

(19)



Deutsches
Patent- und Markenamt



(10) **DE 603 16 115 T3 2014.01.16**

(12)

Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 472 301 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 16 115.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/NL03/00079**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 70 5491.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/066705**

(86) PCT-Anmeldetag: **05.02.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.08.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.11.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **05.09.2007**

(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **04.09.2013**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.01.2014**

(51) Int Cl.:

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/82 (2006.01)

A61L 31/06 (2006.01)

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

Patentschrift wurde im Einspruchsverfahren geändert

(30) Unionspriorität:

**02075481 06.02.2002 EP
308214 02.12.2002 US**

(73) Patentinhaber:

Polyganics B.V., Groningen, NL

(74) Vertreter:

von Kreisler Selting Werner, 50667, Köln, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**HISINK, Catharina, Everdina, NL-9713 EC
Groningen, NL; FLIPSEN, Theodorus, Adrianus,
NL-9723 DR Groningen, NL; KUIJPER, Hans,
Wicher, NL-9061 CX Giekerk, NL; STEENDAM,
Rob, NL-9728 XR Groningen, NL**

(54) Bezeichnung: **DL-LACTID-CO-E-CAPROLACTON COPOLYMERE**

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Artikel, die spezifische DL-Lactid- ϵ -Caprolacton-Copolymere zur Verwendung in medizinischen Anwendungen umfassen, und auf die Anwendung dieser Polymere bei der Produktion von biologisch abbaubaren medizinischen Applikationen, wie künstlichen Nervenbahnen.

[0002] Poly(L-lactid-co- ϵ -caprolacton) und seine Verwendung als Material für medizinische Anwendungen wurde in der Vergangenheit ausführlich studiert. Grijpma et al. beschrieben die Verwendung eines halbkristallinen Copolymers von L-Lactid und ϵ -Caprolacton (50/50) zur Überbrückung von Defekten bei peripheren Nerven (Polymer Bulletin 25 (1991) 327). Den Dunnen et al. (3. Mat. Sci.: Mat. in Med. 4 (1993) 521–525), Aldini et al. (Biomaterials 17 (1996) 959–962) und Rodriguez et al. (Biomaterials 20 (1999) 1489–1500) berichteten, dass Poly(L-lactid-co- ϵ -caprolacton) hochgradig biologisch abbaubar ist und dass die Verwendung von Poly(L-lactid-co- ϵ -caprolacton)-Nervenführungen zu einer guten funktionalen Nervenerholung führt. Man kam jedoch zu dem Ergebnis, dass dieses Material wegen der geringen Abbaugeschwindigkeit des Polymers (nach zwei Jahren war immer noch eine erhebliche Menge von Biomaterialfragmenten vorhanden) für die Anwendung in biologisch abbaubaren Nervenführungen für klinische Zwecke ungeeignet ist (Den Dunnen et al. (Microsurgery, 14 (1993) 508–515)). Die langdauernde Anwesenheit von langsam abgebauten Biomaterialfragmenten könnte die Nervenfunktion negativ beeinflussen.

[0003] Um die Abbaugeschwindigkeit zu erhöhen und das Risiko einer Bildung von lange überdauernden Biomaterialfragmenten zu senken, entschieden sich Den Dunnen et al. zur Verwendung von Poly(DL-lactid- ϵ -caprolacton) als Material der Wahl (J. Biomed. Mater. Res. 29 (1995) 757–766 und Microsurgery 17 (1997) 348–357).

[0004] In diesen Veröffentlichungen werden Nervenführungen offenbart, die auf einem Copolymer mit einem DL-Lactid-zu- ϵ -Caprolacton-Verhältnis von 50:50 beruhen. Obwohl eine erhebliche Verbesserung in Bezug auf die Abbaugeschwindigkeit erzielt wurde (Den Dunnen et al. berichteten, dass das Material nach 12 Monaten vollständig resorbiert war (J. Biomed. Mater. Sci. 36 (1997) 337–346)), wird berichtet, dass das Material unter einigen Nachteilen leidet, wie Quellung während des Abbaus, die die Nervenregeneration behindern kann, in Kombination mit einer relativ schnellen Abnahme der mechanischen Festigkeit (J. Biomed. Mater. Res. 51 (2000) 575–585).

[0005] Es ist ein Ziel der vorliegenden Erfindung, Artikel bereitzustellen, die ein Poly(DL-lactid- ϵ -caprolacton)-Material umfassen, das ein verbessertes Verhalten für medizinische Zwecke mit biologischem Abbau zeigt, für die sowohl Flexibilität als auch mechanische Festigkeit unabdingbar sind. Es hat sich gezeigt, dass dieses Ziel erreicht werden kann, indem man ein Poly(DL-lactid-co- ϵ -caprolacton)-Copolymer mit einem speziellen Lactidgehalt bereitstellt. Daher bezieht sich die vorliegende Erfindung im ersten Aspekt auf ein polymeres Material, das Poly(DL-lactid- ϵ -caprolacton) umfasst, welches durch die Copolymerisation von DL-Lactid und ϵ -Caprolacton erhalten wurde und einen Lactidgehalt von 51–75 Mol-%, vorzugsweise 55–70 Mol-%, am meisten bevorzugt 62–69 Mol-%, hat, wobei der Anteil des D-Enantiomers oder L-Enantiomers des Lactids 65–95 Mol-% beträgt.

[0006] Die Artikel der Erfindung zeigen ausgezeichnete mechanische Eigenschaften einschließlich Spannungs-Dehnungs-Verhalten, E-Modul und Zugfestigkeit sowie ausgezeichnetes Quellverhalten im Vergleich zu den Poly(DL-lactid-co- ϵ -caprolacton)-Materialien des Standes der Technik. Weiterhin sind die Materialien der Erfindung vollständig amorph. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Materialien der Erfindung sehr gut für die Verwendung als abbaubare Vorrichtung für medizinische Zwecke geeignet, bei der sowohl Flexibilität als auch mechanische Festigkeit wichtige Merkmale sind, wie Nervenführungen, poröse Gerüste, Implantate, künstliche Haut, künstliche Blutgefäße, Filme und Folien für die Verhinderung einer Adhäsion (von Gewebe) während und nach chirurgischen Operationen, aber auch für die Anwendung in implantierbaren oder injizierbaren Systemen für die langfristige Wirkstoffabgabe.

[0007] Das Lactid (cyclischer Ester von zwei Milchsäuremolekülen) liegt im Copolymer in Form von zwei Milchsäureeinheiten vor.

[0008] Die Artikel der vorliegenden Erfindung kombinieren Flexibilität mit mechanischer Festigkeit bis zu mehreren Wochen oder Monaten nach der Implantation. Flexibilität ist zum Beispiel eine wichtige Vorbedingung für die Handhabung und Formung, während mechanische Festigkeit unter Schutzaspekten wichtig ist. Gerüste sollten zum Beispiel für ausreichenden mechanischen Halt sorgen, um eine Regeneration und Reifung des Gewebes zu ermöglichen.

[0009] Gemäß der vorliegenden Erfindung beträgt der Lactidgehalt in dem Copolymer wenigstens 51 Mol-%. Copolymere mit Lactidgehalten von unter 51% sind zwar hochgradig flexibel, doch haben diese Materialien einen E-Modul und eine Glasübergangstemperatur (Tg), die zu niedrig sind, um den daraus bestehenden Vorrangungen ausreichende mechanische Festigkeit zu verleihen. Außerdem ist das Ausmaß der Quellung dieser Materialien für die meisten biomedizinischen Anwendungen zu hoch, außer möglicherweise für Folien oder Wundverbände. Bei röhrenförmigen Implantaten oder porösen Gerüsten zum Beispiel führen ein niedriger E-Modul und eine ausgedehnte Quellung zu einer leichteren und unerwünschten Kompression, Verformung oder totalem Zusammenbruch und können folglich zu einem ungenügenden Schutz des neu gebildeten Gewebes innerhalb des Röhrchens führen.

