesen wäre.

Das zur gemäß vorliegender Erfindung zur Herstellung von Gefäßprothesen verwen-
 dete TPUU der Formel (I) ist somit binnen weniger Wochen vollständig hydrolytisch
 abbaubar und unter diesem Aspekt für diesen Zweck hervorragend geeignet.

30

In-vitro-Biokompatibilitätsprüfung

A) Herstellung von Makrophagen-, EPC- und HUVEC-Kulturen

Für die Kultur von primären Makrophagen und Endothel-Vorläuferzellen (EPCs) wurde
 35 frisch gespendetes Blut von gesunden humanen Spendern (45 ml) durch Dichtezentri-
 fugation mit Ficoll Paque (GE Healthcare, USA) 30 min lang bei 300 g ungebremst in
 verschiedene Zellpopulationen getrennt. Der Buffy Coat mit peripheren mononukleä-
 ren Blutzellen (PBMCs) wurde vorsichtig in ein frisches Zentrifugenröhrchen pipettiert,

mit Phosphatpuffer-Salzlösung (PBS, Sigma-Aldrich) auf 50 ml aufgefüllt und 10 min lang bei 500 g zentrifugiert, um die Zellen zu waschen und Thrombozyten zu entfernen. Dieser Schritt wurde einmal wiederholt. Die EPCs wurden anschließend für Besiedelungsversuche der 2 mm breiten Ringe verwendet. Um Makrophagen zu differenzieren, wurden die Zellen in RPMI 1640-Medium (ergänzt mit 10% FBS, Sigma-Aldrich, USA) resuspendiert, gezählt und in T175-Zellkulturflaschen (50 x 10⁶ Zellen pro Flasche) für 2 h im Inkubator bei 37 °C ausgesät. Nach 2 h wurde das Zellkulturmedium entfernt, die Zellen wurden zweimal sorgfältig mit PBS gewaschen, und RPMI 1640 mit 50 ng/ml M-CSF (Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) wurde zugegeben. Nach 3 d wurde ein weiterer Mediumwechsel mit M-CSF durchgeführt, und die Zellen wurden am nächsten Tag für Experimente verwendet.

Humane Nabelvenen-Endothelzellen (HUVEC, gepoolter Spender, Lonza, Schweiz) wurden in endotheliale Wachstumsmittel (EGM-2, Lonza, Schweiz) kultiviert, das mit 10 % FBS ergänzt wurde. Der Mediumwechsel wurde jeden zweiten Tag durchgeführt. Die Zellen wurden zwischen den Passagen 3 und 6 für die Experimente verwendet.

B) Zytotoxizitätstests mit HUVEC- und Makrophagenkulturen

XTT (2,3-Bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-[(phenylamino)carbonyl]-2H-tetrazoliumhydroxid) kann in lebensfähigen Zellen zu einem Formazan-Produkt reduziert werden. Das Ergebnis kann durch photometrische Messungen bestimmt werden und korreliert mit der Anzahl der lebensfähigen Zellen. Der Assay wurde auf der Grundlage von ISO10993-5 durchgeführt.

25

B1 – Polymervergleich

Wie oben beschrieben wurde aus dem in Synthesebeispiel 1 erhaltenen TPUU Folien gezogen, aus denen kreisförmige Scheiben mit einem Durchmesser von 5 mm ausgestanzt wurden ("TPUU"). Zum Vergleich wurden auf die gleiche Weise Scheiben aus dem in Synthesebeispiel 14 erhaltenen TPU ("TPU1"), aus Pellethane™ 2363-80A, einem handelsüblichen TPU von Lubrizol Inc. aus Methan-4,4'-diphenyldiisocyanat (MDI), Polytetrahydrofuran (pTHF) und 1,4-Butandiol (BDO) ("TPU2"), sowie einem in

30

Ehrmann et al. (2020; s.o.) beschriebenen TPU, nämlich einem Polycarbonat-Urethan aus Polyhexamethylencarbonat (pHMC), Hexamethylendiisocyanat (HMDI) und Bis(3-hydroxypropylen)carbonat (BHPC) ("TPU3") hergestellt. Diese drei TPUs hatten sich in der Vergangenheit bereits bei der Synthese von Gefäßprothesen bewährt.

5

HUVECs oder Makrophagen wurden auf den Polymerscheiben in einer Zellanzahl von 10.000 Zellen/Scheibe in einer 96-Well-Platte für 24 h ausgesät, bis sich eine konfluente Zellschicht gebildet hatte. XTT-Pulver wurde in 60 °C heißem Zellkulturmedium in einer Konzentration von 1 mg/ml gelöst. PMS (Phenazinmethosulfat, Sigma-Aldrich, USA) wurde in PBS in einer Konzentration von 5 mM gelöst. Zur Herstellung einer Arbeitslösung, die den Zellen zugesetzt wurde, wurde PMS in einer Konzentration von 25 µM in die XTT-Lösung pipettiert. Die Zellen wurden mit 50 µl dieser XTT-Arbeitslösung 4 h lang bei 37 °C im Zellkultur-Brutschrank inkubiert. Das Medium wurde dann auf eine neue 96-Well-Platte übertragen, und die Absorption bei 450 nm wurde mit einer Referenzwellenlänge von 620 nm gemessen. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte von jeweils drei Bestimmungen in Fig. 9 dargestellt.

10
15

Aus den Grafiken ist zu erkennen, dass für die vier untersuchten Polymere keine allzu großen Unterschiede bei der Lebensfähigkeit von HUVECs und Makrophagen festzustellen waren. Auch wenn im Falle der Makrophagenkultur das TPUU aus Synthesebeispiel 1 am schlechtesten abgeschnitten hatte, so liegt die Zytotoxizität aller vier untersuchten Polymere doch in derselben Größenordnung, was die Eignung des TPUU für die Herstellung von Gefäßprothesen ein weiteres Mal belegt.

20

25 *B2 – Monomertest*

Um die Zytotoxizität des im TPUU enthaltenen Monomers N,N'-Di-tert-butylethylendi-amin (TBEDA) zu bewerten, das in den Beispielen hierin erstmalig zur Herstellung von Gefäßprothesen eingesetzt wurde, wurden HUVECs auf 96-Well-Platten ausgesät und kultiviert, bis 80%ige Konfluenz erreicht war. TBEDA wurde in Form einer Lösung in Dimethylsulfoxid (DMSO) so zugesetzt, dass eine Konzentration von 450 µmol/ml erzielt wurde, wovon in der Folge eine Verdünnungsreihe mit dem Verdünnungsfaktor 10 erstellt wurde. Die Lösungen wurden anschließend allesamt 24 h lang inkubiert,

30

wonach der XTT-Test wie oben beschrieben durchgeführt wurde, dessen Ergebnisse als Mittelwerte von Vierfachbestimmungen in Fig. 10 dargestellt sind. Darin ist zu erkennen, dass schon ab einer TBEDA-Konzentration von 45 µmol/ml die Lebensfähigkeit der HUVECs auf einem akzeptablen Niveau lag.

5

C) Adhäsion und Proliferation von humanen Endothel-Vorläuferzellen

Wie oben beschrieben wurden PBMCs aus frischem humanen Blut drei verschiedener Spender isoliert und in einer Zellanzahl von 2 Mio Zellen pro ml auf 2 mm breiten Ringen aus dem in Beispiel 1A elektrogenesponnenen TPUU sowie auf expandiertem Polytetrafluorethylen (ePTFE) als Kontrolle gesiedelt. Nach zwei Wochen Inkubation mit dreimaligen Mediumwechseln pro Woche wurden die Zellen mit 4% Paraformaldehyd über Nacht bei 4 °C fixiert und anschließend nach mehrmaligem Waschen mit PBS mit dem EPC-spezifischen Antikörper gegen Pro1 (Invitrogen, USA, Kat.-Nummer: MA1-219) 45 min lang bei Raumtemperatur gefärbt. Nach zwei erneuten Waschschr

10
15
20

itten mit PBS wurde mit dem sekundären, Alexa Fluor 647 konjugierten Antikörper (Abcam, Kat.-Nummer: ab150115) ebenfalls für 45 min bei Raumtemperatur inkubiert. Nach einem finalen Waschschr

itt mit PBS wurden die Proben mithilfe von Eindeckmedium auf Mikroskopie-Gläser aufgebracht, und Fotos der Zellen wurden mit einem LSM-700 Konfokalmikroskop (Zeiss, Deutschland) aufgenommen. Diese sind in Fig. 11 abgebildet.

Man erkennt, dass die Anzahl an adhärirten EPCs auf der Prothese aus Beispiel 1A im Vergleich zu ePTFE deutlich erhöht ist, wenn auch zwischen den verschiedenen Spendern relativ starke Unterschiede in der Prom1-Expression und der adhärirten Zellanzahl auftreten. Das in Beispiel 1A verwendete TPUU wurde jedenfalls in signifikant stärkerem Ausmaß von EPCs besiedelt als die Kontrolle, was dessen Eignung zur Herstellung von Gefäßprothesen unterstreicht.

25

Biokompatibilitätstests in vivo

Die Tierversuche wurden von der Tierversuchskommission der Medizinischen Universität Wien und dem österreichischen Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung genehmigt. In Beispiel 2A elektrogenesponnene Gefäßprothesen (ID: 1,5 mm,

30

Länge: 20 mm), wie in Fig. 2a dargestellt, wurden in die infrarenale Aorta von einundzwanzig Inzucht-Ratten der Gattung Sprague Dawley (männlich, Körpergewicht 300-400 g) mikrochirurgisch implantiert (End-zu-End-Anastomosen, Nahtmaterial: Nylon 9/0). Es wurden weder Antikoagulations- noch Thrombozytenaggregationshemmer
5 verabreicht. Die Implantate wurden nach 2 h, 7 d, 3 Monaten bzw. 6 Monaten in Allgemeinnarkose unter Vollheparinisierung der Tiere entnommen und makroskopisch untersucht. Teile der proximalen und distalen Anastomosenregion und der Graftmitte wurden entweder in Formalin oder Glutaraldehyd, 2,5%, präserviert und anschließend histologisch mittels Hämatoxylin-Färbung, Immunhistochemie oder Rasterelektronen-
10 mikroskopie untersucht.

Weiters wurde die Thrombozytenadhäsion mittels Mepacrinfärbung untersucht. Dazu wurden die Transplantatstücke nach der Explantation 24 h lang bei 4 °C in 2,5% Glutaraldehyd gelagert. Die Proben wurden dreimal 1 min lang in PBS gewaschen und
15 dann in Mepacrin-Färbelösung (10 mM in destilliertem Wasser, Sigma-Aldrich, USA) 90 min lang bei Raumtemperatur im Dunkeln inkubiert. Die Proben wurden 3-mal in PBS gewaschen, um die restliche Färbelösung zu entfernen, und mit Fluoreszenz-Einbettmedium auf Glas-Objektträgern eingebettet. Anhaftende Thrombozyten wurden mit einem inversen Mikroskop von Olympus betrachtet und aufgenommen.
20

In den Fig. 12A-H sind die folgenden Fotografien abgebildet:

- Fig. 12A die Gefäßprothese und Fig. 12B die luminale Oberfläche der Prothese nach 2 Stunden Implantationszeit;
- Fig. 12C eine elektronenmikroskopische Aufnahme der luminalen Oberfläche;
- 25 Fig. 12D eine Mepacrin-Färbung der adhärenierten Blutplättchen nach 2 Stunden Implantationszeit, wobei kaum adhärenierte Thrombozyten sichtbar sind;
- Fig. 12E die Prothese direkt nach der Implantation und Fig. 12F die Prothese nach sieben Tagen Implantationszeit;
- Fig. 12G die luminale Oberfläche nach sieben Tagen Implantationszeit, wobei keinerlei
30 Thrombosen erkennbar sind; und

Fig. 12H die präparierte Prothese nach einwöchiger Implantation, wobei keinerlei Anzeichen von frühzeitiger Degradation erkennbar und keinerlei Defekte bzw. Aneurysmen sichtbar sind.

5 Und die Fig. 13I-N zeigen die folgenden Fotografien:

Fig. 13I die Gefäßprothese, Fig. 13J deren luminale Oberfläche, Fig. 13K eine elektronenmikroskopische Aufnahme der luminalen Oberfläche und Fig. 13L einen histologischen Schnitt durch die Prothese, jeweils nach 3 Monaten Implantationszeit, wobei weiterhin keine adhärierte Thrombozyten sichtbar sind; und

10 Fig. 13M die Prothese und Fig. 13N deren luminale Oberfläche nach 6 Monaten Implantationszeit, wonach weiterhin keinerlei Thrombosen erkennbar sind.

Die in Beispiel 2A der Erfindung elektrogesponnenen Röhren sind folglich hervorragend zur Verwendung als Gefäßprothesen geeignet.

15

Tests auf selbstverstärkende Eigenschaften

Analog zu den zuvor beschriebenen Tests zur Abbaubarkeit des Prothesenmaterials wurden aus 10%igen-DMF-Lösungen der in den Synthesebeispielen 1 bis 16 erhaltenen Polymere, d.h. der TPUUs der Formel (I) aus den Synthesebeispielen 1 bis 13, des TPU aus Synthesebeispiel 14 und der TPUUs der Synthesebeispiele 15 und 16
20 ohne sterisch gehinderte Aminogruppen im Sinne der Erfindung, und darüber hinaus auch aus einer Lösung des dem im Handel von Lubrizol LifeSciences erhältlichen TPU Pellethane® 2363-80A eine Serie von Folien gezogen.

25 Bei Pellethane® 2363-80A handelt es sich um ein thermoplastisches Polyurethan ohne Harnstoffgruppierungen, das aus Methylendi(phenylisocyanat) (MDI), Polytetrahydrofuran (pTHF) und 1,4-Butandiol hergestellt wird, nicht biologisch abbaubar ist und ein Molekulargewicht M_n von etwa 37 kDa und ein M_w von rund 63 kDa aufweist.

30 Die Folien wurden jeweils für die angegebene Zeitspanne (24 h, 7 d oder 28 d) trocken bzw. nass gelagert (und getrocknet), wonach je drei Abschnitte der Folien als Zugversuchsproben vom Typ 5B ausgestanzt und Zugversuchen gemäß ISO 527-1 unter

Verwendung einer Zwick Z050-Zugprüfmaschine unterzogen wurden, indem die in die Prüfmaschine eingespannten Proben mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/min auseinandergezogen wurden, bis sie rissen. Für jede der Proben wurden somit Dreifachbestimmungen durchgeführt und gemittelt, und das dabei gemessene Ausmaß an Dehnung ("elongation at break"; in Prozent der Ausgangslänge) als Maß für die Reißfestigkeit der Folien und die maximal tolerierte mechanische Zugspannung ("ultimate tensile strength"; in MPa) als Maß für die Zugfestigkeit herangezogen. In der späteren Tabelle 1 sind direkte Vergleiche der so erhaltenen Mittelwerte für jeden Zeitpunkt in Form der Differenz zwischen den für die nass gelagerten und den für die trocken gelagerten Proben berechneten Mittelwerten, $\Delta_{\text{nass-trocken}}$, jeweils in Prozent des Werts für die trockene Probe angegeben.

In der umseitigen Tabelle 1 sind, wie zuvor erwähnt, die Differenzen der Mittelwerte der nach der jeweiligen Lagerdauer (24 h, 7 d oder 28 d) bei Raumtemperatur gemessenen Werte für sämtliche Proben der sterisch gehinderten TPUUs der Formel (I) der Synthesebeispiele 1 bis 13 ("ster. geh."), der beiden TPUUs der Synthesebeispiele 15 und 16 ohne sterische Hinderung ("o.ster.H.") sowie der beiden ebenfalls nicht sterisch gehinderten TPUUs (Synthesebeispiel 14 und Pellethane® 2363-80A) aufgelistet. Da in den meisten Fällen bereits die nach 7 d ermittelten Werte durchaus repräsentativ waren, wurden für manche der späteren Folienproben ausschließlich der 7-Tage-Wert bestimmt.

Aufgrund des Umstands, dass bei den TPUUs der Synthesebeispiele 12 und 13 sowie der Synthesebeispiele 15 und 16 das Ausmaß der sterischen Hinderung der als Kettenverlängerer zur Einführung des Rests C₁ eingesetzten sekundären Diamine gering bzw. gar nicht gegeben war, wurde diese vier TPUUs einer weiteren Versuchsreihe bei 60 °C unterzogen, um die Reaktivität zu steigern. Die entsprechenden Differenzen der Mittelwerte nach einer Lagerdauer von 24 h sowie 7 d sind in der nachfolgenden Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 1 – Ergebnisse der Zugversuche mit je drei bei Raumtemperatur trocken bzw. nass gelagerten Folien

Beispiel	Polymer	Reißfestigkeit, [%] $\Delta_{\text{nass-trocken}}$ [%]			Zugfestigkeit, [MPa] $\Delta_{\text{nass-trocken}}$ [%]		
		24 h	7 d	28 d	24 h	7 d	28 d
Synthesebeispiel 1	ster. geh. TPUU	-6	30	-14	-3	67	30
Synthesebeispiel 2	ster. geh. TPUU	-4	10	43	-1	48	17
Synthesebeispiel 3	ster. geh. TPUU	4	1147	425	0	331	107
Synthesebeispiel 4	ster. geh. TPUU	-9 ¹⁾	-9	12 ¹⁾	15 ¹⁾	23	82
Synthesebeispiel 5	ster. geh. TPUU	74	176	625	45	16	52
Synthesebeispiel 6	ster. geh. TPUU	-1 ¹⁾	5 ¹⁾	24	35	51	81
Synthesebeispiel 7	ster. geh. TPUU	-80	-30	-28 ¹⁾	55	33	22 ¹⁾
Synthesebeispiel 8	ster. geh. TPUU	136	288	367	133	297	286
Synthesebeispiel 9	ster. geh. TPUU	317	818	1688	38	75	552
Synthesebeispiel 10	ster. geh. TPUU	0 ¹⁾	0	44 ¹⁾	0 ¹⁾	0 ¹⁾	32
Synthesebeispiel 11	ster. geh. TPUU	226	306	548	105	85	103
Synthesebeispiel 12	ster. geh. TPUU	-14 ¹⁾	-1 ¹⁾	1 ¹⁾	0 ¹⁾	11 ¹⁾	4 ¹⁾
Synthesebeispiel 13	ster. geh. TPUU		-4			54	
Synthesebeispiel 14	TPU	-1 ¹⁾	22 ¹⁾	9 ¹⁾	7 ¹⁾	-1 ¹⁾	4 ¹⁾
Pellethane®	TPU	-3 ¹⁾	1 ¹⁾	7 ¹⁾	2 ¹⁾	14 ¹⁾	1 ¹⁾
Synthesebeispiel 15	TPUU o.ster.H.		-7 ¹⁾			10 ¹⁾	
Synthesebeispiel 16	TPUU o.ster.H.		-5 ¹⁾			9 ¹⁾	

¹⁾ statistisch nicht signifikant, da sich die Standardabweichungen der Mittelwerte überschneiden

Tabelle 2 – Ergebnisse der Zugversuche mit je drei bei 60 °C trocken bzw. nass gelagerten Folien

Beispiel	Polymer	Reißfestigkeit, [%]		Zugfestigkeit, [MPa]	
		$\Delta_{\text{nass-trocken}}$ [%]	7 d	$\Delta_{\text{nass-trocken}}$ [%]	7 d
Synthesebeispiel 12	ster. geh. TPUU	5 ¹⁾	9 ¹⁾	52	146
Synthesebeispiel 13	ster. geh. TPUU	-13		76	
Synthesebeispiel 15	TPUU o.ster.H.	-30 ¹⁾	-21 ¹⁾	-18 ¹⁾	-52 ¹⁾
Synthesebeispiel 16	TPUU o.ster.H.	2 ¹⁾	-15 ¹⁾	28 ¹⁾	3 ¹⁾

¹⁾ statistisch nicht signifikant, da sich die Standardabweichungen der Mittelwerte überschneiden

Aus Tabelle 1 ist klar zu erkennen, dass für die sterisch gehinderten TPUUs der Formel (I) aus den Synthesebeispielen 1 bis 13 bei der Mehrzahl der gemessenen Werte durch den Kontakt mit Wasser bei Raumtemperatur eine Verbesserung der Reiß- bzw. Zugfestigkeit im zweistelligen Prozentbereich zu beobachten war (durch Fettdruck hervor-
gehoben). Bei den nicht sterisch gehinderten TPUUs bzw. TPUs ist dies nur bei drei
5 Messwerten der Fall, die zudem aufgrund der gleichzeitigen Überlappung der Standardabweichungen der Mittelwerte als nicht statistisch signifikant anzusehen sind. Somit war bei sämtlichen Proben der sterisch gehinderten Polymeren erwartungsgemäß keine signifikante Veränderung der mechanischen Eigenschaften durch die Nasslage-
10 rung messbar.