[0010] Copolymere mit einem Lactidgehalt von mehr als 75% weisen im Allgemeinen eine ungenügende Flexibilität auf, um sie für die beabsichtigten medizinischen Anwendungen einzusetzen. Insbesondere Nervenführungen, die aus Copolymeren mit Lactidgehalten von mehr als 75% bestehen, können aufgrund einer zu hohen Steifigkeit nicht leicht mit Hilfe von 8-0-, 9-0- oder 10-0-Stichen an die Nervenstümpfe genäht werden.

[0011] Daher haben die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Copolymere einen Lactidgehalt von 51 bis 75 Mol-%, vorzugsweise 55–70 Mol-% und am meisten bevorzugt 62–69 Mol-%. Zum Beispiel haben Nervenführungen aus 65:35-(85/15 L/D)-Lactid-ε-caprolacton, die für die Rekonstruktion peripherer Nerven verwendet werden, bessere mechanische Eigenschaften (E-Modul und Zugfestigkeit) als Nervenführungen, die unter Verwendung derselben Monomeren, aber in einem 50:50-Monomerverhältnis hergestellt werden (z. B. Anfangszugfestigkeit von 40–50 MPa gegenüber 2,5 MPa).

[0012] Es zeigte sich, dass die bekannten Copolymeren (mit einem niedrigen Lactidgehalt) eine relativ niedrige Glasübergangstemperatur haben (-12°C gegenüber 14°C bei den Polymeren gemäß der vorliegenden Erfindung). Diese niedrige Glasübergangstemperatur beeinflusst die mechanischen Eigenschaften (leichtere Kompression) und Quelleigenschaften. Weiterhin beeinflussen die Polymerisationsbedingungen die Polymer-eigenschaften, wie später noch gezeigt wird.

[0013] Nervenführungen mit den angegebenen bevorzugten Lactidgehalten behalten während des Nervenwachstums bessere mechanische Eigenschaften zurück. Der Grad der Quellung dieser Nervenführungen kann sehr niedrig sein, was die Gefahr einer Kompression des neu gebildeten Nervengewebes verhindert. Außerdem ist die Flexibilität dieser Polymere günstig in Bezug auf die Wechselwirkung mit dem umgebenden Ge-webe und dessen Reaktion.

[0014] Die mechanischen Eigenschaften und das Abbauberhalten, insbesondere die Quellung, des Copolymer der vorliegenden Erfindung können weiterhin eingestellt werden, indem man das Verhältnis des L-Enantiomers zum D-Enantiomer des Lactids im Copolymer (L/D-Verhältnis) wählt. Bevorzugte Copolymeren mit ausgezeichneten mechanischen Eigenschaften (insbesondere Quellverhalten) sind solche, die ein Lactid-L/D-Verhältnis (mol/mol) von 65/35 bis 95/5, vorzugsweise 70/30 bis 90/10, am meisten bevorzugt etwa 85/15, aufweisen. Aufgrund des Quellverhaltens dieser bevorzugten Copolymeren sind sie für die Verwendung als Nervenführungen besonders gut geeignet. Copolymeren mit einem L/D-Verhältnis von mehr als 95/5 können zur Bildung von kristallinem Material führen.

[0015] Umgekehrt kann ein Copolymer, das ein Lactidverhältnis des D-Enantiomers zum L-Enantiomer des Lactids (D/L-Verhältnis) in den oben genannten bevorzugten Bereichen aufweist, mit ähnlichem Vorteil verwendet werden. Aus praktischen Gründen ist es jedoch bevorzugt, die Polymere mit den angegebenen L/D-Verhältnissen und nicht mit den D/L-Verhältnissen herzustellen, da das L-Enantiomer weniger kostspielig ist.

[0016] Insbesondere sind die Spannungs-Dehnungs-Merkmale in den oben genannten bevorzugten Berei-chen beträchtlich verbessert, wie in **Fig. 1** gezeigt ist, die als Beispiel die mechanischen Eigenschaften von fünf Nervenführungen zeigt, die gemäß der vorliegenden Erfindung bei Synthesetemperaturen von 110°C , 120°C bzw. 130°C hergestellt wurden. Zum Vergleich ist das Spannungs-Dehnungs-Verhalten einer Nervenführung aus einem Copolymer mit einem Monomerverhältnis von 50:50 gezeigt (Kurve G), was dessen schlechtere mechanische Eigenschaften im Vergleich mit denjenigen mit einem höheren Lactidgehalt zeigt.

[0017] Weiterhin hat das L/D-Verhältnis eine ausgeprägte Wirkung auf das Quellverhalten, was in **Fig. 4** gezeigt wird. Diese Figur zeigt eindeutig, dass die Quellung in Nervenführungen aus einem Copolymer mit einem L/D-Verhältnis im bevorzugten Bereich reduziert ist im Vergleich zu Nervenführungen aus einem Copolymer mit einem L/D-Verhältnis von 1, während sie dasselbe Lactid/Caprolacton-Verhältnis haben.

[0018] Der Artikel gemäß der vorliegenden Erfindung kann durch eine herkömmliche Copolymerisationsreaktion hergestellt werden, wie im Folgenden weiter gezeigt wird. Eine der Synthesebedingungen ist die Copolymerisationstemperatur. Es hat sich gezeigt, dass bei 110°C hergestellte Copolymeren etwas bessere mechanische Anfangseigenschaften zeigen als Copolymeren mit einer ähnlichen Zusammensetzung, die bei 120°C hergestellt werden.

[0019] Eine Polymerisationstemperatur von weniger als 110°C führt zu einem geringeren Umsatz und einer erheblich längeren Polymerisationszeit, um hohe Umsätze zu erhalten. Das homogene Mischen der Monomere ist bei niedrigeren Temperaturen ebenfalls schwieriger (Lactid schmilzt bei etwa 125°C).

[0020] Ein hoher Umsatz ergibt zwar im Allgemeinen ein Copolymer mit einer höheren Reinheit, doch kann die erforderliche Reinheit auch leicht durch Extraktion von nicht umgesetzten Monomeren mit Hilfe von organischen Lösungsmitteln erhalten werden.

[0021] Die Zusammensetzung des hergestellten Copolymers kann mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ bei 300 MHz von Lösungen des Copolymers in deuteriertem Chloroform bestimmt werden. Es sei angemerkt, dass sich die relativen Ausgangsmengen von Lactid- und ϵ -Caprolacton-Monomeren, die verwendet werden, um das Copolymer zu synthetisieren, aufgrund der unvollständigen Umsetzung signifikant von der Menge unterscheiden können, die tatsächlich in das Copolymer eingebaut wird. Die tatsächliche Menge von Monomeren in den Copolymeren der vorliegenden Erfindung (z. B. ausgedrückt als Lactidgehalt im Polymer anstatt der relativen Menge der Ausgangsmaterialien) kann stets durch $^1\text{H-NMR}$ bei 300 MHz von Lösungen des Copolymers in deuteriertem Chloroform bewertet werden.

[0022] Die Grenzviskositätszahl kann als Parameter verwendet werden, der das Molekulargewicht widerspiegelt, wie im Folgenden ausführlicher erläutert wird.

[0023] Bevorzugte Temperaturbereiche für die Copolymerisationsreaktion sind 100–130°C, besonders bevorzugt 110–120°C. Eine höhere Polymerisationstemperatur führt im Allgemeinen zu einem höheren Umsatz, aber einem niedrigeren Molekulargewicht und kürzeren Sequenzen von Monomeren im Copolymer.

[0024] Die Verteilung von Monomeren im Copolymer kann eine große Wirkung auf dessen Eigenschaften haben. Da Lactid und ϵ -Caprolacton unterschiedliche Reaktivitäten haben, hat das Copolymer eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Blockstruktur. Die Länge der Copolymerseinheiten, die aus einer Art von Monomer bestehen (mittlere Sequenzlänge \bar{L}_{Lac} und \bar{L}_{Cap}) wird durch die Polymerisationsbedingungen und die Monomerzusammensetzung bestimmt: eine höhere Polymerisationstemperatur, längere Polymerisationszeit und höhere Katalysatorkonzentration führen zu kleineren mittleren Sequenzlängen (es findet mehr Umesterung statt). Ein größerer Gehalt an einem der beiden Monomere im Polymer führt zu einer größeren mittleren Sequenzlänge dieses Monomers.

[0025] Außerdem beeinflusst das L/D-Verhältnis des Lactids die mittleren Sequenzlängen und daher die anderen Polymereigenschaften (siehe die in Tabelle 2 gezeigten Ergebnisse).

[0026] Die mittlere Lactidsequenzlänge ist bei Copolymeren mit einem von 1 sehr verschiedenen L/D-Verhältnis, wie L/D = 85/15 (siehe z. B. unten Beispiele C und D), im Allgemeinen höher als bei ähnlichen Copolymeren mit einem L/D-Verhältnis von 1 oder nahe bei 1, wie L/D = 50/50 (siehe z. B. unten Beispiele E und F), wenn sie unter denselben Polymerisationsbedingungen hergestellt werden. Da die Reaktivität von L- und D-Lactid dieselbe ist, muss die mittlere Sequenzlänge durch die Umesterungsgeschwindigkeit bestimmt werden, die bei Copolymeren mit L/D = 85/15 unter denselben Bedingungen niedriger ist als bei Copolymeren mit L/D = 50/50.

[0027] Eine geeignete Polymerisationszeit wird durch die anderen Polymerisationsbedingungen mitbestimmt, insbesondere durch die Polymerisationstemperatur und die verwendete Menge des Katalysators. Im Allgemeinen liegt die Polymerisationszeit im Bereich von 3–40 Tagen, vorzugsweise 5–13 Tagen. Außerdem führt eine längere Polymerisationszeit im Allgemeinen zu einem höheren Umsatz, aber zu einem niedrigeren Molekulargewicht und kleineren Sequenzen von Monomeren im Polymer. Bei einer Katalysatorkonzentration von M/I = 9000 – 12000 variieren die bevorzugte Polymerisationszeit und -temperatur von mindestens 3 Tagen bei 130°C bis zu höchstens 40 Tagen bei 100°C. Bei einer niedrigeren Katalysatorkonzentration muss die Polymerisationszeit bei derselben Temperatur länger sein.

[0028] Wie bereits erwähnt haben zum Beispiel Nervenführungen aus 65:35-(85/15 L/D)-Lactid- ϵ -Caprolacton, die für die Rekonstruktion peripherer Nerven verwendet werden, bessere mechanische Eigenschaften als

Nervenführungen mit einem 50:50-Monomerverhältnis. Sowohl die Polymerzusammensetzung als auch das Verfahren zur Herstellung des Copolymers bestimmen die mechanischen Eigenschaften der Nervenführungen: ein niedriger Lactidgehalt (50%) und eine sehr lange Polymerisationszeit von 22 Tagen bei 130°C führt zu einer vollständigen Umesterung der Monomere, was kleinere mittlere Monomersequenzlängen ergibt. In einem idealen statistischen 50:50-Copolymer betragen die mittlere Lactid- und Caprolacton-Sequenzlänge, \bar{L}_{Lac} und \bar{L}_{Cap} , 4 bzw. 2 (H.R. Kricheldorf und I. Kreiser, J. Macromol. Sci. Chem., A24 (11), 1345, (1987)). Die Monomerverteilung im Copolymer des Standes der Technik ist vollständig statistisch. Daher führt die kleine mittlere Lactidsequenzlänge zu schlechteren mechanischen Eigenschaften (z. B. Modul, Zugfestigkeit oder Zähigkeit) des 50:50-Copolymers im Vergleich zu denjenigen der Copolymere mit einem größeren Lactidgehalt (und somit einer größeren mittleren Lactidsequenzlänge). Letztlich ist die Monomerverteilung nach einer längeren Polymerisationszeit und/oder bei einer hohen Polymerisationstemperatur in allen Fällen (bei allen L/D-Verhältnissen) vollständig statistisch. Von zwei Copolymeren mit einer ähnlichen mittleren Lactidsequenzlänge zeigt dasjenige mit einem von 1 sehr verschiedenen L/D-Verhältnis (z. B. 85/15) jedoch bessere mechanische Eigenschaften als dasjenige mit einem L/D-Verhältnis von 1. Dies beweist, dass nicht nur die Größe der mittleren Monomersequenzlängen, sondern auch der L-Lactidgehalt der Lactidsequenz die mechanischen Eigenschaften bestimmt. Diese Ergebnisse werden durch die in Tabelle 2 gezeigten Daten bestätigt.

[0029] Eine weitere wichtige Eigenschaft der Copolymere der vorliegenden Erfindung ist das Molekulargewicht und insbesondere die Molekulargewichtsverteilung. Das Molekulargewicht (seine Verteilung) kann zum Beispiel mit Hilfe von Gelpermeationschromatographie (GPC) bestimmt werden. Zweckmäßiger jedoch wird das Molekulargewicht mit Hilfe eines standardisierten Grenzviskositätszahlassays (ISO 1628-1) bestimmt. Der so erhaltene Wert für die Grenzviskositätszahl ($[\eta]$) (ausgedrückt in dl/g) kann mit Hilfe der wohlbekannten Mark-Houwink-Gleichung in das Gewichtsmittel des Molekulargewichts (M_w) umgerechnet werden: $[\eta] = KM_w^\alpha$, wobei K und α polymerspezifische Parameter sind. Für Lactid-ε-Caprolacton-Copolymere mit einem Lactidgehalt von 45–55% wurden die Mark-Houwink-Konstanten experimentell mit Hilfe von GPC bestimmt: $K = 3,303 \cdot 10^{-3}$ und $\alpha = 0,548$. Ähnlich kann auch das Zahlenmittel des Molekulargewichts (M_n) mit der Grenzviskositätszahl korreliert werden: $[\eta] = 1,019 \cdot 10^{-3} \cdot M_n^{0,659}$, wobei die Parameter ebenfalls mit Hilfe von GPC bestimmt werden. Diese Werte können auch auf die Copolymere dieser Erfindung mit einem höheren Lactidgehalt angewendet werden.

[0030] Bevorzugte polymere Materialien der vorliegenden Erfindung sind solche mit einem Molekulargewicht, das einer gemäß der obigen Beschreibung bewerteten Grenzviskositätszahl von mehr als 4 dl/g, vorzugsweise mehr als 5 dl/g und besonders bevorzugt mehr als 5,5 dl/g entspricht. Die mit Hilfe von GPC bestimmte Molekulargewichtsverteilung oder Polydispersität (M_w/M_n) ist vorzugsweise kleiner als 1,8, besonders bevorzugt kleiner als 1,5.

[0031] Die Eigenschaften des polymeren Materials, insbesondere das Molekulargewicht (seine Verteilung), können gesteuert werden, indem man die Menge an Katalysator, die in der Polymerisationsreaktion verwendet wird, variiert. Besonders gute Ergebnisse werden erhalten, indem man den Katalysator in einer solchen Menge einsetzt, dass das Stoffmengenverhältnis von Lactid und ε-Caprolacton-Monomeren zum Katalysator (M/I) 1000 bis 100 000, vorzugsweise 9000 bis 12 000, beträgt. Niedrigere M/I -Verhältnisse (die einer hohen Katalysatorkonzentration entsprechen) führen im Allgemeinen zu einer schnelleren Polymerisation und einem höheren Umsatz, was zu einem niedrigeren Molekulargewicht und kürzeren Sequenzen von Monomeren im Polymer führt. Höhere M/I -Verhältnisse ergeben im Allgemeinen ein höheres Molekulargewicht und längere Sequenzen von Monomeren im Polymer. Geeignete Katalysatoren für diesen Zweck sind dem Fachmann bekannt. Besonders gut geeignet sind $\text{Sn}(\text{oct})_2$ -Katalysatoren.

[0032] Da die oben genannten Parameter (einschließlich der Polymerisationszeit, der Polymerisationstemperatur, des Anfangsmonomerverhältnisses und der Katalysatorkonzentration) miteinander korreliert sind, werden sich die optimalen Werte für jeden dieser Parameter selbstverständlich von Fall zu Fall unterscheiden. Diese optimalen Werte können jedoch bei der Durchführung der Erfindung leicht gefunden werden, gegebenenfalls indem man einige Routineexperimente durchführt.