Als Maß für die "Selbstverstärkung" der aus den sterisch gehinderten TPUUs der Formel (I) hergestellten festen Proben aufgrund der Rekombinationsreaktionen bei Kontakt mit Wasser, wie sie in Schema D (bzw. für den nur einseitig sterisch gehin-
15 derten Kettenverlängerer aus Synthesebeispiel 11 in Schema E) dargestellt sind, sind speziell die Verbesserungen der Zugfestigkeit relevant. Hier zeigen sechs von zwölf TPUUs der Formel (I) bereits nach 24 h eine Verbesserung im zweistelligen Prozentbereich und sogar jeweils elf von dreizehn TPUUs der Formel (I) nach 7 d bzw. 28 d Nasslagerung. Und in vier Fällen waren sogar sämtliche Messwerte nach der Nass-
20 lagerung deutlich besser als nach Trockenlagerung, darunter auch das TPUU aus Synthesebeispiel 11 mit nur einer instabilen Harnstoffgruppe pro Einheit C₁.

Dass die obigen Rekombinationsreaktionen stattgefunden haben, wurde folglich für nahezu alle TPUUs der Formel (I) nachgewiesen – und das für verschiedenste Kom-
25 ponenten und für unterschiedliche Anteile an sterisch gehinderten Harnstoffgruppen pro Molekül. Die einzige Ausnahme war das TPUU aus Synthesebeispiel 12 mit den eine vergleichsweise geringe sterische Hinderung bewirkenden Isopropyl-Substituenten an den Stickstoffatomen.

30 Daher wurde dieses TPUU der Formel (I) aus Synthesebeispiel 12 sowie jenes aus Synthesebeispiel 13 unter Verwendung von 2,6-Dimethylpiperazin als einseitig sterisch gehindertem Diamin zusammen mit den beiden nicht sterisch gehinderten Pipera-

zin-hältigen TPUUs der Synthesebeispiele 15 und 16, d.h. mit Piperazin bzw. 2,5-Dimethylpiperazin als Einheiten C₁, einem neuerlichen Test bei 60 °C unterzogen, um zu überprüfen, ob sich die Reaktivität der Harnstoffgruppen durch die erhöhte Temperatur steigern ließe.

5

Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, war das für die beiden sterisch gehinderten TPUUs der Formel (I) durchaus der Fall, zumal die Zugfestigkeit für das Isopropyl-hältige Polymer aus Synthesebeispiel 12 bereits nach 24 h um mehr als 50 % und nach 7 d um nahezu 150 % erhöht war. Auch das 2,6-Dimethylpiperazin-hältige TPUU aus Synthesebeispiel 13 zeigte bei 60 °C bereits nach 24 h eine um über 75 % höhere Zugfestigkeit. Im Gegensatz dazu hatte die Temperaturerhöhung bei den Piperazin- bzw. 2,5-Dimethylpiperazin-hältigen nicht sterisch gehinderten TPUUs der Synthesebeispiele 15 und 16 keineswegs den gewünschten Effekt – im Gegenteil: Die Werte bei 60 °C waren in diesen Fällen noch schlechter als nach Lagerung bei Raumtemperatur.

15

Dies belegt eindeutig, dass die aus der eingangs zitierten Literatur bekannten Piperazin- bzw. 2,5-Dimethylpiperazin-hältigen TPUUs keine sterische Hinderung im Sinne der vorliegenden Erfindung aufweisen, während dies für Isopropyl-substituierte TPUUs der Formel (I) durchaus zutrifft.

20

Vergleichsweise schlecht waren auch die Ergebnisse bei Raumtemperatur für das TPUU von Synthesebeispiel 7, wo die Reißfestigkeit im Vergleich zur Trockenlagerung sogar gesunken war und sich die klare Verbesserung der Zugfestigkeit nach nur 24 h im Verlauf der weiteren Nasslagerung abgeschwächt hat, sowie für jenes aus Synthesebeispiel 10, wo erst nach 28 d klare Verbesserungen festzustellen waren. Ohne sich auf eine bestimmte Theorie festlegen zu wollen, führen die Erfinder dieses Ergebnis auf folgende Umstände zurück.

25

Der durch die Rekombinationsreaktionen erzielte Selbstverstärkungseffekt wird nicht nur durch die Art und Position der instabilen Harnstoffgruppen im Molekül, sondern sehr stark auch durch die Struktur des Polymers beeinflusst, d.h. die relative Selbstverstärkung hängt sowohl von der Dauer der Lagerung als auch von den Bausteinen

30

des TPUU ab. Die bei den Rekombinationsreaktionen gebildeten stabilen Harnstoffgruppen führen nämlich zur Versteifung der Polymermatrix als Ganzes. Dies führt ab einer gewissen Konzentration dieser Harnstoffgruppen zu einer "Sättigung" des selbstverstärkenden Effekts. Zu diesem Zeitpunkt noch vorhandene sterisch gehinderte, instabile Harnstoffgruppen können dadurch keine Rekombinationsreaktionen nach dem in den Schemata D und E postulierten Prinzip mehr eingehen, da die in situ entstehenden primären Amine und Isocyanate in der Matrix nicht mehr mobil genug sind, um eine Bindung miteinander einzugehen. Sie dienen ab diesem Zeitpunkt folglich nicht mehr als selbstverstärkende Gruppen, sondern vielmehr als abbaubare Gruppen, wie in Schema F veranschaulicht. Dadurch kann es speziell bei längerer Lagerung in Wasser und/oder einer hohen Anzahl an sterisch gehinderten Harnstoffgruppen zu einer Abschwächung des Selbstverstärkungseffekts, bis hin zu einem Abbaueffekt kommen.

Dieser Effekt ist für das TPUU aus Synthesebeispiel 7, das aufgrund der Gegenwart von H12MDI und pHMC eine sehr starre Matrix aufweist, besonders stark ausgeprägt. Obwohl bereits nach 24 h eine ausgeprägte Selbstverstärkung feststellbar war, nahm diese bereits für 7 d lang nass gelagerte Prüfkörper ab. Nach 28 d Nasslagerung war dann gar kein signifikanter durch neu gebildete stabile Harnstoffgruppen bewirkter selbstverstärkender Effekt mehr feststellbar, da dieser durch den Abbau von noch bestehenden sterisch gehinderten Harnstoffgruppen kompensiert wurde.

Der Grund für die Tatsache, dass für das TPUU der Formel (I) aus Synthesebeispiel 10 erst nach 28 d Verbesserungen festzustellen waren, dürfte hingegen darauf zurückzuführen sein, dass davor der durch die Rekombinationen erzielte Selbstverstärkungseffekt dadurch kompensiert wurde, dass ein Teil der Milchsäureester-Bindungen hydrolysiert wurde, d.h. ebenfalls durch Abbaureaktionen. Bei einer Verwendung der TPUUs der Formel (I) als temporäre Körperimplantate, wie z.B. Gefäßprothesen, kann eine solche Hydrolyse allerdings durchaus erwünscht sein.

Diese Abhängigkeit der Selbstverstärkung von der durch die restlichen Komponenten (Makrodiol, Diisocyanat, Kettenverlängerer) induzierten Matrixsteifigkeit und von parallel stattfindenden Abbaureaktionen zeigt jedenfalls, dass die optimale Nasslagerdauer

zur Erzielung des jeweils gewünschten Effekts für verschiedenartig zusammengesetzte TPUUs der Formel (I) offensichtlich variiert.

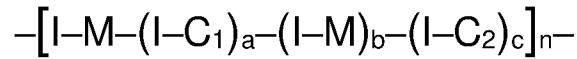
5 Allerdings zeigen die obigen Versuche auch ganz klar, dass die Zusammensetzung der TPUUs der Formel (I) in sehr breiten Grenzen variabel ist, ohne dass die für deren Eignung zur Herstellung von temporären Körperimplantaten wie Gefäßprothesen maßgeblichen Eigenschaften verloren gehen. Zu diesen zählt insbesondere der nach der Implantation auftretende Selbstverstärkungseffekt der Prothesen aufgrund der Gegenwart der sterisch gehinderten Aminogruppen in den Resten C₁ – wofür sogar zwei mit dem wenig sperrigen Isopropylrest substituierte Aminogruppen (vgl. Synthesebeispiel 10 12) oder auch nur eine tert-Butyl-substituierte Aminogruppe (vgl. Synthesebeispiel 11) pro Rest C₁ ausreichen –, aber auch die gleichzeitige biologische Abbaubarkeit der TPUUs der Formel (I) aufgrund der Gegenwart der unter physiologischer Bedingungen spaltbaren Estergruppierungen in einem oder mehreren der Reste I, M, C₁ und C₂.

15 Auch der Umstand, dass die in Beispiel 1A ausschließlich aus einem TPUU der Formel (I) hergestellte Gefäßprothese in Bezug auf die Porosität schlechtere Werte geliefert hat als die Prothese aus Beispiel 2A, wo dasselbe TPUU im Gemisch mit 50 Gew.-% eines herkömmlichen TPU elektrogewoben wurde, tut der prinzipiellen Eignung solcher TPUUs für die Herstellung von Gefäßprothesen keinen Abbruch. Zum einen belegen die in Fig. 5 dargestellten Testergebnisse, dass die nach Nasslagerung gemessenen Zugfestigkeiten von Gemischen aus TPUU und TPU jene des herkömmlichen TPU alleine selbst dann übertreffen, wenn nur sehr geringe Anteile des neuen TPUU dem TPU zugemischt werden. Und zum anderen darf davon ausgegangen werden, dass 20 TPUUs der Formel (I) mit unterschiedlicher Zusammensetzung bessere Porositätswerte ergeben werden als das in Beispiel 1A eingesetzte, so z.B. TPUUs, die auch in den Resten I, M und/oder C₂ sperrige Substituenten oder Seitenketten aufweisen. Die Definitionen der maximalen Anzahl an Kohlenstoffatomen der Reste I, C₁ und C₂ bzw. des Molekulargewichts von M bieten diesbezüglich ein ausreichendes Maß an Spielraum. 30

Jedenfalls wird hierin klar belegt, dass thermoplastische Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukte der Formel (I) mit sterisch gehinderten Harnstoffgruppen in festem Zustand durch eine Wasserbehandlung zu neuen Polymeren umsetzbar sind, deren physikalische Eigenschaften gegenüber jenen der Ausgangspolymere in mehrererlei Hinsicht verbessert sind. Aufgrund dessen sowie aufgrund ihrer physiologischen Abbaubarkeit eignen sich die TPUUs der Formel (I) hervorragend zur Herstellung von Gefäßprothesen durch Elektrospinnen gemäß vorliegender Erfindung.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verwendung eines thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukts mit sterisch gehinderten Harnstoffgruppen der nachstehenden Formel (I) in einem Elektrospinn-Verfahren zur Herstellung von Gefäßprothesen:



(I)

worin I, M, C₁ und C₂ jeweils für zweiwertige Reste stehen, die jeweils über eine Urethan- oder eine Harnstoffgruppierung miteinander verbunden sind, wovon

10 I jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diisocyanat abgeleiteten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Rest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen steht;

M jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Makrodiol abgeleiteten Rest eines aliphatischen Polyethers, Polyesters oder Polycarbonats mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht $M_n \geq 500$ steht;

15 C₁ jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diamin oder Aminoalkohol mit jeweils zumindest einer sterisch gehinderten sekundären Aminogruppe durch Entfernung je eines N-gebundenen Wasserstoffatoms des Diamins oder eines N-gebundenen und des O-gebundenen Wasserstoffatoms des Aminoalkohols abgeleiteten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder alicyclischen Rest mit 1 bis 30 Kohlenstoffatomen steht;

25 C₂ jeweils unabhängig für einen zweiwertigen, von einem Diol, Diamin oder Aminoalkohol ohne sterisch gehinderte sekundäre Aminogruppen abgeleiteten, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen, alicyclischen oder aromatischen Rest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen steht;

wobei in den Resten von I, C₁ und C₂ bei Vorliegen von mehr als vier Kohlenstoffatomen gegebenenfalls zumindest eines davon durch ein aus Sauerstoff und Stickstoff ausgewähltes Heteroatom ersetzt ist;

30 wobei zumindest einer der Reste I, M, C₁ und C₂ eine oder mehrere Estergruppierungen umfasst; und

a, b und c jeweils unabhängig für eine ganze Zahl von 0 bis 10 stehen und n eine Zahl ≥ 3 ist, die für die Anzahl der Blöcke des Polyaddukts steht;

mit der Maßgabe, dass jeweils innerhalb desselben Blocks $a + c \geq 1$ ist und in allen Blöcken zusammen zumindest ein $a \geq 1$ ist und zumindest ein $c \geq 1$ ist.

5

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in dem thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukt zumindest ein Teil der Estergruppierungen unter physiologischen Bedingungen spaltbar ist, die Reste I, M, C₁ und C₂ sowie etwaige Spaltprodukte davon biokompatibel und physiologisch unbedenklich sind und durch das Elektrosplein-Verfahren eine temporäre Gefäßprothese hergestellt wird.

10

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass in dem thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukt:

a und c jeweils unabhängig ≤ 5 oder ≤ 3 sind; und/oder

15

a und c jeweils unabhängig ≥ 1 sind; und/oder

b ≥ 1 ist; und/oder

b = c oder b = a oder b + 1 = a + c ist; und/oder

n ≥ 5 oder n ≥ 10 oder n ≥ 50 ist.

20

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass in dem thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukt:

die Reste I jeweils unabhängig von einem Diisocyanat aus der aus den folgenden bestehenden Gruppe abgeleitet sind: 1,6-Hexamethylendiisocyanat, 4,4'-Diisocyanatodicyclohexylmethan, Isophorondiisocyanat, 1,3-Bis(isocyanatomethyl)cyclohexan, Diphenylmethan-4,4'-diisocyanat, L-Lysinethylesterdiisocyanat; und/oder

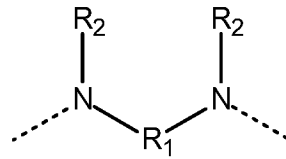
25

die Reste M jeweils unabhängig von einem Polyether, Polyester oder Polycarbonat aus der aus den folgenden bestehenden Gruppe abgeleitet sind: Polytetrahydrofuran, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Polycaprolacton, Polylactid, Polyglykolid, Poly(lactid-co-glykolid), Polyhexamethylencarbonat.

30

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass in dem thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukt die Reste C₁ jeweils un-

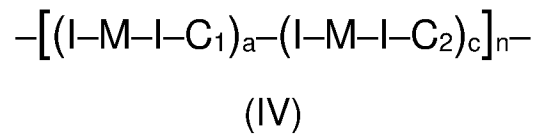
abhängig von einem Diamin abgeleitet und aus Resten der nachstehenden Formel (II) ausgewählt sind:



(II)

- 5 worin die gestrichelten Linien jeweils die Bindung an die Carbonylgruppe einer die Reste I, M, C₁ und C₂ verbindenden Urethan- oder Harnstoffgruppierung anzeigen;
 R₁ aus zweiwertigen, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder alicyclischen Resten mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen ausgewählt ist; und
 die R₂ jeweils unabhängig aus Wasserstoff sowie einwertigen, sperrigen, gesättigten oder ungesättigten, aliphatischen oder alicyclischen Resten mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ausgewählt sind, mit der Maßgabe, dass nicht beide R₂ gleichzeitig Wasserstoff sind.
- 10
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in dem thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukt:
- 15 R₁ aus C₁-C₁₀-Alkylen- und C₄-C₁₀-Cycloalkylenresten ausgewählt ist oder aus C₂-C₆-Alkylen- und C₅-C₆-Cycloalkylenresten ausgewählt ist; und/oder
 die R₂ jeweils unabhängig aus 1,1-Dimethyl-substituierten, gesättigten oder ungesättigten C₁-C₆-Alkylresten und 1-Methyl-substituierten C₃-C₆-Cycloalkylresten ausgewählt sind oder aus Isopropyl, tert-Butyl, 1,1-Dimethylpropyl und 1-Methylcyclohexyl ausgewählt sind.
- 20
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass in dem thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukt zumindest einer der
- 25 Reste C₂ eine oder mehrere Estergruppierungen umfasst, die gegebenenfalls jeweils unabhängig von einem Diol aus der aus den folgenden bestehenden Gruppe abgeleitet sind: Bis(hydroxyethyl)terephthalat, Bis(hydroxypropyl)carbonat, 2-Hydroxyethylactat und 2-Hydroxyethylglykolat.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass in dem thermoplastisches Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukt $b + 1 = a + c$ ist und das Polyaddukt der nachstehenden Formel (IV) entspricht:



5

worin

a und c jeweils unabhängig aus 1 bis 3 ausgewählt sind oder

a und c jeweils 1 sind; und

$n \geq 5$ oder $n \geq 10$ oder $n \geq 20$ ist.

10

9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass in dem Elektrosplein-Verfahren eine Lösung des TPUU der Formel (I) in einem organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in einer Elektrospleinvorrichtung, die einen Hochspannungsgenerator, eine Spritzenpumpe, eine Spritze mit stumpfem Ende als Elektrode, einen geerdeten, elektrisch leitenden rotierenden Stahldorn als Kollektorelektrode und gegebenenfalls eine Hilfselektrode umfasst, mittels der Spritze in das zwischen den Elektroden aufgebaute elektrische Feld injiziert und die sich dabei bildenden Polymerfasern als Endlos-Nanofasern auf dem rotierenden Dorn zu einer als Gefäßprothese geeigneten Röhre aufgewickelt werden.

15

20

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass eine Lösung des TPUU der Formel (I) in Hexafluorisopropanol eingesetzt wird.

11. Verwendung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine Lösung eines Gemischs aus dem TPUU der Formel (I) und zumindest einem weiteren Polymer eingesetzt wird und aus dem Gemisch bestehende Röhren hergestellt werden.

25

12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das zumindest eine weitere Polymer in einem Anteil von zumindest 10 Gew.-%, zumindest 30 Gew.-% oder zumindest 50 Gew.-% des Gemischs eingesetzt wird.

30

13. Verwendung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass ein Gemisch aus dem TPUU der Formel (I) und einem biologisch abbaubaren TPU eingesetzt wird.
- 5 14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als biologisch abbaubares TPU ein Polyetherurethan, gegebenenfalls ein Polyaddukt aus Polytetrahydrofuran, Bis(hydroxyethyl)terephthalat und Hexamethyldiisocyanat, im Gemisch eingesetzt wird.
- 10 15. Gefäßprothese, die durch ein Elektrosplein-Verfahren unter Verwendung von thermoplastischen Poly(urethan-harnstoff)-Polyaddukten der Formel (I) nach einem der Ansprüche 1 bis 14 erhältlich ist.