[0033] Die Artikel der vorliegenden Erfindung werden in medizinischen Anwendungen verwendet, insbesondere zur Bereitstellung der oben genannten abbaubaren Vorrichtungen für medizinische Zwecke, insbesondere zur Bereitstellung von Nervenführungen. Die Polymere der vorliegenden Erfindung können zum Beispiel zu Filmen, Folien, Röhrchen, Stäben, Propfen, Mikrosphären oder Gittern, entweder massiv oder porös, verarbeitet werden. Die Poren können von klein und nicht miteinander verbunden bis groß und miteinander verbunden variieren. Aus diesem Material können auch mikroporöse Filme (Membranen) hergestellt werden (zum Beispiel mit Porengrößen von nur 5 µm).

[0034] Beispiele für andere Produkte, die aus den Materialien dieser Erfindung hergestellt werden können, sind biomedizinische Drainagen, biomedizinische Röhrchen für Gefäßerweiterungszwecke, biomedizinische Folien für die intrakorporale Anwendung, wie eine Antiadhäisionsfolie, biomedizinische Folien für die topische Verwendung, wie temporäre Wundpflegeabdeckungen oder zur Verhinderung der Narbenbildung, Wundpflegeschäume, Schutzhüllen für Nadeln und Röhrchen, die in den Körper eingeführt werden, Kugeln (Mikrosphären) für die Wirkstoffabgabe, Kugeln (Mikrosphären), Teilchen und Ppropfen für Embolisierungszwecke, Kugeln (Mikrosphären) für kosmetische Operationen, wie Lifting, Behandlung von Falten und Hautkonturfehlern, Gefäßprothesen, Gewebe-Engineering-Gerüste, wie künstliche Haut oder Gerüstpropfen für die Meniskusreparatur.

[0035] Wie in den folgenden Beispielen gezeigt wird, haben die Materialien der vorliegenden Erfindung ausgezeichnete Eigenschaften, zu denen mechanische Festigkeit (Zugfestigkeit, E-Modul, Reißdehnung, Nahtfestigkeit), thermische Eigenschaften (Glasübergangstemperatur, Kristallisation) und Quelleigenschaften (Wasseraufnahme, Volumenerhöhung) gehören. Wichtig für die Anwendung als Nervenführung ist die Retention der mechanischen Festigkeit und Kompressibilität während der Zeit, in der der neue Nerv reift, und die Retention ihrer Abmessungen (eine gewisse Quellung kann wünschenswert sein, um ein permeables Produkt zu erhalten, doch zu viel Quellung führt zu einer Verstopfung des Lumens, was die Regeneration der Nervenfaser negativ beeinflusst).

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

[0036] **Fig. 1** zeigt die Spannungs-Dehnungs-Beziehung von Copolymeren von DL-Lactid und ϵ -Caprolacton mit verschiedenen Monomerzusammensetzungen und hergestellt bei verschiedenen Polymerisationstemperaturen (unter Verwendung der Notation [Lactid/ ϵ -Caprolacton]([L-Lactid]/[D-Lactid])@[Polymerisationstemperatur/°C]):

- (C) 65/35(85/15 L/D)@110°C;
- (D) 65/35(85/15 L/D)@120°C;
- (E) 65/35(50/50 L/D)@110°C;
- (F) 65/35(50/50 L/D)@120°C;
- (B) 56/44(50/50 L/D)@130°C;
- (G) 50/50(85/15 L/D)@130°C;

[0037] Das kleine Bild zeigt die Spannungs-Dehnungs-Kurven bis zu 200% Dehnung.

[0038] **Fig. 2** zeigt die Zugfestigkeit (Reißdehnung) von Poly(DL-lactid- ϵ -caprolacton)-Copolymer-Testproben als Funktion der Zeit (Δ (leere Dreiecke): F; \blacklozenge (ausgefüllte Rauten): D; und o (leere Kreise): C, in-vitro-Messungen unter Verwendung von Copolymeren der angegebenen Zusammensetzung (Notation wie in **Fig. 1**), L = 30 mm, Außendurchmesser = 2,2 mm, Wanddicke = 0,30 bis 0,40 mm) und Stäben (\blacktriangle (ausgefüllte Dreiecke): G, in-vivo-Messungen, subkutan implantierte Stäbe von 3 × 3 × 15 mm).

[0039] **Fig. 3** zeigt den Elastizitätsmodul (E) von Poly(DL-lactid- ϵ -caprolacton)-Copolymer-Testproben, berechnet aus den Spannungs-Dehnungs-Kurven bei niedriger Dehnung als Funktion der Zeit (wegen einer Symbollegende siehe **Fig. 2**).

[0040] **Fig. 4** zeigt die Quellung von Poly(DL-lactid- ϵ -caprolacton)-Copolymeren, berechnet aus der Volumenzunahme von Nervenführungsproben (wegen einer Symbollegende siehe **Fig. 2**).

Beispiele

[0041] Die folgende Notation wird verwendet, um die Zusammensetzung der Copolymeren und ihr Herstellungsverfahren anzugeben: [Lactid/ ϵ -Caprolacton Stoffmengenverhältnis]([L-Lactid]/[D-Lactid])@[Polymerisationstemperatur/°C]).

Analyseverfahren

Charakterisierung von Copolymeren:

[0042] Die folgenden Analyseverfahren wurden in allen Beispielen verwendet, wenn nichts anderes angegeben ist.

[0043] Die Grenzviskositätszahl wurde in Chloroform bei 25°C unter Verwendung eines Ubbelohde-Viskometers (gemäß ISO-Norm 1628-1) gemessen.

[0044] Der so erhaltene Wert für die Grenzviskositätszahl ($[\eta]$) (ausgedrückt in dl/g) wird mit Hilfe der Mark-Houwink-Gleichung in das Gewichtsmittel des Molekulargewichts (Mw) umgerechnet: $[\eta] = KMw^\alpha$, wobei K und α polymerspezifische Parameter sind. Die K- und α -Werte, die für Copolymeren mit 45–55% Lactid berechnet wurden, wurden auch für Copolymeren mit höheren Lactidgehalten verwendet. In ähnlicher Weise wird das Zahlenmittel des Molekulargewichts Mn berechnet.

[0045] Der Monomerumsatz, die Monomerverteilung (mittlere Sequenzlänge, \bar{L}_{Lac} und \bar{L}_{Cap}) und die Copolymerzusammensetzung wurden mit Hilfe von ^1H -NMR bei 300 MHz in Lösungen in deuteriertem Chloroform bestimmt.

Charakterisierung von Nervenführungen:

[0046] Sowohl die Anfangseigenschaften als auch die Eigenschaften während der Abbaustudie wurden an Röhrchen gemessen, die gemäß dem im folgenden Beispiel VII angegebenen Verfahren hergestellt wurden. Die Proben werden vor der Messung im Vakuum bei 40°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, wenn nichts anderes angegeben ist.

[0047] In-vitro-Abbaustudien wurden gemäß ISO/FDIS-15814-Normen durchgeführt.

[0048] Die Grenzviskositätszahlen und Copolymerzusammensetzungen der Röhrchen werden nach den oben beschriebenen Verfahren bestimmt.

[0049] Die thermischen Eigenschaften wurden mit Hilfe eines Perkin-Elmer DSC-7 bestimmt, wobei 5- bis 10-mg-Proben mit einer Geschwindigkeit von 10°C pro Minute erhitzt, mit einer Geschwindigkeit von 40°C pro Minute abgekühlt und erneut mit einer Geschwindigkeit von 10°C pro Minute erhitzt wurden.

[0050] Das Spannungs-Dehnungs-Verhalten wurde mit einer Instron-4301-Zugtestmaschine bestimmt. Die Röhrchen werden bei Raumtemperatur mit einer Traversengeschwindigkeit von 10 mm/Minute gemessen. Die Reißfestigkeit, die Spannung bei 250% Dehnung, die Reißdehnung und der Anfangsmodul wurden anhand dieser Messungen bestimmt. Röhrchen, die einem Abbau unterzogen wurden, wurden "nass" gemessen; das lose Wasser wird durch vorsichtiges Trocknen mit Druckluft und Abwischen mit einem Papiertuch entfernt. Die Abmessungen des Querschnitts der Röhrchen wurden mit einem Mikroskop (Zeiss, Typ STEMI DV4) mit 32-facher Vergrößerung gemessen.

[0051] Die Quellung der Proben wurde aus den Formveränderungen der Röhrchen berechnet, wobei die Abmessungen nach demselben Verfahren bestimmt wurden, wie es für die mechanischen Tests verwendet wurde.

[0052] Die Reinigung und/oder Trocknung von Monomeren und Glaswaren erfolgt nach bereits veröffentlichten Verfahren und reicht aus, um ein Polymer mit den gewünschten Eigenschaften zu erhalten.

Beispiel I: Copolymer A

[0053] DL-Lactid und L-Lactid (Verhältnis 70:30) (Purac, Niederlande) wurden unter Stickstoffatmosphäre in ein Gefäß eingeführt, und die Monomere wurden wenigstens 8 Stunden lang in einem Vakuum bei 45°C getrocknet. ϵ -Caprolacton (Acros, Belgien) wird über CaH_2 getrocknet und unter reduziertem Druck in einer Stickstoffatmosphäre destilliert. Das Lactid und ϵ -Caprolacton wurden unter einem Stickstoffstrom in einem Monomerverhältnis von 50:50 in eine Glasampulle gegeben. Der Katalysator wurde in einer Menge von $1 \cdot 10^{-4}$ mol Katalysator pro Mol Monomer ($M/I = 1 \cdot 10^{-4}$) hinzugefügt. Die Ampulle wurde in flüssigem Stickstoff gekühlt und im Vakuum (10^{-6} bis 10^{-7} mbar) zugeschmolzen. Die Ampulle wurde auf Raumtemperatur und dann auf 110°C erwärmt. Der Inhalt wurde geschüttelt, bis das Gemisch homogen war. Die Polymerisation fand 14 Tage lang bei 110°C statt.

[0054] Der Monomerumsatz betrug 85%. Der Lactidgehalt im Polymer betrug 67%. Die Grenzviskositätszahl betrug 5,2 dl/g. Das Molekulargewicht Mw (gemessen durch GPC) beträgt 700 000. Die Polydispersität D beträgt 1,47.

Beispiel II: Copolymer B (Vergleichsbeispiel)

[0055] DL-Lactid (Purac, Niederlande) wurde unter Stickstoffatmosphäre in ein Gefäß eingeführt, und das Monomer wurde wenigstens 8 Stunden lang in einem Vakuum bei 45°C getrocknet. ϵ -Caprolacton (Acros, Belgien) wurde über CaH₂ getrocknet und unter reduziertem Druck in einer Stickstoffatmosphäre destilliert.

[0056] Das Lactid und ϵ -Caprolacton wurden unter einem Stickstoffstrom in einem Monomererverhältnis von 50:50 in eine Glasampulle gegeben. Der Katalysator wurde in einer Menge von 1,2·10 mol Katalysator pro Mol Monomer hinzugefügt. Die Ampulle wurde in flüssigem Stickstoff gekühlt und im Vakuum (10⁻⁶ bis 10⁻⁷ mbar) zugeschmolzen. Die Ampulle wurde auf Raumtemperatur und dann auf 130°C erwärmt. Der Inhalt wurde geschüttelt, bis das Gemisch homogen war. Die Polymerisation fand 66 Stunden (3 Tage) lang bei 130°C statt.

[0057] Der Monomerumsatz betrug 88%. Der Lactidgehalt im Polymer betrug 56%. Die Grenzviskositätszahl betrug 4,2 dl/g. Die Fällung des Polymers in Ethanol (aus einer Chloroformlösung) ergab ein Polymer mit einer Grenzviskositätszahl von 5,5 dl/g.

[0058] Das Molekulargewicht Mw (gemessen durch GPC) beträgt 750 000. Die Polydispersität D betrug 1,55.

Beispiel III: Copolymer C

[0059] DL-Lactid und L-Lactid (Verhältnis 70:30) (Purac, Niederlande) wurden unter Stickstoffatmosphäre in ein Gefäß eingeführt und wenigstens 8 Stunden lang in einem Vakuum bei 45°C getrocknet. ϵ -Caprolacton (Acros, Belgien) wird über CaH₂ getrocknet und unter reduziertem Druck in einer Stickstoffatmosphäre destilliert.

[0060] Glasampullen werden innen mit einer Teflonfolie (Fluortec) bedeckt und über Nacht in einem Ofen getrocknet. Zu dem Lactid in dem Gefäß wurde ϵ -Caprolacton in einem Monomererverhältnis von 62:38 mol/mol (Lactid/ ϵ -Caprolacton) gegeben. Der Katalysator wurde in einer Menge von 1·10⁻⁴ mol Katalysator pro Mol Monomer hinzugefügt. Nach 20 Minuten Homogenisierung bei 120°C wurde das Gemisch unter einem Stickstoffstrom in die Glasampullen gegossen, und danach wurden die Ampullen mit einem Stopfen verschlossen. Die Ampullen wurden 312 Stunden (13 Tage) lang auf 110°C erhitzt. Die Grenzviskositätszahl betrug 6,2 dl/g. Der Monomerumsatz betrug 95%. Der Lactidgehalt im Polymer (berechnet durch NMR) betrug 65%.

Beispiel IV: Copolymer D

[0061] Das Verfahren von Beispiel III wurde befolgt, wobei man eine Reaktionstemperatur von 120°C verwendete. Die Polymerisation wurde 168 Stunden (7 Tage) lang durchgeführt. Der Monomerumsatz betrug 95%. Der Lactidgehalt im Polymer betrug 65%. Die Grenzviskositätszahl betrug 5,5 dl/g.

Beispiel V: Copolymer E (Vergleichsbeispiel)

[0062] Das Verfahren von Beispiel III wurde befolgt, wobei L/D-Lactid in einem Verhältnis von 50:50 verwendet wurde. Die Reaktionstemperatur betrug 110°C. Die Polymerisation wurde 312 Stunden (13 Tage) lang durchgeführt. Der Monomerumsatz betrug 95%. Der Lactidgehalt im Polymer betrug 65%. Die Grenzviskositätszahl betrug 5,6 dl/g.

Beispiel VI: Copolymer F (Vergleichsbeispiel)

[0063] Das Verfahren von Beispiel III wurde befolgt, wobei L/D-Lactid in einem Verhältnis von 50:50 verwendet wurde. Die Reaktionstemperatur betrug 120°C. Die Polymerisation wurde 168 Stunden (7 Tage) lang durchgeführt. Der Monomerumsatz betrug > 96%. Der Lactidgehalt im Polymer betrug 64%. Die Grenzviskositätszahl betrug 5 dl/g.

[0064] Die Ergebnisse der Copolymere A–F sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Beispiel VII: Herstellung von Nervenführungen

[0065] Nervenführungen wurden aus den Copolymeren A–F hergestellt, die gemäß der obigen Beschreibung hergestellt wurden. Zu diesem Zweck wurde für jedes Copolymer eine Polymerlösung in Chloroform auf Dornen mit verschiedenen Durchmessern einer Tauchbeschichtung unterzogen. Nach dem Tauchen wurde der Dorn

horizontal platziert, und das Lösungsmittel wurde 5 Minuten lang abdampfen gelassen, während der Dorn rotierte. Dieses Verfahren wurde wiederholt, bis die gewünschte Wanddicke erhalten wurde. Der Dorn mit der Copolymerschicht wurde zuerst in Ethanol und danach in destilliertes Wasser gegeben. Die Röhrchen wurden von dem Dorn abgenommen und in die geeigneten Längen geschnitten. Sie wurden in Ethanol gegeben, und anschließend erfolgte eine Trocknung im Vakuum bei 40°C, um Monomer- und niedermolekulare Rückstände sowie organische Lösungsmittel zu entfernen. Die Eigenschaften der so erhaltenen Nervenführungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Copolymerzusammensetzung und Polymerisationsbedingungen

Copolymer	Lactid/ ϵ -Cap-Verhältnis im Polymer	L/D-Verhältnis des Lactids	Polymerisationsstemperatur	Polymerisationszeit ^a	Reinigungsverfahren (Röhrchen)
A	67/33	85/15	110°C	14 Tage/Vakuum	Extraktion mit Ethanol
B*	56/44	50/50	130°C	3 Tage/Vakuum	gefälltes Polymer
C	65/35	85/15	110°C	13 Tage	Extraktion mit Ethanol
D	65/35	85/15	120°C	7 Tage	Extraktion mit Ethanol
E*	65/35	50/50	110°C	13 Tage	Extraktion mit Ethanol
F*	64/36	50/50	120°C	7 Tage	Extraktion mit Ethanol
G ^{b)}	50/50	85/15	130°C	22 Tage	gefällt

^aDie Polymerisation wurde, wo dies angegeben ist, im Vakuum durchgeführt, andere wurden unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

^b) G ist ein Material des Standes der Technik. Das Herstellungsverfahren wurde bereits von Den Dunnen et al. veröffentlicht, 3. Biomed. Mater. Res. 29 (1995) 757–766.