Beispiel 1

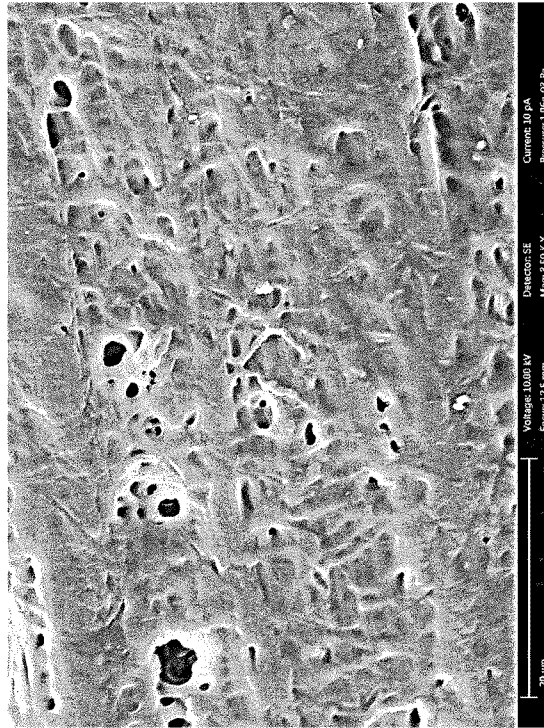


Fig. 1a
(innen)

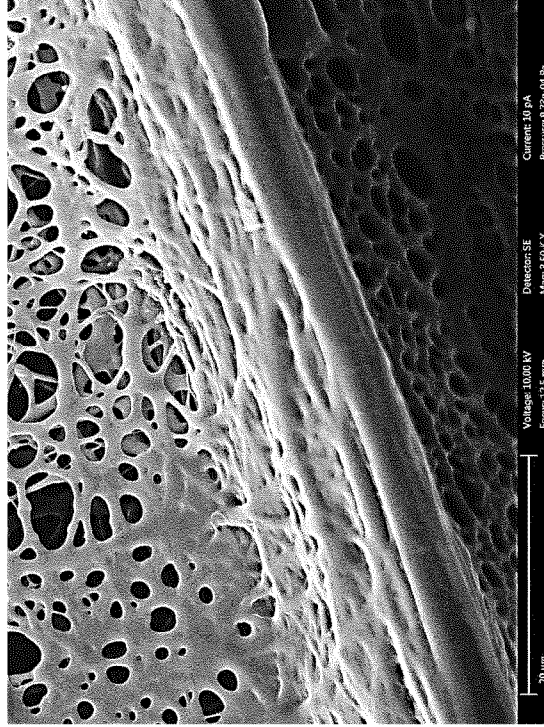


Fig. 1b
(außen)

Figur 1

Beispiel 2

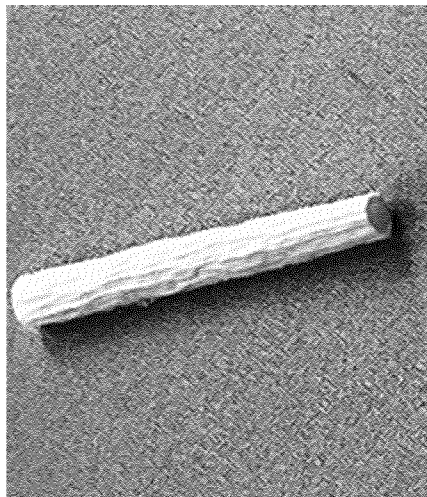


Fig. 2a
(außen)

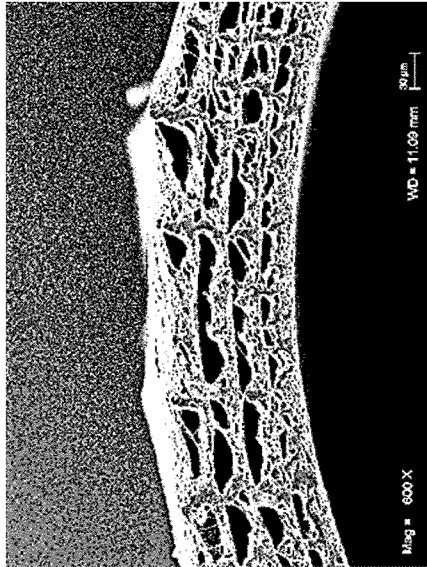


Fig. 2b
(Querschnitt)

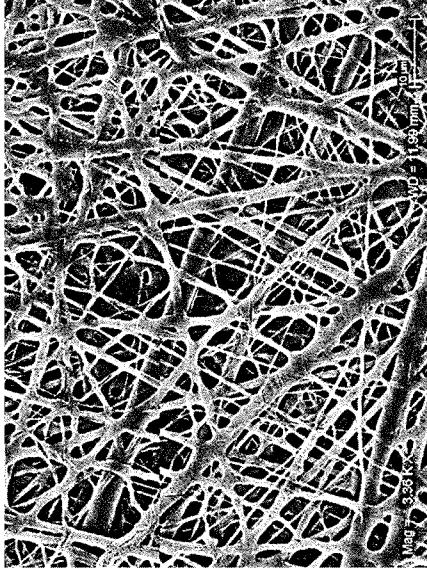
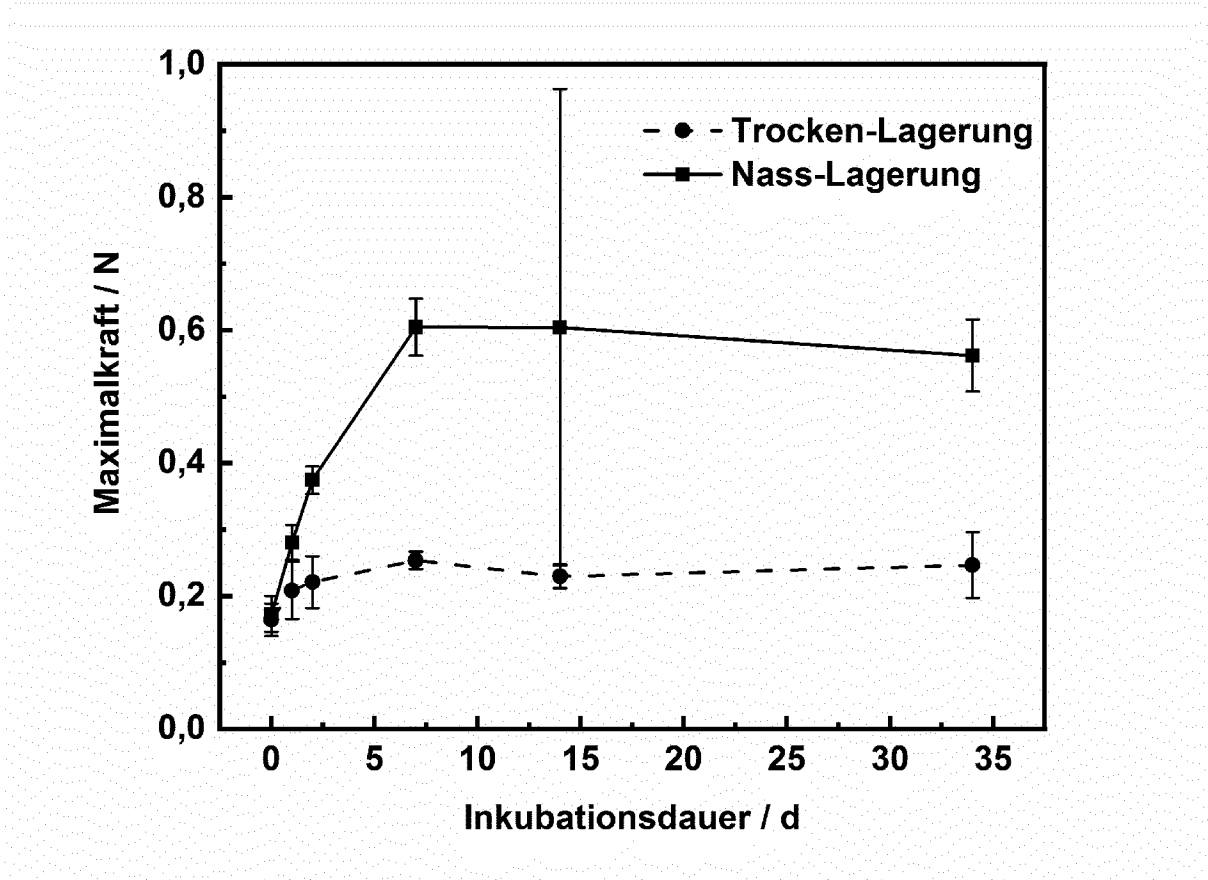
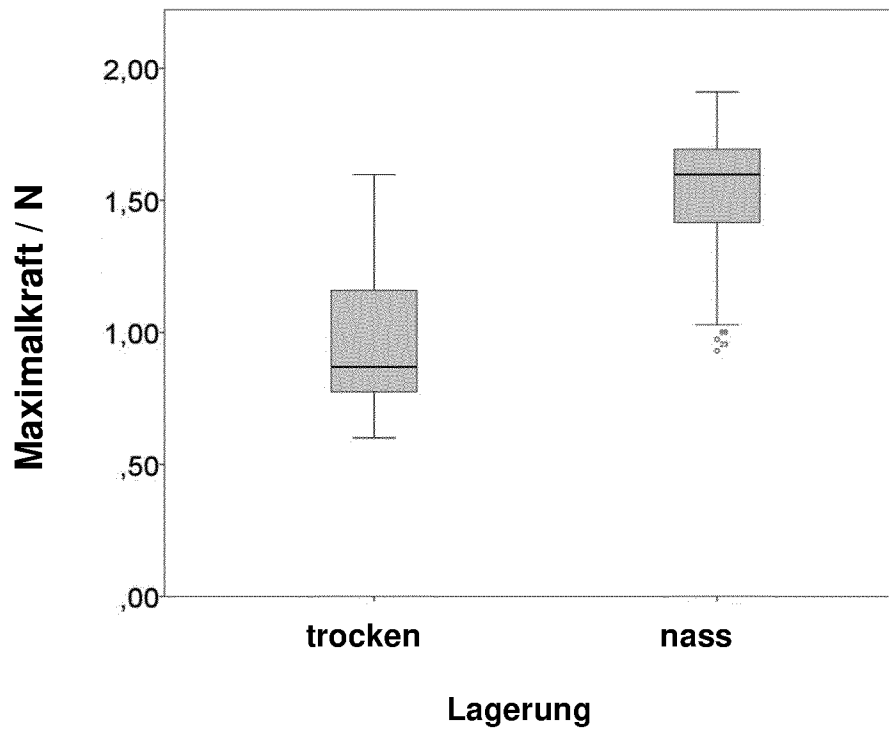


Fig. 2c
(innen)

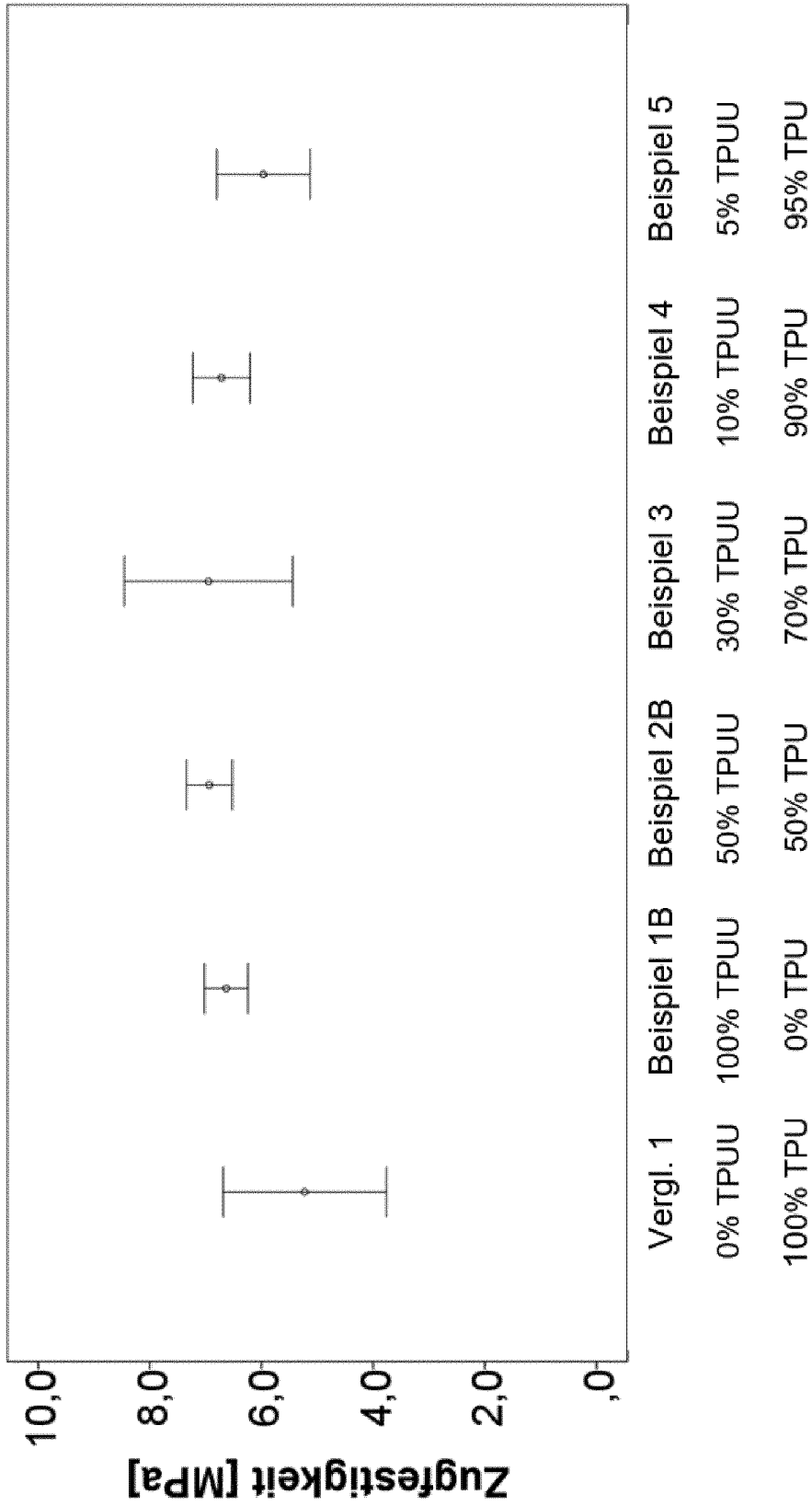
Figur 2



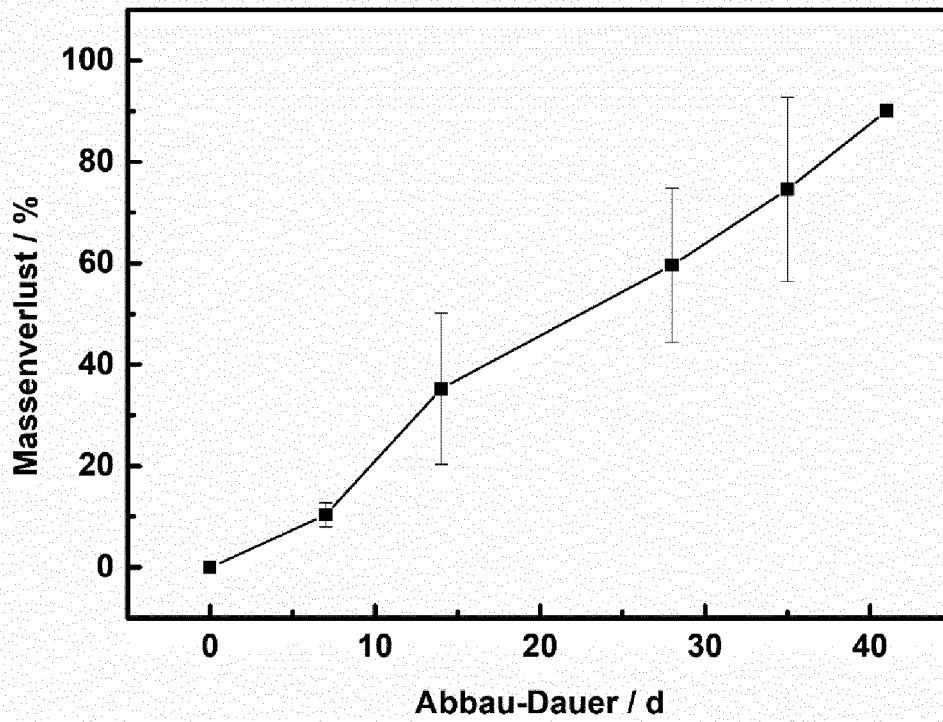
Figur 3



Figur 4

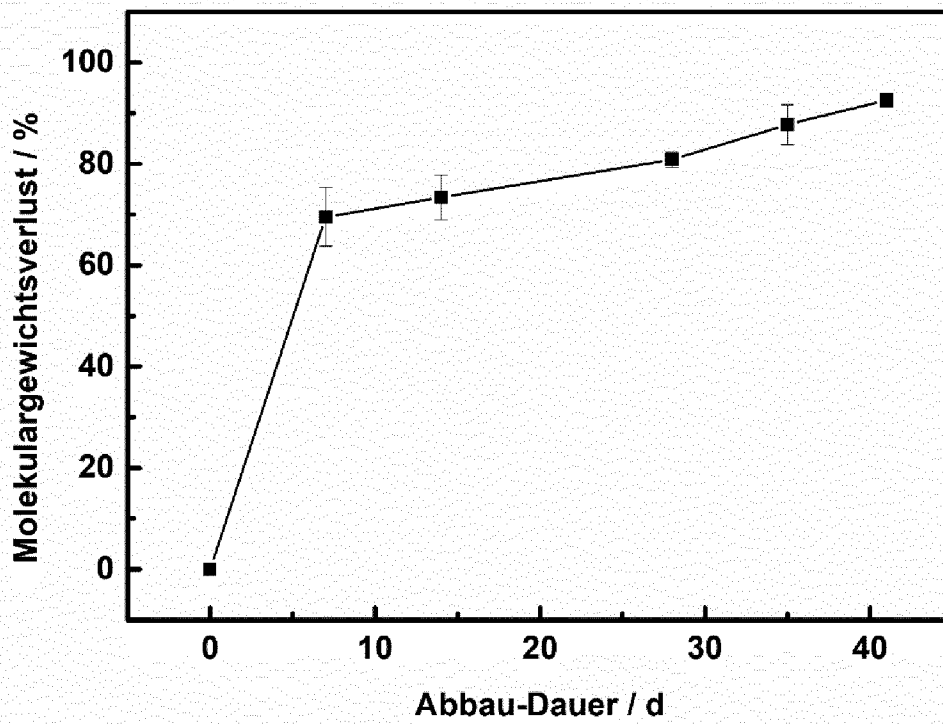


Figur 5



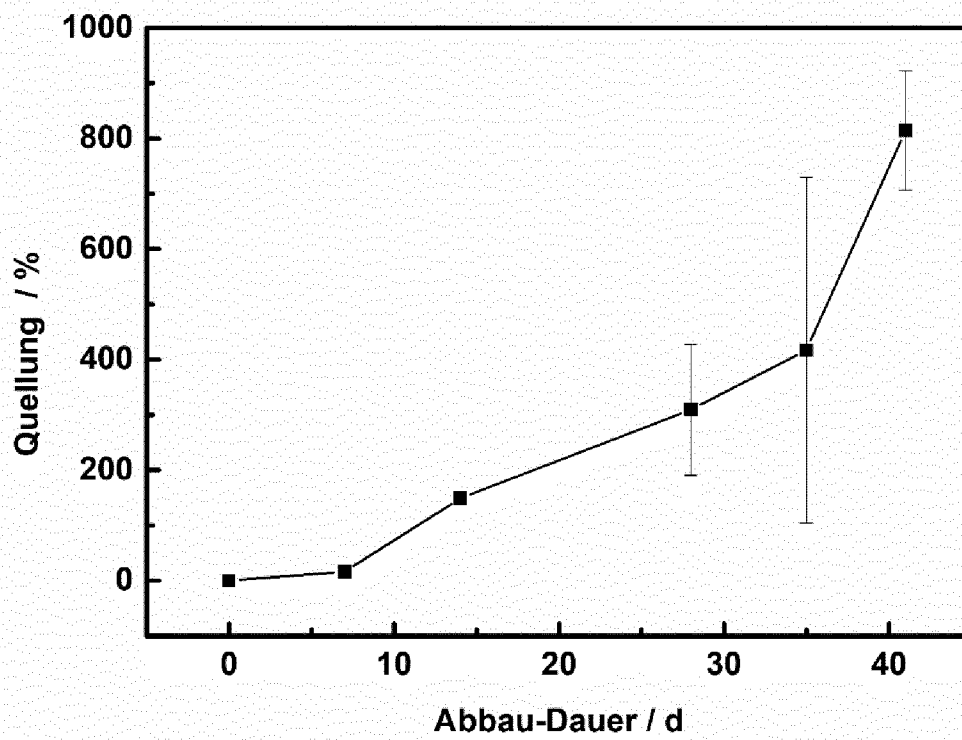
Figur 6

7/13