*) Vergleichsbeispiele

[0066] Die thermischen und mechanischen Eigenschaften und die Monomerverteilung wurden unter Verwendung der oben beschriebenen Techniken bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Thermische und mechanische Eigenschaften und Monomerverteilung von Nervenführungen von Copolymeren mit unterschiedlicher Monomerzusammensetzung, die unter verschiedenen Bedingungen hergestellt wurden.

Code	Zusammensetzung + Tpol	Spannung bei 250% [MPa]	Zugfestigkeit [MPa]	E [MPa]	Reißdehnung [%]	Tg [°C]	$\bar{L}_{\text{Lac}}^{\text{b}}$	$\bar{L}_{\text{Cap}}^{\text{c}}$
A	67/33 (85/15 L/D) @110 °C	3,0	40,0	4,5-5,0	900	17,7	8,9	2,0
C	65/35 (85/15 L/D) @110 °C	3,0	38,3	4,5	835	14,6	9,2	2,5
D	65/35 (85/15 L/D) @120 °C	2,8	32,2	4,1	833	14,4	8,0	2,2
E*	65/35 (50/50 L/D) @110 °C	2,2	15,2	3,5	910	11,7	8,1	2,2
F*	65/35 (50/50 L/D) @120 °C	1,9	17,2	2,5	1080	11,5	7,0	1,9
B*	56/44 (50/50 L/D) @130 °C	1,8	4,1	2,4	925	3,8	5,5	2,2
G	50/50 (85/15 L/D) @130 °C	1,3	2,5	1,5	900	-12,0	4,0	2,0

a) G ist ein Material des Standes der Technik. Ein Teil der Eigenschaften von (G) wurde bereits von Den Dunnen et al. veröffentlicht, 3. Biomed. Mater. Res. 29 (1995) 757–766.

b) \bar{L}_{Lac} : Länge der Copolymereneinheiten, die aus Lactidmonomeren bestehen (mittlere Sequenzlänge).

c) \bar{L}_{Cap} : Länge der Copolymereneinheiten, die aus Caprolactonmonomeren bestehen (mittlere Sequenzlänge).

*) Vergleichsbeispiele

Ergebnisse und Diskussion

[0067] Fig. 1 zeigt die Wirkung der Copolymerzusammensetzung auf die anfängliche Spannungs-Dehnungs-Beziehung von Nervenführungen aus Poly(DL-lactid-ε-caprolacton) mit unterschiedlicher Monomerzusammensetzung (Copolymer C (65/35-85/15@110), D (65/35-85/15@120), E (65/35-50/50@110), F (65/35-50/50@120), B (56/44-50/50@130)) und G (50/50-85/15@130). Aus den Ergebnissen in Tabelle 2 und Fig. 1 geht klar hervor, dass die mechanischen Eigenschaften bei Abnahme des Lactidgehalts reduziert werden. Aufgrund der anfänglichen Eigenschaften aller Röhrchen A–F sind diese jedoch geeignet, auf Nervenführungen oder andere medizinische Geräte aufgetragen zu werden. Weiterhin haben die Copolymeren mit einem L/D-Verhältnis von 85/15 bessere mechanische Anfangseigenschaften als ihre 50/50-Analoga, wenn sie unter denselben Bedingungen hergestellt werden. Sie haben auch höhere Tg-Werte. Außerdem gilt: Je niedriger die Polymerisationstemperatur, desto besser die mechanischen Eigenschaften. Die Polymerisationstemperatur hat nur eine geringfügige Wirkung auf den Tg-Wert.

[0068] Fig. 2 zeigt die Reißdehnung (Zugfestigkeit) von Poly(DL-lactid-ε-caprolacton)-Nervenführungen mit einem Copolymerverhältnis von 65/35 als Funktion der Abbaazeit (in-vitro-Experimente, Phosphatpuffer pH 7,5, 37°C, 2 Chargen, N = 3 pro Charge). Außerdem sind die Ergebnisse für Röhrchen aus Copolymer G (Monomerverhältnis 50/50) zum Vergleich abgebildet.

[0069] Fig. 3 zeigt die Änderung des Elastizitätsmoduls der unter Fig. 2 beschriebenen Nervenführungen (C, D, F und G) mit der Zeit unter denselben Bedingungen.

[0070] Aus diesen Figuren folgt, dass die Copolymeren der Erfindung verbesserte mechanische Eigenschaften für die Anwendung in medizinischen Vorrichtungen, wie künstlichen bioresorbierbaren Nervenführungen, im Vergleich zu dem Material des Standes der Technik aufweisen.

[0071] Fig. 4 zeigt die Quellung der aus den Copolymeren C, D, F und G hergestellten Nervenführungen mit der Zeit unter denselben Bedingungen. Es wird eindeutig gezeigt, dass sowohl der Lactidgehalt als auch das L/D-Verhältnis die Quellung der Nervenführungen stark beeinflussen.

Patentansprüche

1. Artikel, umfassend ein polymeres Material, das ein Poly(DL-lactid-co- ϵ -caprolacton)-Copolymer umfasst, welches durch die Copolymerisation von DL-Lactid und ϵ -Caprolacton erhalten wurde, wobei das Copolymer einen Lactidgehalt von 51–75 Mol-%, vorzugsweise 55–70 Mol-%, hat und wobei der Anteil des D-Enantiomers oder L-Enantiomers des Lactids 65–95 Mol-% beträgt, zur Verwendung in einer medizinischen Anwendung.
2. Artikel gemäß Anspruch 1, wobei der Anteil des D-Enantiomers oder L-Enantiomers des Lactids in dem polymeren Material 70–90 Mol-%, vorzugsweise etwa 85 Mol-%, beträgt.
3. Artikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das polymere Material ein Poly(DL-lactid-co- ϵ -caprolacton)-Copolymer umfasst, welches durch die Copolymerisation von DL-Lactid und ϵ -Caprolacton erhalten wurde, wobei das Copolymer einen Lactidgehalt von 55–70 Mol-% hat.
4. Artikel gemäß Anspruch 3, wobei der Anteil des D-Enantiomers oder L-Enantiomers des Lactids in dem polymeren Material 65–95 Mol-%, vorzugsweise 70–90 Mol-%, besonders bevorzugt etwa 85 Mol-%, beträgt.
5. Artikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das polymere Material eine Polydispersität (M_w/M_n) von weniger als 1,8, vorzugsweise weniger als 1,5, hat.
6. Artikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das polymere Material eine Grenzviskositätszahl von mehr als 4 dl/g, vorzugsweise mehr als 5 dl/g und am meisten bevorzugt mehr als 5,5 dl/g hat.
7. Artikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das polymere Material erhalten wird, indem man die Polymerisation bei einer Temperatur von 100°C bis 130°C, vorzugsweise 110–120°C, durchführt.
8. Artikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das polymere Material erhalten wird, indem man die Polymerisation während eines Zeitraums von 3–40 Tagen durchführt, wobei die Temperatur vorzugsweise linear in Abhängigkeit von der Polymerisationszeit ausgewählt wird aus dem Intervall: 130°C (bei 3 Tagen) bis 100°C (bei 40 Tagen).
9. Artikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das polymere Material erhalten wird, indem man die Polymerisation unter Verwendung eines Katalysators, vorzugsweise eines Sn(oct)₂-Katalysators, in einer solchen Menge durchführt, dass das Stoffmengenverhältnis von Lactid- und ϵ -Caprolacton-Monomeren zu dem Katalysator (M/I) 1000–100000, vorzugsweise 9000–12000, beträgt.
10. Artikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Copolymer einen Lactidgehalt von 62–69 Mol-% hat.
11. Artikel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus biomedizinischen Drainagen, biomedizinischen Röhrchen für Gefäßerweiterungszwecke, biomedizinischen Folien für die intrakorporale Anwendung, biomedizinischen Folien für die topische Verwendung, Wundpflegeschäumen, Schutzhüllen für Nadeln und Röhrchen, die in den Körper eingeführt werden, Kugeln (Mikrosphären) für die Wirkstoffabgabe, Kugeln (Mikrosphären), Teilchen und Ppropfen für Embolisierungszwecke, Kugeln (Mikrosphären) für kosmetische Operationen, Gefäßprothesen, Gewebe-Engineering-Gerüsten besteht.

Es folgen 4 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

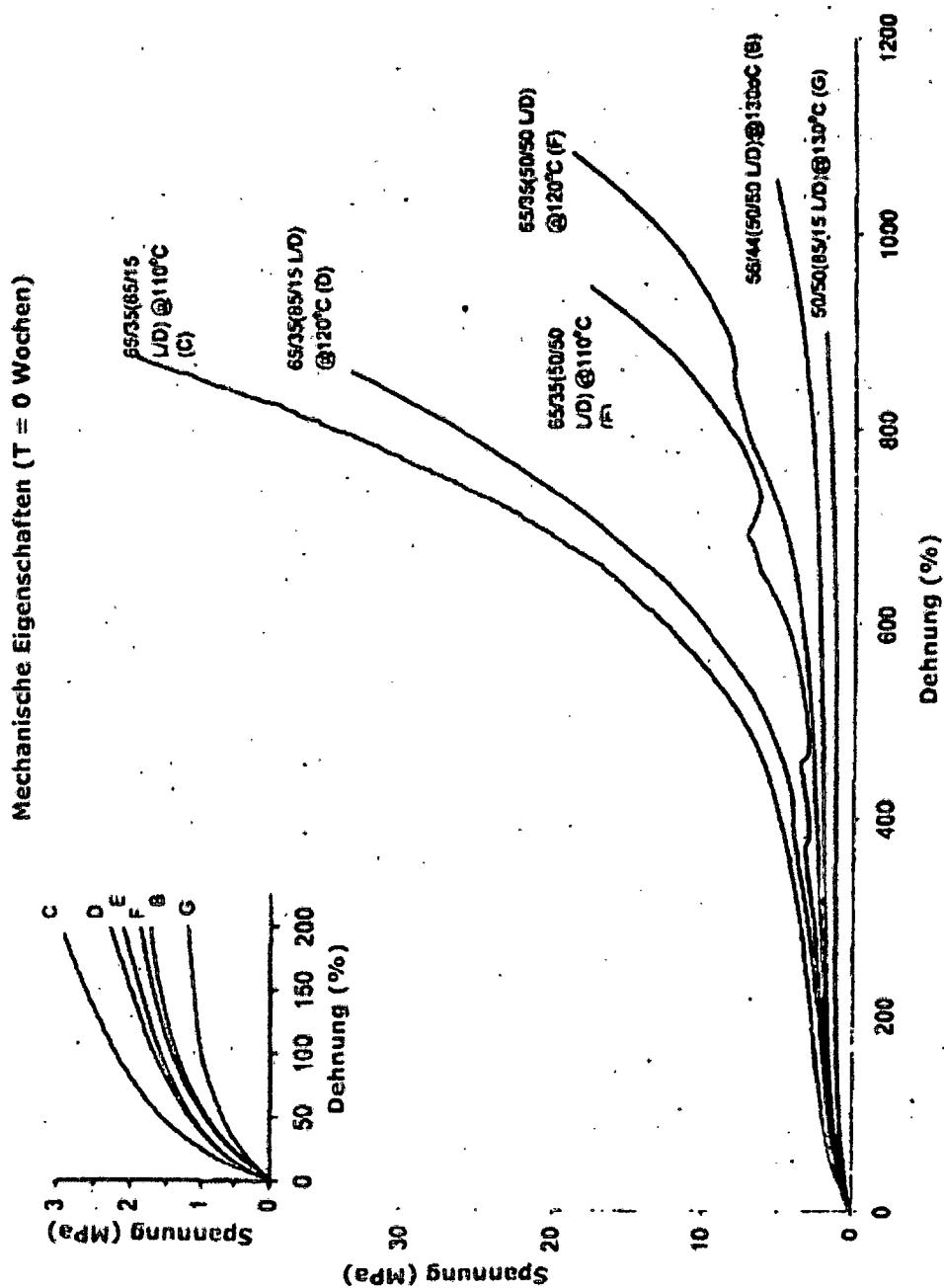


Fig. 1