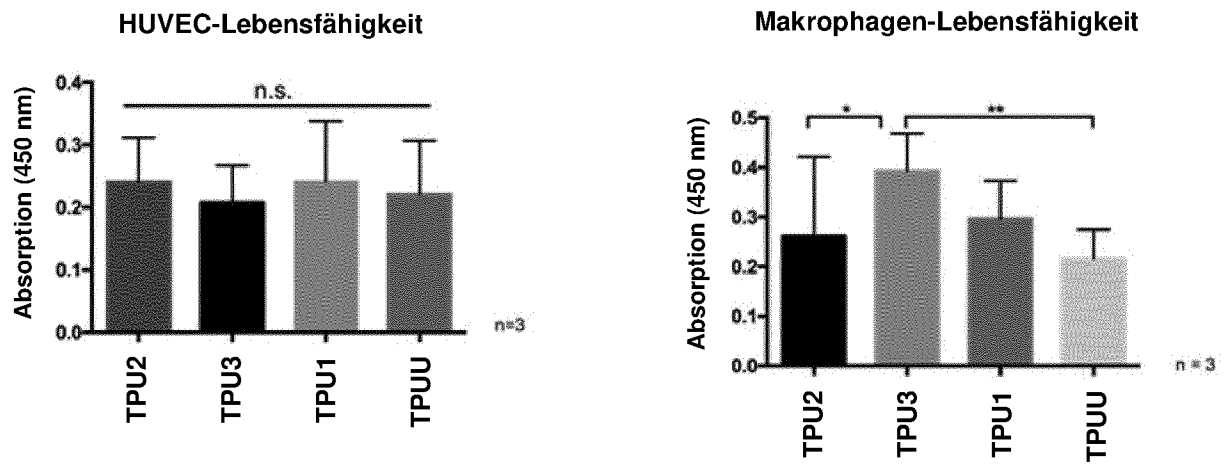


Figur 7

8/13



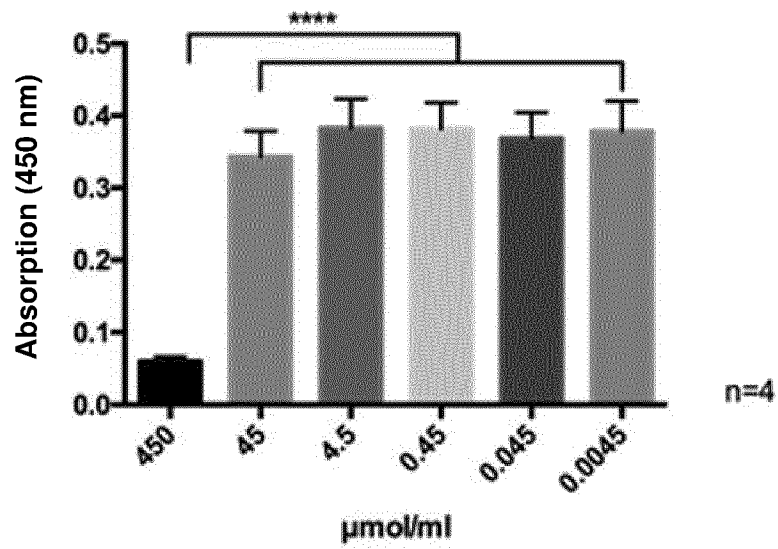
Figur 8



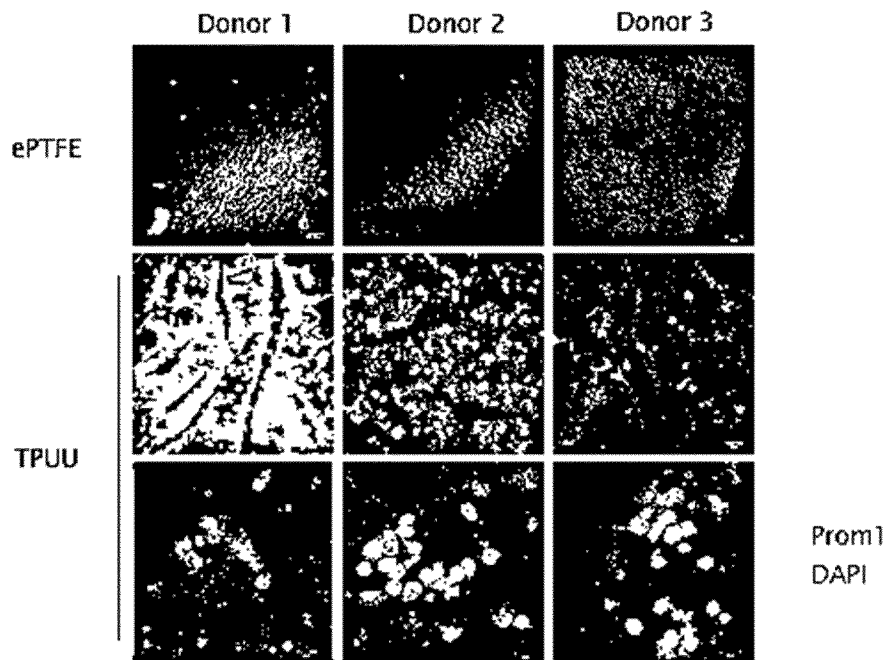
Figur 9

10/13

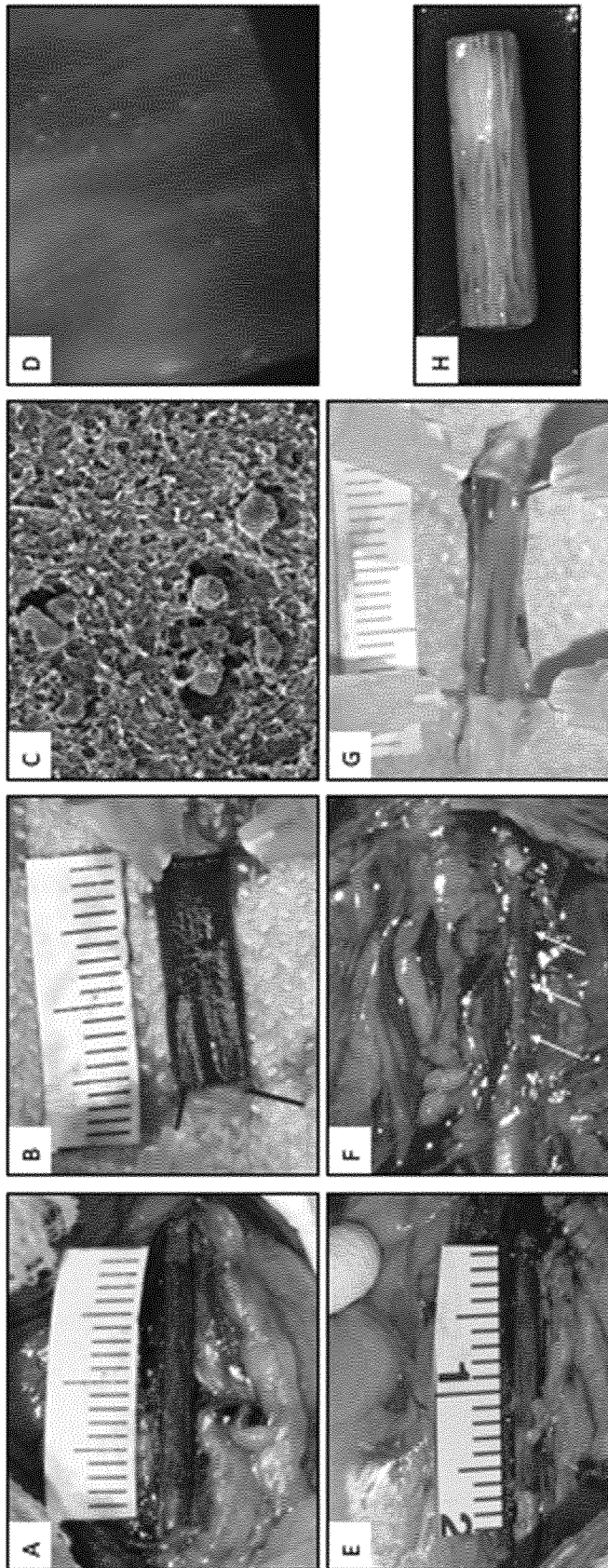
HUVEC-Lebensfähigkeit in Gegenwart von TBEDA



Figur 10



Figur 11



Figur 12

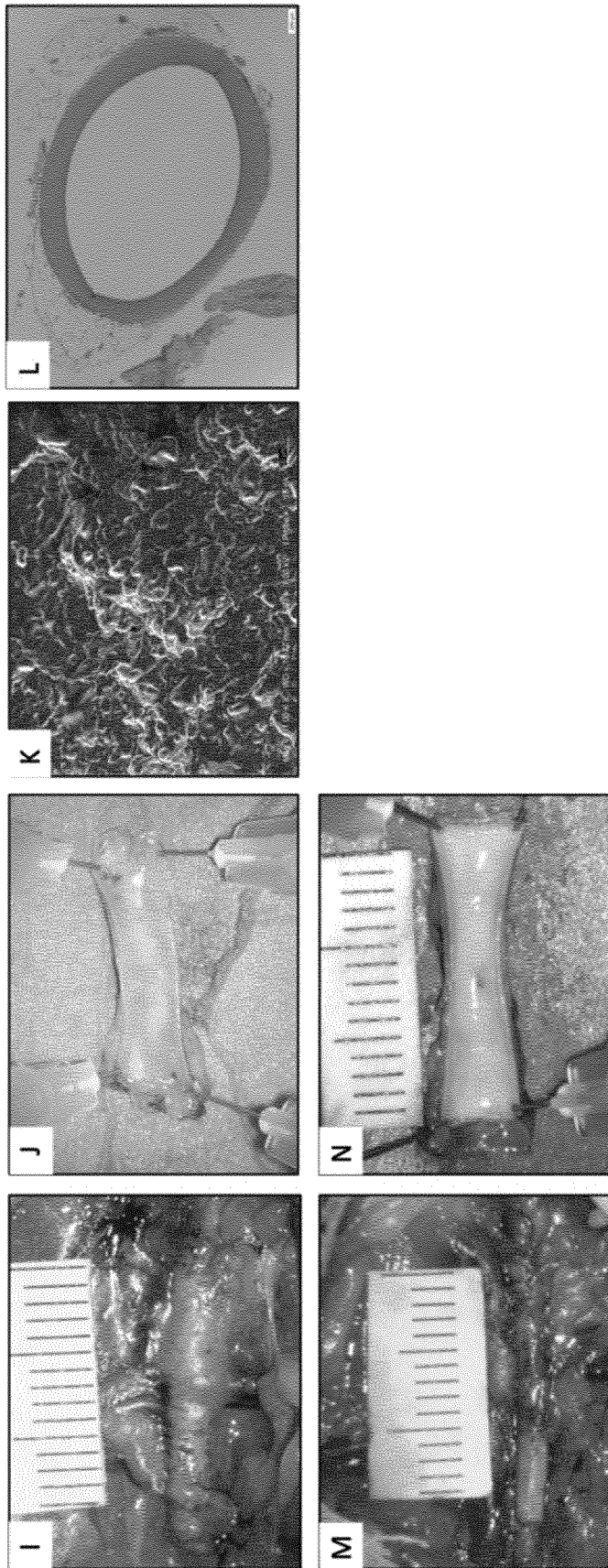


Figure 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2022/052088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>C08G 18/24</i> (2006.01)i; <i>C08G 18/48</i> (2006.01)i; <i>C08G 18/73</i> (2006.01)i; <i>C08G 18/32</i> (2006.01)i; <i>C08G 18/10</i> (2006.01)i; <i>A61F 2/00</i> (2006.01)i; <i>C08L 75/02</i> (2006.01)i; <i>A61F 2/06</i> (2013.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C08G; A61F; C08L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020108550 A1 (CHEN KAI [US] ET AL) 09 April 2020 (2020-04-09)	15
Y	paragraphs [0002], [0010], [0302], [0368]; claims	1-12,15
A	paragraph [0250] - paragraph [0285]; examples 1-17, 18-61; tables 1, 2	13,14
A	EP 1729783 A1 (COMMW SCIENT IND RES ORG [AU]) 13 December 2006 (2006-12-13) paragraphs [0001], [0018], [0019]; claims 1-13 examples	1-15
Y	US 2017340463 A1 (CHUN YOUNGJAE [US] ET AL) 30 November 2017 (2017-11-30)	1-12,15
A	paragraphs [0002], [0029] - paragraph [0038]; claims 1-15 paragraph [0068]; examples	13,14
A	PALUMBO R ET AL. "Der arteriovenöse Zugang mit biologischem Material; Langzeitergebnisse der Omniflow-II-Prothese für die Dialyse" <i>GEFÄSSCHIRURGIE ; ZEITSCHRIFT FÜR VASKULÄRE UND ENDOVASKULÄRE CHIRURGIE, SPRINGER, BERLIN, DE, Vol. 15, No. 2, 06 March 2010 (2010-03-06), pages 108-112</i> ISSN: 1434-3932, XP019805544 page 108, middle column, line 5 - right-hand column, line 3 references [2, 3]; page 112, left-hand column	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 April 2022		Date of mailing of the international search report 13 April 2022
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Paulus, Florian Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2022/052088

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5955560 A (TANZI MARIA CRISTINA [IT]) 21 September 1999 (1999-09-21) claims 1-15 column 1, line 5 - line 10 column 6, line 42 - column 7, line 7	1-15
Y	BERGMEISTER HELGA ET AL. "Biodegradable, thermoplastic polyurethane grafts for small diameter vascular replacements" <i>ACTA BIOMATERIALIA</i> , Amsterdam , NL, Vol. 11, 10 September 2014 (2014-09-10), pages 104-113 DOI: 10.1016/j.actbio.2014.09.003 ISSN: 1742-7061, XP055821172	1-12,15
A	title; abstract 2.1 Polymer synthesis; 2.2 Graft fabrication 3. Results 4. Discussion	13,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2022/052088

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2020108550	A1	09 April 2020	US	2018361660	A1	20 December 2018
				US	2020108550	A1	09 April 2020
				WO	2017112571	A1	29 June 2017
EP	1729783	A1	13 December 2006	CN	1950098	A	18 April 2007
				EP	1729783	A1	13 December 2006
				JP	5496457	B2	21 May 2014
				JP	2007530101	A	01 November 2007
				MY	146259	A	31 July 2012
				TW	200604249	A	01 February 2006
				US	2006051394	A1	09 March 2006
				US	2015246994	A1	03 September 2015
				WO	2005089778	A1	29 September 2005
US	2017340463	A1	30 November 2017	US	2017340463	A1	30 November 2017
				WO	2016077410	A1	19 May 2016
US	5955560	A	21 September 1999	DE	69807556	T2	30 April 2003
				EP	0870766	A1	14 October 1998
				ES	2183249	T3	16 March 2003
				IT	MI970802	A1	08 October 1998
				US	5955560	A	21 September 1999
				US	6143893	A	07 November 2000

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	C08G18/24	C08G18/48
	A61F2/00	C08L75/02
		A61F2/06
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
C08G A61F C08L		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2020/108550 A1 (CHEN KAI [US] ET AL) 9. April 2020 (2020-04-09)	15
Y	Absätze [0002], [0010], [0302], [0368];	1-12, 15
A	Ansprüche Absatz [0250] - Absatz [0285]; Beispiele 1-17, 18-61; Tabellen 1, 2 -----	13, 14
A	EP 1 729 783 A1 (COMMW SCIENT IND RES ORG [AU]) 13. Dezember 2006 (2006-12-13) Absätze [0001], [0018], [0019]; Ansprüche 1-13 Beispiele -----	1-15
Y	US 2017/340463 A1 (CHUN YOUNGJAE [US] ET AL) 30. November 2017 (2017-11-30)	1-12, 15
A	Absätze [0002], [0029] - Absatz [0038]; Ansprüche 1-15 Absatz [0068]; Beispiele -----	13, 14
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
		"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absdeditatum des internationalen Recherchenberichts	
5. April 2022	13/04/2022	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Paulus, Florian	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>PALUMBO R ET AL: "Der arteriovenöse Zugang mit biologischem Material; Langzeitergebnisse der Omniflow-II-Prothese für die Dialyse", GEFÄSSCHIRURGIE ; ZEITSCHRIFT FÜR VASKULÄRE UND ENDOVASKULÄRE CHIRURGIE, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 15, Nr. 2, 6. März 2010 (2010-03-06), Seiten 108-112, XP019805544, ISSN: 1434-3932</p> <p>Titel Seite 108, mittlere Spalte, Zeile 5 - rechte Spalte, Zeile 3 Referenzen [2, 3]; Seite 112, linke Spalte</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>US 5 955 560 A (TANZI MARIA CRISTINA [IT]) 21. September 1999 (1999-09-21) Ansprüche 1-15 Spalte 1, Zeile 5 - Zeile 10 Spalte 6, Zeile 42 - Spalte 7, Zeile 7</p> <p>-----</p>	1-15
Y	<p>BERGMEISTER HELGA ET AL: "Biodegradable, thermoplastic polyurethane grafts for small diameter vascular replacements", ACTA BIOMATERIALIA, Bd. 11, 10. September 2014 (2014-09-10), Seiten 104-113, XP055821172, Amsterdam , NL ISSN: 1742-7061, DOI: 10.1016/j.actbio.2014.09.003</p>	1-12,15
A	<p>Titel; Zusammenfassung 2.1 Polymer synthesis; 2.2 Graft fabrication 3. Results 4. Discussion</p> <p>-----</p>	13,14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2022/052088

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2020108550 A1	09-04-2020	US 2018361660 A1	20-12-2018
		US 2020108550 A1	09-04-2020
		WO 2017112571 A1	29-06-2017

EP 1729783 A1	13-12-2006	CN 1950098 A	18-04-2007
		EP 1729783 A1	13-12-2006
		JP 5496457 B2	21-05-2014
		JP 2007530101 A	01-11-2007
		MY 146259 A	31-07-2012
		TW 200604249 A	01-02-2006
		US 2006051394 A1	09-03-2006
		US 2015246994 A1	03-09-2015
		WO 2005089778 A1	29-09-2005

US 2017340463 A1	30-11-2017	US 2017340463 A1	30-11-2017
		WO 2016077410 A1	19-05-2016

US 5955560 A	21-09-1999	DE 69807556 T2	30-04-2003
		EP 0870766 A1	14-10-1998
		ES 2183249 T3	16-03-2003
		IT MI970802 A1	08-10-1998
		US 5955560 A	21-09-1999
		US 6143893 A	07-11-2000