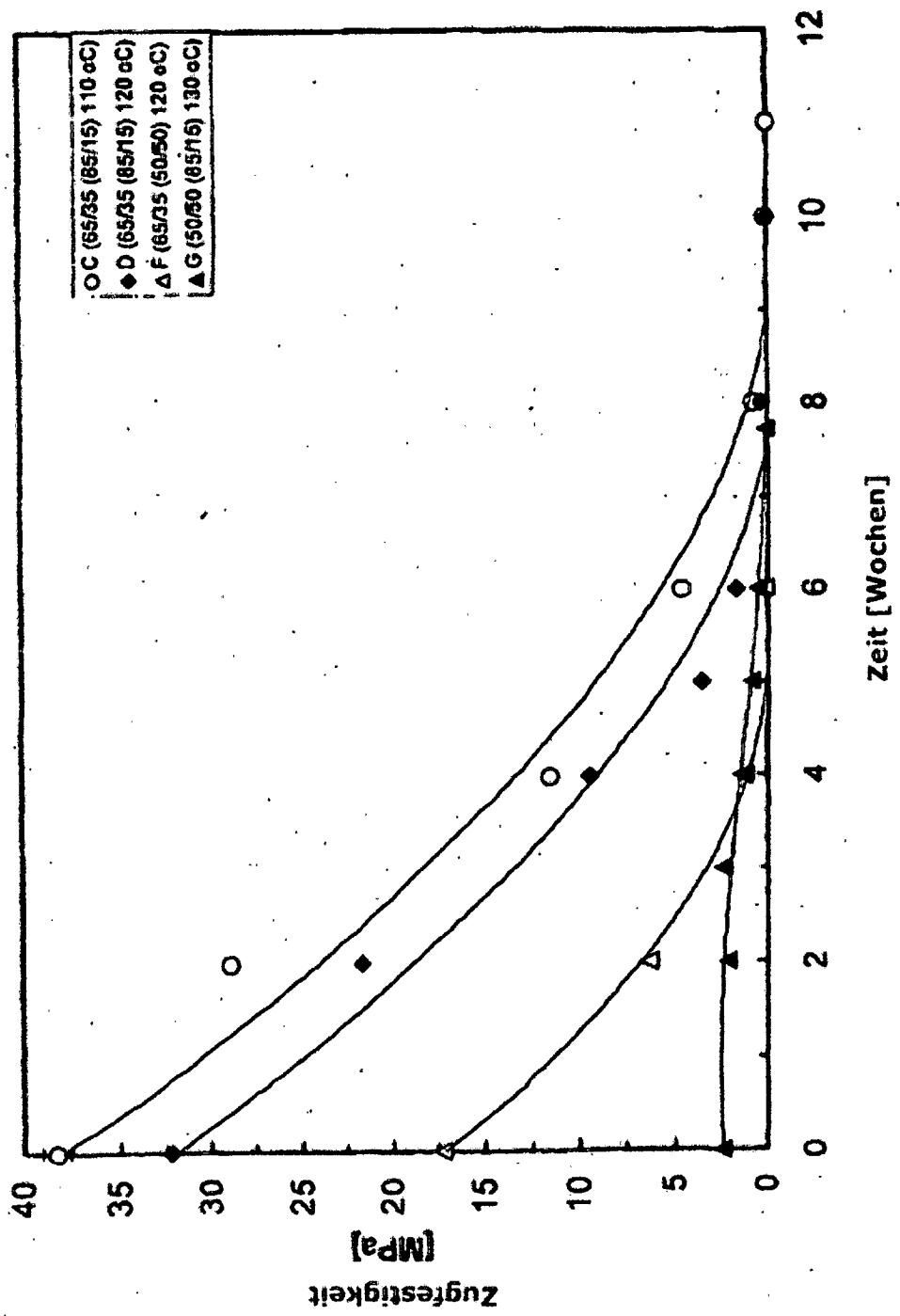


Fig. 2

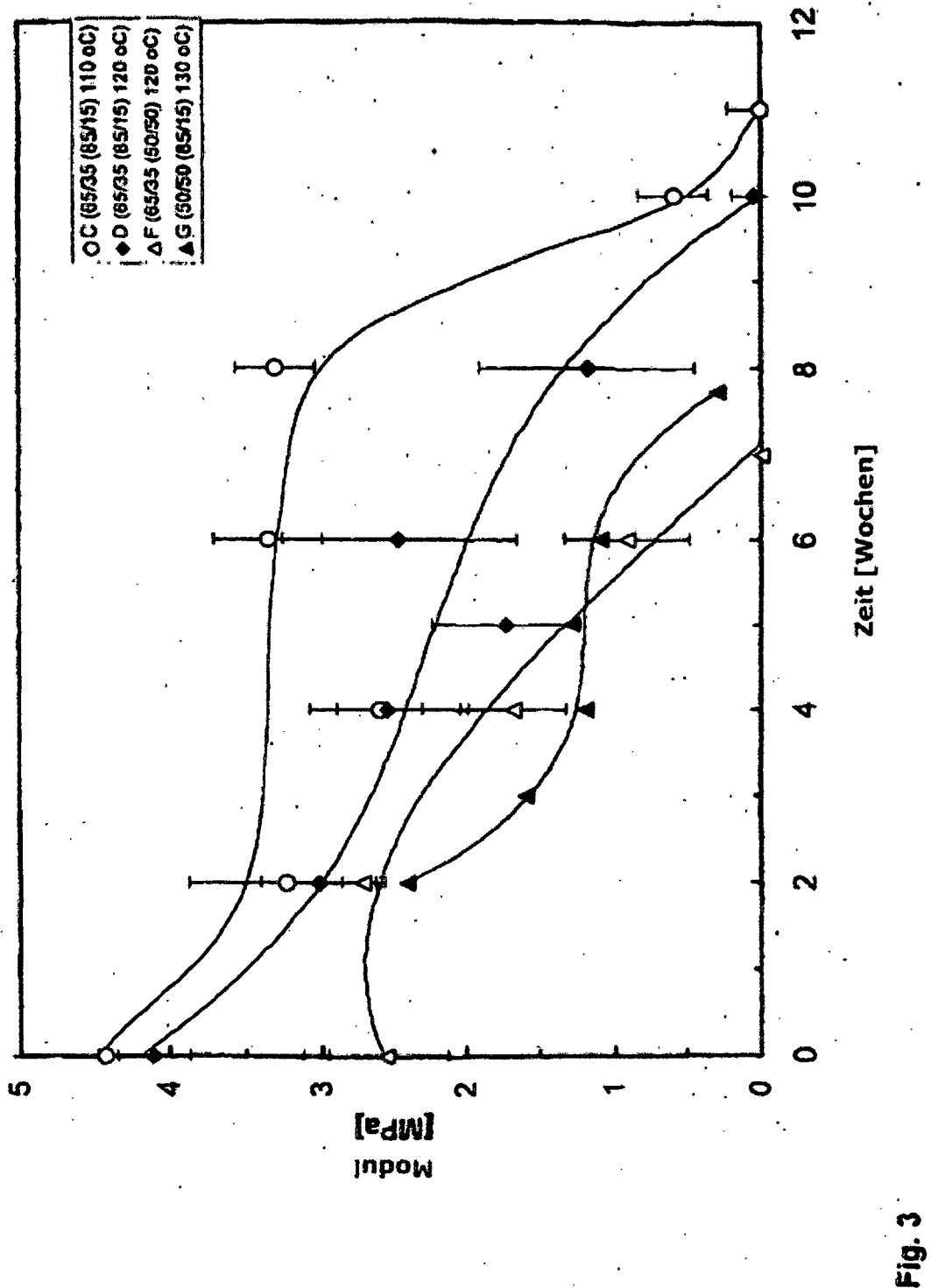


Fig. 3

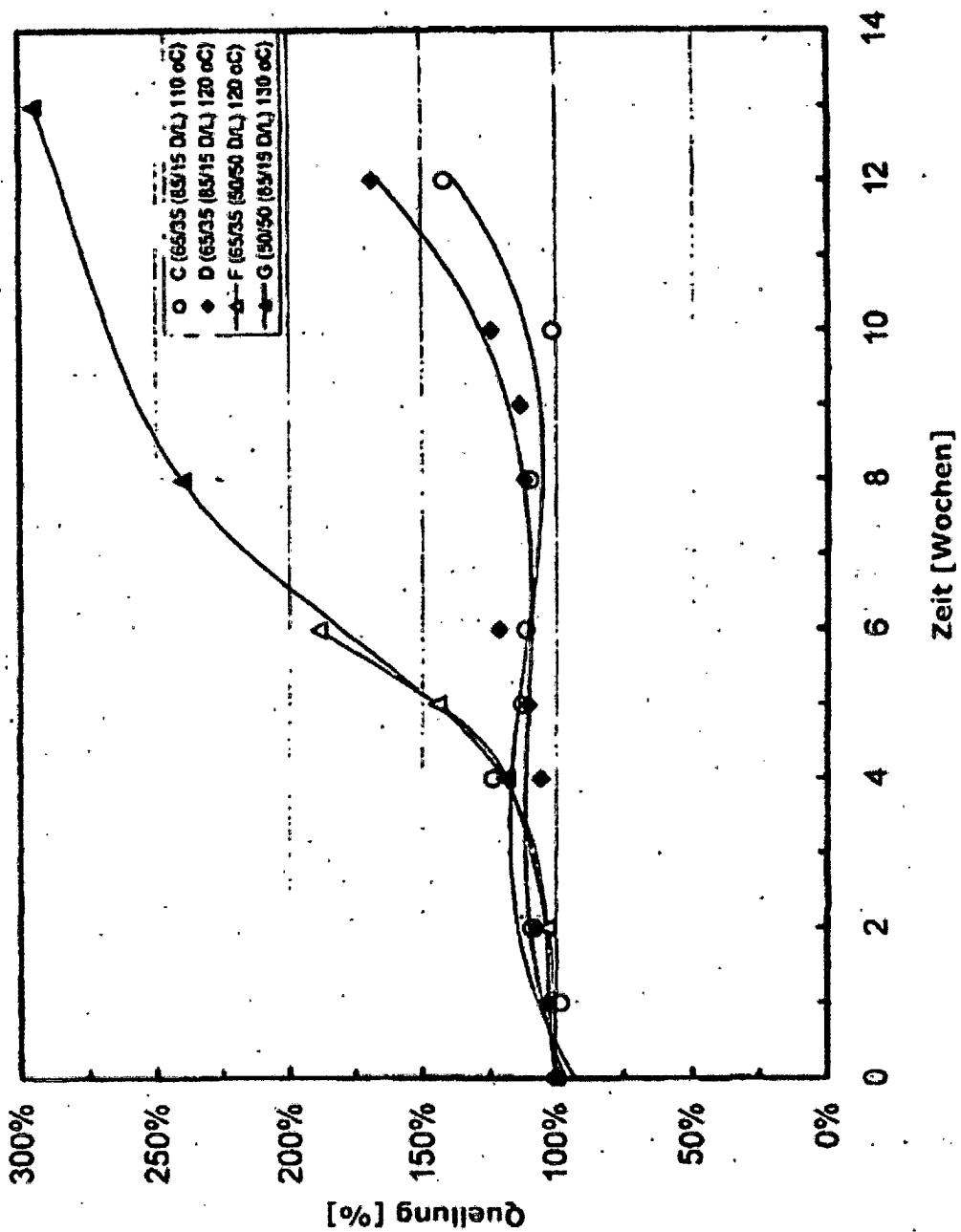


Fig. 4